2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 17
2.7.6.1 A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, metabolism, and excretion of GS-4059 in healthy subjects（GS-US-401-1768）（参考資料） 20
2.7.6.2 An open-label, multi-center, non-randomised phase I dose-escalation study to investigate the safety and tolerability of ONO-4059 given as monotherapy in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL)（ONO-4059POE001）（評価資料） 40
2.7.6.3 ONO-4059 第I相試験　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）に対する多施設共同非盲検非対照用量漸増試験（ONO-4059-01）（評価資料） 153
2.7.6.4 A phase 1 study to evaluate the effect of inhibitors of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3 and inducers of cytochrome P450 3A (CYP3A) on GS-4059 pharmacokinetics（GS-US-401-1765）（参考資料） ... 204
2.7.6.5 A phase 1 study of capsule and tablet formulations of ONO/GS-4059 to determine the relative bioavailability, food effect, and interaction with omeprazole in healthy volunteers（GS-US-401-1767）（参考資料） 222
2.7.6.6 ONO-4059 臨床薬理試験　日本人健康成人男性を対象とした食事の影響及び薬物相互作用試験（ONO-4059-04 試験）（評価資料） 243
2.7.6.7 ONO-4059 第I／II相試験　再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4059-02）（評価資料） 264

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 18
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験） 20
表 2.7.6.1-2 試験スケジュール（GS-US-401-1768 試験） 25
表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（GS-US-401-1768 試験） 28
表 2.7.6.1-4 解析対象集団（GS-US-401-1768 試験） 29
表 2.7.6.1-5 人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1768 試験） 30
表 2.7.6.1-6 LSC により求めた全血中[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験） 32

表 2.7.6.1-7　LSC により求めた血漿中[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験）.....32
表 2.7.6.1-8　LC/MS/MS により求めた血漿中非放射性標識 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験）.....32
表 2.7.6.1-9　プール血漿中の[^{14}C]総放射能の曝露（AUC24h）に対する未変化体及び各代謝物の割合（GS-US-401-1768 試験）.....33
表 2.7.6.1-10　0～96 時間蓄尿の尿検体中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能量の投与放射能量に対する割合（GS-US-401-1768 試験）.....34
表 2.7.6.1-11　0～96 時間採集した糞便検体中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能量の投与放射能量に対する割合（GS-US-401-1768 試験）.....35
表 2.7.6.1-12　有害事象の概要（GS-US-401-1768 試験）.....37
表 2.7.6.1-13　有害事象（GS-US-401-1768 試験）.....38
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）.....40
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（スクリーニング期～第 6 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）.....46
表 2.7.6.2-3　治験スケジュール（追加投与期間：第 7 サイクル～第 12 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）.....50
表 2.7.6.2-4　治験スケジュール（延長投与期間：第 13 サイクル～第 24 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）.....52
表 2.7.6.2-5　治験スケジュール（延長投与期間：第 25 サイクル～疾患進行）（ONO-4059POE001 試験）.....55
表 2.7.6.2-6　被験者の内訳（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験）.....59
表 2.7.6.2-7　被験者の内訳（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験）.....60
表 2.7.6.2-8　解析対象集団（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験）.....62
表 2.7.6.2-9　解析対象集団（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験）.....63
表 2.7.6.2-10　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，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....65
表 2.7.6.2-11　ベースラインの疾患特性の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....66
表 2.7.6.2-12　治療歴の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....67
表 2.7.6.2-13　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....69

表 2.7.6.2-14　ベースラインの疾患特性の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）……70
表 2.7.6.2-15　治療歴の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）……72
表 2.7.6.2-16　ONO-4059 の曝露及び投与状況（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……74
表 2.7.6.2-17　ONO-4059 の曝露及び投与状況（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……75
表 2.7.6.2-18　総合効果（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）……77
表 2.7.6.2-19　総合効果（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）……80
表 2.7.6.2-20　すべての被験者における第 1 サイクル 1 日目の時点での ONO-4059 の薬物動態パラメータ（ONO-4059POE001 試験，薬物動態解析対象集団）……82
表 2.7.6.2-21　すべての被験者における第 1 サイクル 28 日目の時点での ONO-4059 の薬物動態パラメータ（ONO-4059POE001 試験，薬物動態解析対象集団）……83
表 2.7.6.2-22　有害事象の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……85
表 2.7.6.2-23　有害事象の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……86
表 2.7.6.2-24　用量制限毒性の一覧（CLL 患者及び NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……88
表 2.7.6.2-25　死亡の一覧（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……90
表 2.7.6.2-26　死亡の一覧（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……90
表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……97
表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……110
表 2.7.6.2-29　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……122
表 2.7.6.2-30　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）……125

表 2.7.6.2-31　副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 128
表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 132
表 2.7.6.2-33　Grade 3 以上の副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 137
表 2.7.6.2-34　Grade 3 以上の副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 139
表 2.7.6.2-35　死亡に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 140
表 2.7.6.2-36　死亡に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 141
表 2.7.6.2-37　重篤な有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 142
表 2.7.6.2-38　重篤な有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 145
表 2.7.6.2-39　投与中止に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 147
表 2.7.6.2-40　投与中止に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 148
表 2.7.6.2-41　休薬に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 149
表 2.7.6.2-42　休薬に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF） 151
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験） 153
表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（スクリーニング期間から第 6 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験） 159
表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（第 7 サイクルから第 12 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験） 162
表 2.7.6.3-4　試験スケジュール（第 13 サイクルから第 24 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験） 164
表 2.7.6.3-5　試験スケジュール（第 25 サイクル以降）（ONO-4059-01 試験） 166
表 2.7.6.3-6　被験者の内訳及び中止理由（ONO-4059-01 試験，SAF） 168

表 2.7.6.3-7　解析対象集団（ONO-4059-01 試験，ENR）.....169
表 2.7.6.3-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-4059-01 試験，SAF）.....169
表 2.7.6.3-9　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4059-01 試験，SAF）.....172
表 2.7.6.3-10　抗腫瘍効果の要約（ONO-4059-01 試験，FAS）.....174
表 2.7.6.3-11　無増悪生存期間（ONO-4059-01 試験，FAS）.....174
表 2.7.6.3-12　全生存期間（ONO-4059-01 試験，FAS）.....175
表 2.7.6.3-13　奏効期間（ONO-4059-01 試験，FAS）.....177
表 2.7.6.3-14　無イベント期間（ONO-4059-01 試験，FAS）.....178
表 2.7.6.3-15　奏効に至るまでの期間（ONO-4059-01 試験，FAS）.....179
表 2.7.6.3-16　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（第 1 サイクル 1 及び 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）.....183
表 2.7.6.3-17　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC12h の累積係数（幾何平均値及び 95%信頼区間）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）.....184
表 2.7.6.3-18　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC のパワーモデルによる用量比例性の解析（第 1 サイクル 1 及び 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）.....188
表 2.7.6.3-19　有害事象の要約（ONO-4059-01 試験，SAF）.....189
表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）.....192
表 2.7.6.3-21　副作用の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）.....197
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（GS-US-401-1765 試験）.....204
表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（GS-US-401-1765 試験）.....208
表 2.7.6.4-3　解析対象集団（GS-US-401-1765 試験）.....209
表 2.7.6.4-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1765 試験）.....210
表 2.7.6.4-5　治験薬の投与状況（GS-US-401-1765 試験）.....211
表 2.7.6.4-6　健康被験者を対象に ONO-4059 100 mg を単剤で又は RIF 600 mg 単回投与との併用で単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータ（GS-US-401-1765 試験）.....212
表 2.7.6.4-7　健康被験者を対象に ONO-4059 100 mg を単剤で又は RIF 600 mg 反復投与後に単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータ（GS-US-401-1765 試験）.....213
表 2.7.6.4-8　全体的な有害事象の要約（GS-US-401-1765 試験）.....218

表 2.7.6.4-9　有害事象の項目別発現頻度（基本語別）（GS-US-401-1765 試験）.....219
表 2.7.6.4-10　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（GS-US-401-1765 試験）.....219
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）.....222
表 2.7.6.5-2　被験者の内訳（GS-US-401-1767 試験）.....229
表 2.7.6.5-3　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1767 試験）.....230
表 2.7.6.5-4　1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠（試験製剤）又は 1×ONO-4059 100 mg カプセル（標準製剤）を投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 1）（GS-US-401-1767 試験）.....232
表 2.7.6.5-5　1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠又は 3×ONO-4059 25 mg カプセルを食後又は絶食下で投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 2 及び 4）（GS-US-401-1767 試験）.....234
表 2.7.6.5-6　1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠又は 3×ONO-4059 25 mg カプセルをオメプラゾールとの併用又は併用なしで投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 3）（GS-US-401-1767 試験）.....235
表 2.7.6.5-7　全体的な有害事象の要約（GS-US-401-1767 試験）.....237
表 2.7.6.5-8　有害事象の項目別発現頻度（GS-US-401-1767 試験）.....239
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-4059-04 試験）.....243
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール：パート A（ONO-4059-04 試験）.....247
表 2.7.6.6-3　治験スケジュール：パート B（ONO-4059-04 試験）.....248
表 2.7.6.6-4　治験スケジュール：パート C（ONO-4059-04 試験）.....250
表 2.7.6.6-5　解析対象集団（ONO-4059-04 試験）.....252
表 2.7.6.6-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ONO-4059-04 試験，SAF）.....253
表 2.7.6.6-7　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（パート A）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....254
表 2.7.6.6-8　食事による血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータへの影響の評価（パート A）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....255
表 2.7.6.6-9　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（パート B）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....256
表 2.7.6.6-10　血漿中 ONO-4059 のイトラコナゾール併用による薬物動態パラメータへの影響の評価（パート B）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....256
表 2.7.6.6-11　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約（パート C）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....257

表 2.7.6.6-12　血漿中ミダゾラムの ONO-4059 併用による薬物動態パラメータへの影響の評価（パート C）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）.....258
表 2.7.6.6-13　有害事象の要約（ONO-4059-04 試験，SAF）.....259
表 2.7.6.6-14　有害事象及び副作用の発現頻度（パート A）（ONO-4059-04 試験，SAF）.....260
表 2.7.6.6-15　有害事象及び副作用の発現頻度（パート B）（ONO-4059-04 試験，SAF）.....261
表 2.7.6.6-16　有害事象及び副作用の発現頻度（パート C）（ONO-4059-04 試験，SAF）.....262
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）.....264
表 2.7.6.7-2　試験スケジュール及び観察項目（第I相試験パート）（ONO-4059-02 試験）.....273
表 2.7.6.7-3　試験スケジュール及び観察項目（第II相試験パート）（ONO-4059-02 試験）.....275
表 2.7.6.7-4　被験者の内訳及び投与中止理由（ONO-4059-02 試験，SAF）.....278
表 2.7.6.7-5　解析対象集団（ONO-4059-02 試験，同意取得集団）.....279
表 2.7.6.7-6　人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約（ONO-4059-02 試験，ENR）.....281
表 2.7.6.7-7　サイクル数の要約（ONO-4059-02 試験，SAF）.....285
表 2.7.6.7-8　治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-4059-02 試験，SAF）.....286
表 2.7.6.7-9　全奏効率と最良総合効果の要約（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....288
表 2.7.6.7-10　全奏効率と最良総合効果の要約（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....289
表 2.7.6.7-11　奏効期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....291
表 2.7.6.7-12　奏効期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....292
表 2.7.6.7-13　無病生存期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....296
表 2.7.6.7-14　無病生存期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....297
表 2.7.6.7-15　奏効に至るまでの期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....300
表 2.7.6.7-16　奏効に至るまでの期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....300
表 2.7.6.7-17　無増悪生存期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....302

表 2.7.6.7-18　無増悪生存期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....303
表 2.7.6.7-19　全生存期間の要約（ONO-4059-02 試験，FAS）.....306
表 2.7.6.7-20　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）.....314
表 2.7.6.7-21　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-4059-02 試験，SAF）.....318
表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....328
表 2.7.6.7-23　副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....335
表 2.7.6.7-24　死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....339
表 2.7.6.7-25　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....340
表 2.7.6.7-26　投与中止に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....342
表 2.7.6.7-27　休薬に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....343
表 2.7.6.7-28　減量に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）.....345

図

図 2.7.6.1-1　想定されるヒトの ONO-4059 の生体内代謝経路（GS-US-401-1768 試験）.....36
図 2.7.6.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....78
図 2.7.6.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....78
図 2.7.6.2-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....81
図 2.7.6.2-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）.....81
図 2.7.6.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）.....175
図 2.7.6.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）.....176
図 2.7.6.3-3　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）.....177
図 2.7.6.3-4　無イベント期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）.....178
図 2.7.6.3-5　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度－時間プロファイル（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）.....181

図 2.7.6.3-6　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度－時間プロファイル（第 1 サイクル 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）..... 182
図 2.7.6.3-7　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）..... 185
図 2.7.6.3-8　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線（第 1 サイクル 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）..... 187
図 2.7.6.4-1　試験デザインの概要（GS-US-401-1765 試験）..... 207
図 2.7.6.4-2　CD63 陽性好塩基球の発現阻害率の経時的変化（平均値±標準誤差）（GS-US-401-1765 試験）..... 215
図 2.7.6.4-3　補正した遊離 BTK 濃度の経時的変化（平均値±標準誤差）（GS-US-401-1765 試験）..... 216
図 2.7.6.5-1　試験デザインの概要（コホート 1）（GS-US-401-1767 試験）..... 228
図 2.7.6.5-2　試験デザインの概要（コホート 2 及び 4）（GS-US-401-1767 試験）..... 228
図 2.7.6.5-3　試験デザインの概要（コホート 3）（GS-US-401-1767 試験）..... 228
図 2.7.6.7-1　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 293
図 2.7.6.7-2　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 294
図 2.7.6.7-3　無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 298
図 2.7.6.7-4　無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 299
図 2.7.6.7-5　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 304
図 2.7.6.7-6　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 305
図 2.7.6.7-7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 307
図 2.7.6.7-8　標的病変における二方向積和の変化率の被験者ごとの推移図（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）..... 308

図 2.7.6.7-9　標的病変における二方向積和の最大変化率の Waterfall Plot（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）.....309
図 2.7.6.7-10　血漿中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 1 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）.....311
図 2.7.6.7-11　血漿中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 28 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）.....312
図 2.7.6.7-12　脳脊髄液中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 1 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）.....315
図 2.7.6.7-13　脳脊髄液中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 28 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）.....316

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは英語名称	内容あるいは日本語名称
%AUCexp	percentage of AUC extrapolated between AUClast and AUCinf	AUClast から AUCinf までの間に外挿した AUC の割合
%CV	percentage coefficient of variation	変動係数の割合
%Doseexcreted	percentage of given dose excreted in the urine as unchanged drug	未変化体尿中排泄率
18F-FDG	^{18}F-fluorodeoxyglucose	^{18}F-フルオロデオキシグルコース
ABC-DLBCL	activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma	活性型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
Ae	amount of unchanged drug excreted in urine	未変化体尿中排泄量
AE	adverse event	有害事象
AIHA	autoimmune hemolytic anemia	自己免疫性溶血性貧血
ALT（GPT）	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	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）
ANOVA	analysis of variance	分散分析
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	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）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度−時間曲線下面積
AUCinf	AUC from time 0 (zero) to infinity	時間 0（ゼロ）から無限大までの AUC
AUClast	AUC from time 0 (zero) to the last measurable concentration sampling time	時間 0（ゼロ）から最終定量可能時間までの AUC
AUCt	AUC from time 0 (zero) to time t	時間 0（ゼロ）から時間 t の採血時点までの AUC
AUCtau	AUC over the dosing interval	投与間隔ごとの AUC
BAT	basophil activation test	好塩基球活性化試験
BID	*bis in die* (twice daily)	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
B-NHL	B-cell non-Hodgkin's lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
CARD	caspase recruitment domain	−
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
Clast	last observed quantifiable plasma/serum concentration of the drug	最後に観察された定量可能な血漿中濃度
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病
CLr	renal clearance of unchanged drug	腎クリアランス

2.7.6 個々の試験のまとめ
チラブルチニブ塩酸塩

用語及び略号	内容あるいは英語名称	内容あるいは日本語名称
Cmax	maximum observed plasma concentration of drug	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRi	CR with incomplete marrow recovery	骨髄不完全回復の CR
CRR	complete response rate	完全奏効率
CRu	unconfirmed complete response	不確定完全奏効
CSF	cerebral spinal fluid	脳脊髄液
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
CXCL	chemokine (CXC motif) ligand	—
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EFS	event-free survival	無イベント期間
ENR	enrolled set	登録された集団
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	EuroQol 5 項目法
EQ-5D-3L	3-level version of EQ-5D	EuroQol 5 項目法の 3 段階版
EQ-VAS	EuroQol-visual analogue scale	EuroQol 視覚評価法
FACS	fluorescence-activated cell sorting	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index	濾胞性リンパ腫国際予後因子
F/U	follow-up	追跡調査
GAD	glutamic acid decarboxylase	グルタミン酸脱炭酸酵素
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
GCB-DLBCL	germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma	胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEP	gene expression profiling	遺伝子発現プロファイリング
GLSM	geometric least-squares mean	幾何最小二乗平均
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HB	hepatitis B	B 型肝炎
HBc	hepatitis B core antigen	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein	高比重リポ蛋白

用語及び略号	内容あるいは英語名称	内容あるいは日本語名称
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒトT細胞白血病ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議
ID	identification	—
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリンM
IgVH	immunoglobulin heavy chain variable region	免疫グロブリン重鎖可変領域
IHC	immunohistochemistry	免疫組織染色
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準比
IPCG	International PCNSL Collaborative Group	—
IPI	international prognostic index	国際予後因子
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
KM	Kaplan-Meier	—
KPS	Karnofsky Performance Status	—
λz	terminal elimination rate constant	最終消失速度定数
LC/MS/MS	liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDL	low-density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンティング
MAP	mitogen-activated protein	分裂促進因子活性化タンパク質
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
Min, Max	minimum, maximum	最小値，最大値
MIPI	mantle cell lymphoma international prognostic index	マントル細胞リンパ腫国際予後因子
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MYD	myeloid differentiation factor	ミエロイド系分化因子
N/n	number of subjects in a population (N) or subset (n)	母集団（N）又はサブセット（n）の被験者数

用語及び略号	内容あるいは英語名称	内容あるいは日本語名称
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NHL	non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NMZL	nodal marginal zone lymphoma	節性辺縁帯リンパ腫
Non-GCB	non-germinal center B-cell	非胚中心 B 細胞
Non-GCB-DLBCL	non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma	非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OTC	over-the-counter	—
p-BTK	phosphorylated Bruton's tyrosine kinase	リン酸化ブルトン型チロシンキナーゼ
PCNSL	primary central nervous system lymphoma	中枢神経系原発リンパ腫
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析集団
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロビン時間
Q1，Q3	first quartile, third quartile	第一四分位数，第三四分位数
QD	*quaque die* (once daily)	1 日 1 回
QLQ-BN20	—	QOL に関する質問票の脳腫瘍モジュール
QLQ-C30	—	QOL に関する質問票のコアモジュール
QOL	quality of life	生活の質
QT	—	QT 間隔：Q 波の始まりから T 波の終りまでの間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
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
QT 間隔	QT interval	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
REAS	response evaluable analysis set	有効性評価解析対象集団
RIF	rifampin	リファンピン

用語及び略号	内容あるいは英語名称	内容あるいは日本語名称
RNA	ribonucletic acid	リボ核酸
Robs	observed accumulation ratio	累積係数
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SCR	screening	スクリーニング
SD	stable disease	安定
SD，StD	standard deviation	標準偏差
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
Tlast	time of last observed quantifiable plasma concentration of the drug	血漿中濃度の最終定量可能時間
Tmax	time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子−α
TTR	time to response	奏効に至るまでの期間
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
Vz/F	apparent volume of distribution of the drug	見かけの分布容積
WBC	white blood cell	白血球
WM	Waldenstrom's macroglobulinemia	ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
海外第Ⅰ相試験（参考資料）	GS-US-401-1768	[5.3.3.1-1]	マスバランス，薬物動態，代謝及び排泄経路	8 名	非盲検	^{14}C-チラブルチニブを含有するチラブルチニブ 75 mg を空腹時に単回経口投与	健康被験者	1 日間	完了 最終報告書
海外第Ⅰ相試験（評価資料）	ONO-4059 POE001	[5.3.3.2-1]	安全性，忍容性，有効性，薬物動態，薬力学，薬理ゲノム学	90 名（B-NHL 62 名，CLL 28 名）	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増	B-NHL：チラブルチニブ 20，40，80，160，320，480，600 mg QD，240 mg BID を空腹時に経口投与 CLL：チラブルチニブ 20，40，80，160，320，400，500，600 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	臨床的な有益性が得られた患者では，疾患進行又は忍容できない有害事象が認められるまで	完了 最終報告書
国内第Ⅰ相試験（評価資料）	ONO-4059-01	[5.3.3.2-2]	忍容性，安全性，有効性，薬物動態，薬力学	17 名	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増	チラブルチニブ 160，320，480 mg QD，300 mg BID を空腹時に経口投与	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者	投与中止基準に該当するまで	実施中 中間報告書（2018 年 1 月 4 日データカットオフ）
海外第Ⅰ相試験（参考資料）	GS-US-401-1765	[5.3.3.4-1]	薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	15 名	非盲検，クロスオーバー	リファンピシン 600 mg 併用又は非併用して，チラブルチニブ 100 mg を空腹時に経口投与	健康被験者	10 日間	完了 最終報告書
海外第Ⅰ相試験（参考資料）	GS-US-401-1767	[5.3.3.4-2]	相対的バイオアベイラビリティ，薬物動態，安全性，忍容性	76 名	部分盲検，クロスオーバー	チラブルチニブ 75 mg（カプセル剤），100 mg（カプセル剤，低薬物含有錠，高薬物含有錠）又はプラセボをオメプラゾール 20 mg 併用又は非併用して空腹時又は食後に単回経口投与	健康被験者	2～6 日間	完了 最終報告書
国内第Ⅰ相試験（評価資料）	ONO-4059-04	[5.3.3.4-3]	薬物動態，安全性	36 名	非盲検，クロスオーバー又は自己対照比較	チラブルチニブ 320 mg を空腹時又は食後単回経口投与 イトラコナゾール 200 mg QD 併用又は非併用してチラブルチニブ 20 mg を食後単回経口投与 チラブルチニブ 320 mg QD 併用又は非併用してミタゾラム 2 mg を空腹時単回経口投与	健康被験者	2～6 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（評価資料）	ONO-4059-02	[5.3.5.2-1]	安全性，忍容性，有効性，薬物動態	44 名（320 mg：20 名，480 mg：7 名，480 mg 朝食前投与群：17 名）	多施設共同，非盲検，非対照	第Ⅰ相試験パート：320，480 mg QD（食事規定なし）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（食事規定なし）を経口投与 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	再発又は難治性の PCNSL 患者	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	実施中 中間報告書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

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

2.7.6.1 A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, metabolism, and excretion of GS-4059 in healthy subjects（GS-US-401-1768）（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics, metabolism, and excretion of GS-4059 in healthy subjects
治験実施計画書番号	GS-US-401-1768
治験実施医療機関	米国の 1 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の主要評価項目の観察終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の観察終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的 ・ 放射性標識[^{14}C]ONO-4059 を単回経口投与したときの ONO-4059 のマスバランスを検討する. 副次目的 ・ 可能であれば ONO-4059 及びその代謝物の薬物動態を評価する. ・ ヒトに放射性標識[^{14}C]ONO-4059 を単回経口投与したときの ONO-4059 の代謝物プロファイルを検討する.
試験デザイン	単一施設，非無作為化，非盲検
治験方法	本試験は，健康被験者を対象に放射性標識[^{14}C]ONO-4059 を単回経口投与する ONO-4059 の単一施設，非盲検，第 I 相，マスバランス試験である. Day 1 に被験者に ONO-4059 75 mg（ONO-4059 と[^{14}C]ONO-4059 の混合物）を単回経口投与した. Day 1 の投与直後から最短 5 日間の検体採取期間が始まり，その間規定の間隔で一連の全血及び血漿検体の採取，蓄尿及びすべての糞便の採集を行った. 各検体採取期間は，全血，血漿，尿及び糞便検体中に存在する[^{14}C]放射能を液体シンチレーションカウンティング（LSC）放射分析により「リアルタイム」モニタリングして判断した. 放射能量評価のための検体採取は 96～120 時間まで継続し，Day 5 の 96 時間評価が放射能量評価用検体採取の中止基準に該当したか否かを治験依頼者が確認した. 採取期間は，必要に応じて最長投与 15 日後まで（Day 16 の 360 時間評価まで）延長した. 各検体採取時点は以下のとおりである. 全血及び血漿：0 時間（投与前 30 分以内），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，18，24，36，48，60，72，96 及び 120 時間に実施. 尿：Day 1 投与前 12 時間以内に開始し，投与後の 0～4，4～8，8～12，12～24，24～36，36～48，48～72，72～96 及び 96～120 時間の各期間に実施. 糞便：Day 1 投与前 24 時間以内に開始し，投与後の 0～24，24～48，48～72，72～96 及び 96～120 時間の各期間に実施. 各放射能回収率のデータは被験者の退院前に治験依頼者に提供され審査された. 検体採取は治験依頼者と治験責任医師による合意があれば任意の時点で中止した.
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：8 名 解析時：8 名
対象	健康成人
選択基準	下記のすべての基準に該当する者を選択した： 1. 同意文書及び説明文書を理解し署名することができること. 2. スクリーニング時に 18～45 歳の男性. 3. 非喫煙者. ニコチン又はニコチン含有製品の使用を治験薬初回投与の 90 日前までに中止していなければならない. 4. スクリーニング時の体格指数が 19～30 kg/m^2 であること.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	5. スクリーニング時に測定された血清クレアチニン及び実際の体重に基づくクレアチニンクリアランス（CLcr）が 90 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 法を使用）であること. 男性：（140－年齢）×体重（kg）／［72×血清クレアチニン（mg/dL）］＝CLcr（mL/min） 6. 異性との性交を行う者は治験実施計画書に規定された避妊法の使用に同意すること. 7. 実施医療機関への入院から治験期間中及び治験薬最終投与後 90 日以上の間は継続して精子提供を控えることに同意した者. 8. 治験登録前 56 日以内の献血及び治験登録前 7 日以内の血漿成分献血をしていない者で，実施医療機関への入院から治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日以上の間は献血を控えることに同意した者. 9. 病歴及びバイタルサインなどの身体検査に基づき，治験責任医師が健康状態良好と判断した者. 10. スクリーニング時の臨床検査値（血液学的検査，空腹時脂質，生化学的検査及び尿検査）が，治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された場合を除き，施設基準値の正常範囲内であること. 11. スクリーニング時にアラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが基準値上限未満であること. 12. 12 誘導心電図（ECG）が正常又は異常が認められても 1 件であり，治験責任医師が臨床的に重要ではないと判断していること. 13. 平均 1 日 1～2 回の規則的な排便が予想されること. 治験のすべての要件を遵守する意思及び能力があること.
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する者を除外した： 1. 女性. 2. 重篤な又は活動性の内科的疾患若しくは精神疾患（うつ病など）があり，治験責任医師が被験者の処置，評価又は治験実施計画書の遵守に影響すると判断する場合．これには腎臓，心臓，血液，肝臓，肺（慢性喘息など），内分泌（糖尿病など），中枢神経，胃腸（潰瘍など），血管，代謝（甲状腺疾患，副腎疾患），免疫不全の疾患，活動性感染，又は臨床的に重大な若しくは治療を要する悪性腫瘍が含まれる. 3. 治験薬投与前 30 日以内に何らかの試験薬の投与を受けた者. 4. 放射性物質又は電離放射線を使用する試験に参加したか，あるいは別途診断上（歯科 X 線を除く），治療上又は職業上放射線に曝露された者．曝露とは，1 年以内に上記のいずれかに曝露されたことを認めた者と定義される. 5. 現在，治験責任医師が被験者の治験遵守や安全性に影響する可能性があると判断したアルコール乱用又は薬物乱用がある者. 6. スクリーニング時又は Day－1 /入院時にアルコールを含む薬物乱用検査が陽性の者. 7. ヒト免疫不全ウイルス 1 型/2 型抗体，B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体の検査が陽性の者. 8. 静脈切開が制限されるような静脈アクセスが困難な者. 9. 治験薬投与開始前 28 日以内にハーブ製品を含む処方薬又は市販薬を使用した者．ただし，ビタミン類，アセトアミノフェン及び／又はイブプロフェンは除く. 10. 治験薬投与前 28 日以内に CYP3A4 阻害剤／誘導剤を使用した者. 11. 全身性ステロイド，免疫抑制剤療法，化学療法薬による治療を治験スクリーニング前 3 ヵ月以内に受けた者，又は治験期間中にこれらの薬剤の投与を受けることが予想される者（例，副腎皮質ステロイドホルモン，免疫グロブリン及び他の免疫療法又はサイトカイン療法）. 12. 重大かつ重篤な皮膚疾患（発疹，食物アレルギー，湿疹，乾癬又は蕁麻疹などであるが，これらに限定されない）を有する者.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	13. 重大な薬物感受性又は薬物アレルギー（アナフィラキシーや肝毒性など）を有する者. 14. 治験薬とその代謝物又は製剤の添加剤に対する既知の過敏症を有する者. 15. 重大な心疾患（ECG 及び／又は病歴に基づく心筋梗塞の既往歴，心室頻拍，うっ血性心不全又は左室駆出率が 40%未満の拡張型心筋症の既往歴など），QT 延長症候群又は 1～30 歳の健康な者が原因不明で死亡した家族歴を有する者. 16. 心血管疾患，心筋症及び／又は臨床的に重大な心臓伝導障害の現病歴又は既往歴を有する者. 17. 失神，動悸又は原因不明のめまいを有する者. 18. 植込み式除細動器又はペースメーカを有する者. 19. ジルベール病などの肝疾患を有する者. 20. 重度の消化性潰瘍疾患，胃食道逆流性疾患又は長期（6 カ月超）の治療を要する他の胃酸過多疾患を有する者. 21. 胃吸収を永続的に変化させる内科又は外科治療（例，胃又は腸の手術）を受けた者．胆嚢摘出術の既往歴では除外基準に該当しない. 治験の要件を遵守することができない，あるいは何らかの理由で治験参加に不適切と治験責任医師が判断する者.
治験薬 用量，投与方法及び製造番号	ONO-4059 75 mg（ONO-4059 と[^{14}C]ONO-4059 の混合物を含む ONO-4059 37.5 mg カプセルを 2 個）を単回経口投与．総用量は[^{14}C]ONO-4059 0.80 mg（100 μCi 相当，比放射能は 125.79 μCi/mg）及び非放射性標識 ONO-4059 74.2 mg となる. Day 1 に被験者に ONO-4059 75 mg を単回投与した．治験薬は夜間絶食（8 時間以上飲食なし，ただし水は除く）後，午前中に経口投与した．被験者は，治験薬投与 4 時間後の検体採取終了まで絶食した．また，被験者は治験薬投与時の水 240 mL 以外は投与 1 時間前から投与 2 時間後まで水分摂取を制限した. バッチ番号：[redacted]
治験期間	最長 24 日間（スクリーニング期間を除く）．その内訳は入院期間（最短 6 日間から最長 16 日間）及びフォローアップ期間（7 日間）. 試験スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した.
併用療法	治験期間中は以下の薬剤の使用を禁じた： ・ ハーブ製品及び制酸薬を含むすべての処方薬又は市販薬（ビタミン剤，アセトアミノフェン及びイブプロフェンは除く）．ただし，ECG 誘導電極による軽微な皮膚刺激を治療するための局所ヒドロコルチゾンクリーム又は A&D 軟膏の短期間の使用は許容した．被験者に禁止薬剤の使用が必要な場合は，治験依頼者が使用の要否を審査し，承認された場合には当該被験者は引き続き治験に参加した. ・ 処方医の監督外での処方薬の使用を含む非合法及び未承認の薬物の使用
評価基準	有効性：本報告では有効性解析は実施しなかった. 薬物動態／薬力学：[^{14}C]放射能量の LSC による定量を全血，血漿，尿，糞便検体すべてについて実施し，[^{14}C]放射能回収率の「リアルタイム」モニタリングを行い，各検体マトリックスの採取終了時点を判断した．各検体の放射能は，実際の放射能量，濃度，投与放射能量の回収率により示した．また，尿及び糞便検体中の累積放射能（量と回収率）を測定した．必要であれば，適切な分析法を用いて，血漿，尿及び／又は糞便における可能な限り多くの[^{14}C]ONO-4059 代謝物を定性的に推定した．未変化体及び各推定代謝物に関連した[^{14}C]放射能を測定した．尿及び糞便中に，未変化体及び代謝物として回収された放射能量の割合を測定した．また，血漿及び／又は尿検体中の非放射性標識 ONO-4059 濃度を適切な分析法［例，液体クロマトグラフィー－質量分析及び液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）］を用いて定量した．血漿及び／又は尿検体中の非放射性標識 ONO-4059 代謝物の濃度も適切な分析法（例，LC/MS/MS）を用いることにより定量可能であった．各被験者についての [^{14}C]総放射能及び ONO-4059 の血漿中及び／又は全血中の濃度－時間プロ

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	ファイルに関するデータを，薬物動態データ解析プログラム（すなわち，WinNonlin 又は同等品）を用いて，ノンコンパートメント薬物動態法により解析した．ONO-4059 について算出した薬物動態パラメータは以下のとおりである（必要に応じて算出）：Cmax，Tmax，Clast，Tlast，λz，AUClast，AUCinf，%AUCexp，T1/2，CL/F 及び Vz/F．必要に応じて各被験者について，[^{14}C]放射能及び ONO-4059 の尿及び糞便中の濃度／量ー時間プロファイルに関するデータも解析した．可能であれば，尿中薬物動態パラメータ（Ae，CLr 及び%Doseexcreted）を算出した． 安全性：併用薬，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導 ECG，身体検査及び有害事象記録の評価により安全性を検討した．
統計的手法	有効性： 本報告では有効性解析は実施しなかった． 薬物動態／薬力学： 薬物動態解析対象集団には，[^{14}C]ONO-4059 が投与され，すべての血液／血漿採取が完了し，退院前にすべての排泄物（尿及び糞便）が採集されたすべての被験者を含めた．パラメータの算出が可能な濃度データが得られたすべての被験者については ONO-4059 の薬物動態パラメータを算出した．主要薬物動態パラメータは，ONO-4059 とその代謝物の AUClast，AUCinf 及び Cmax であった．ONO-4059 についての各被験者の濃度データ及び各被験者の薬物動態パラメータを記述統計量を用いて一覧表に要約した．各被験者の濃度データ及び薬物動態パラメータについての要約統計量［被験者数，平均値，標準偏差（SD），変動係数，中央値，最小値，最大値，第一四分位数（Q1）及び第三四分位数（Q3）］を示した．さらに，各被験者薬物動態パラメータのデータについて，自然対数変換値の幾何平均，95%信頼区間並びに平均値及び SD を示した．各被験者の濃度データ一覧と要約表は，濃度データが報告されたすべての被験者を対象とした． 血漿及び全血検体中の[^{14}C]総放射能，非放射性標識 ONO-4059 の濃度ー時間プロファイル及び薬物動態パラメータは，検体採取時点ごとに各被験者について示し，記述統計量を用いて要約した．[^{14}C]総放射能の全血／血漿比を検体採取時点ごとに各被験者について算出し，記述統計量を用いて要約した．尿，糞便及びその両検体中の[^{14}C]放射能量の各検体採取時点ごとの回収率及び累積回収率並びに[^{14}C]総放射能量を各被験者について示し，記述統計量を用いて要約した． 尿，糞便及びその両検体中の[^{14}C]総放射能量の平均値（SD）累積回収率をグラフにプロットした．[^{14}C]総放射能及び非放射性標識 ONO-4059 の血漿中濃度の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）を時間に対してプロットした．同様に，[^{14}C]総放射能の全血中濃度の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）を時間に対してプロットした． 安全性： Safety Set（SAF）には ONO-4059 を投与したすべての登録被験者を含めた． SAF の被験者について，安全性データ（有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG 所見など）を一覧表に要約した．治験薬初回投与日から，治験薬最終投与 30 日後までに収集したすべての安全性データを要約した．一覧表には，治療薬投与開始前のデータも含めた． 有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1 を用いてコード化した．それぞれの医師から報告された有害事象名は，基本語（PT）及び高位語に読み替え，その後器官別大分類（SOC）に読み替えた．表及び一覧表には SOC 及び PT で表示した．有害事象，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重症度別の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象など，有害事象の全体的な概要を示した． 血液学的及び生化学的検査の結果は，投与前検査値，投与後検査値及び投与前検査値からの変化について記述統計量（被験者数，平均値，SD，最小値，Q1，中央値，Q3 及び最大値）を用いて要約した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（GS-US-401-1768 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	体温，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧並びに呼吸数などのバイタルサインは，投与前検査値，投与後検査値及び投与前検査値からの変化について記述統計量を用いて要約した． 各投与後来院時に，ECG 所見（正常，臨床的に重要ではない異常及び臨床的に重要な異常）を投与前の安全性 ECG 検査結果別に要約した．

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール（GS-US-401-1768 試験）

Study Procedure	Screen[a]	Day −1	Day 1	Days 2 & 4	Days 3 & 5	Day 6[b]	Days 7, 9 to 11, & 13 to 15	Days 8 & 12	Day 16[c] or Discharge	7 (±1) Days[d] Post-Discharge Phone FU	ET[e]
Written Informed Consent	X										
Medical History	X										
Complete Physical Exam	X	X									X
Symptom-Driven Physical Exam				X				X	X		
Height and Weight	X	X[f]							X[f]		X[f]
Vital Signs[g]	X	X		X				X	X		X
Serology	X										
Clinical Laboratory Tests[h]	X	X		X				X	X		X
Creatinine Clearance	X										
Urine Drug and Alcohol Screen[i]	X	X									X
12-Lead ECG	X	X							X		X
GS-4059 Administration			X								
Enrollment			X								
Plasma PK[j]				X							
Whole Blood and Plasma Radioactivity Samples[k]				X			X	X	X		
Urine Radioactivity Samples[l,o]				X			X	X	X		
Urine PK[m]				X							
Stool Radioactivity Samples[n,o]				X			X	X	X		
Metabolite Profiling/Identification Samples[r]				X			X	X	X		
Vomitus Collection			X[q]								

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール（GS-US-401-1768 試験）（続き 1）

Study Procedure	Screen[a]	Day −1	Day 1	Days 2 & 4	Days 3 & 5	Day 6[b]	Days 7, 9 to 11, & 13 to 15	Days 8 & 12	Day 16[c] or Discharge	7 (± 1) Days[d] Post-Discharge Phone FU	ET[e]
Clinic Confinement[f]		X					X	X	X		
Review AEs and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ET = early termination (visit); Exam = examination; FU = follow-up

a Prospective subjects were screened no more than 28 days prior to administration of the first dose of study drug.

b For subjects discharging on Day 6 following sponsor's confirmation that the radioactivity sample discontinuation criteria were met, please refer to discharge assessments for Day 16/Discharge.

c Discharge procedures to be completed upon completion of Day 16, 360-hour assessments or earlier of sponsor confirms subject met the radioactivity sample discontinuation criteria. Prior to discharge, subjects completed the previous day's urine and stool collection interval (ended on the morning of discharge). Day 6 was the earliest day subjects were eligible for discharge.

d Post-discharge follow-up call occurred 7 (± 1) days after day of discharge or Early Termination to assess AEs and concomitant medications.

e If the subject discontinued prematurely from the study, the following evaluations were performed within 72 hours of permanently discontinuing the study.

f Weight only on Day −1 and day of discharge or Early Termination (if applicable).

g Vital signs included blood pressure, pulse, respiration rate, and body temperature.

h Clinical laboratory tests included hematology, blood chemistry (fasting), prothrombin time, partial thromboplastin time, and urinalysis.

i Includes urine cotinine.

j Plasma samples for PK analysis were collected at Day 1: 0 (predose, ≤ 30 minutes prior to dosing), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, and 96 hours postdose.

k Whole blood and plasma samples for total radioactivity monitoring were collected at 0 (predose, ≤ 30 minutes prior to dosing), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72, 96 and 120 hours postdose. Additional samples were collected for metabolite profiling/identification for a selected subset of the time points. For subjects not meeting the discharge criteria after the 96-hour postdose time point, additional sample collections required are provided in the protocol (Section 6.7.1).

l All urine voided was collected and pooled starting predose (within a 12-hour period prior to the Day 1 dose), and continuing over the following collection intervals: 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours postdose.

m Urine samples for PK analysis were taken from the pooled urine collected for radioactive monitoring at each of the collection intervals beginning 12 hours predose until 120 hours postdose.

n All stools were collected and pooled, starting predose (within a 24-hour period prior to the Day 1 dose) and continuing over the following collection intervals: 0-24, 24-48, 48-72, 72-96, and 96-120 hours postdose.

o For all subjects not meeting the discharge criteria after the 96-hour postdose time point, all urine voided and all stools continued to be collected over successive 24-hour collection intervals up to the morning of Day 16, 360 hours postdose, or until the following 2 conditions were met:
1) LSC indicated that the radioactivity levels in urine and stool samples from 2 consecutive 24-hour collection intervals were ≤ 1% of the administered dose, AND

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール（GS-US-401-1768 試験）（続き 2）

2) The cumulative [^{14}C]-radioactivity recovered in urine plus stool was ≥ 90% of the administered dose.

p Subjects were confined at the study center starting on Day −1 and for a minimum of 6 days following dosing until sponsor's review of the Day 5, 96-hour assessments (96-hour whole blood and plasma, and the 96-120-hour urine and stool collection interval). Sample collection for the radioactivity assessments continued through the 96-120-hour collection interval until sponsor's confirmation that the Day 5, 96-hour assessments met the radioactivity sample discontinuation criteria. Eligible subjects who met the radioactivity sample discontinuation criteria may have been discharged from the study center starting on Day 6, following the completion of the 96-120-hour collection interval and discharge assessments, and per the investigator's discretion. The confinement may have been extended from the minimum 6 days postdose, as necessary, up to a maximum of 16 days postdose (after completion of the Day 16, 360-hour assessments). Subjects may have been discharged earlier than Day 16 if they met the radioactivity sample discontinuation criteria.

q In the event that a subject vomited within the first 4 hours following dosing, that subject was considered unevaluable and the Gilead Medical Monitor (or designee) was contacted immediately for further instructions and whether the subject should be replaced. Where possible, efforts were made to collect any vomitus from subjects who experienced emesis, which may have been analyzed for [^{14}C]-radioactivity. Clinic staff ensured that suitable collection vessels were available in the clinic for this purpose. These subjects were kept on study for continued "real time" monitoring of the amount of [^{14}C]-radioactivity and for collection of other study procedures as outlined in the Study Procedures Table until discharge criteria were met.

r Additional whole blood and plasma samples for metabolite profiling/identification were collected at a subset of time points listed for whole blood and plasma total radioactivity monitoring (footnote k). Urine and stool samples for metabolite profiling/identification were taken from the pooled urine and stool collection for radioactive monitoring at each of the collection windows.

All other untoward medical occurrences observed during the screening period, including exacerbation or changes in medical history, were captured on the medical history case report form (CRF).

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 7-2］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した．本試験では，試験を終了した評価可能な被験者［[^{14}C]ONO-4059 の投与を受け，すべての検体採取を完了し，十分な[^{14}C]放射能回収率（90%以上）が得られる被験者］を 6 名以上確保できるように合計 8 名の被験者を登録した．

Day 1 にすべての被験者に ONO-4059 が投与され，そのうち 7 名が試験を完了し，残りの 1 名（12.5%）は同意を撤回し，試験を早期中止した．

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（GS-US-401-1768 試験）

	GS-4059 (N = 8)
Subject Disposition	n (%)
Enrolled in the Study	8 (100)
Received Study Drug (Safety Analysis Set)	8 (100)
Included in the GS-4059 PK Analysis Set	8 (100)
Completed Study Drug	
Yes	8 (100)
No	0
Completed Study	
Yes	7 (87.5)
No	1 (12.5)
Reason for Premature Termination from Study	
Withdrew Consent	1 (12.5)

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 8-2］

2) 解析対象集団

解析対象集団に含まれる被験者数を表 2.7.6.1-4 に示した．

各解析対象集団は下記のように定義した．

薬物動態解析対象集団は，[^{14}C]ONO-4059 が投与され，すべての血液／血漿採取が完了し，退院前にすべての排泄物（尿及び糞便）が採集されたすべての被験者の集団とした．

SAF は，ONO-4059 を投与したすべての登録被験者の集団とした．

表 2.7.6.1-4　解析対象集団（GS-US-401-1768 試験）

Analysis Set, n	Total (N = 8)
All Enrolled	8
Pharmacokinetic	8
Safety	8

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 8-4］

3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者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 2.7.6.1-5 に示した．被験者は健康な男性で，年齢の中央値は 23 歳（範囲：20～42 歳）であった．被験者の大部分は白人（7 名，87.5%）であったが，1 名（12.5%）はアフリカ系アメリカ人であった．また，被験者の大部分（7名，87.5%）は「ヒスパニック系又はラテン系」民族ではなかったが，1名（12.5%）は「ヒスパニック系又はラテン系」民族であった．

被験者の CLcr の平均値（SD）は，130.0（22.32） mL/min であり，最小値は 96.4 mL/min，最大値は 175.4 mL/min であった．

表 2.7.6.1-5　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：SAF

Characteristic	Total (N = 8)
Sex (n, %)	
Male	8 (100)
Female	0
Age at Screening (years)	
N	8
Mean (SD)	27 (8.4)
Median	23
Q1, Q3	22, 34
Min, Max	20, 42
Race (n, %)	
Black or African American	1 (12.5)
White	7 (87.5)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	1 (12.5)
Not Hispanic or Latino	7 (87.5)
Weight (kg)	
N	8
Mean (SD)	81.7 (11.48)
Median	81.0
Q1, Q3	74.3, 88.0
Min, Max	65.0, 102.3
Height (cm)	
N	8
Mean (SD)	177.7 (9.79)
Median	178.4
Q1, Q3	168.9, 186.9
Min, Max	165.1, 188.2
Body Mass Index (kg/m^2)	
N	8
Mean (SD)	25.9 (2.57)
Median	26.3

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 8-3］

表 2.7.6.1-5　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1768 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

Characteristic	Total (N = 8)
Q1, Q3	23.6, 28.1
Min, Max	22.0, 28.9
Creatinine Clearance[a] (mL/min)	
N	8
Mean (SD)	130.0 (22.32)
Median	131.4
Q1, Q3	119.0, 133.9
Min, Max	96.4, 175.4

Min, Max = minimum, maximum; Q1, Q3 = first quartile, third quartile
a Creatinine clearance was estimated using the Cockcroft-Gault equation.

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 8-3］

4）　治験薬の投与状況

すべての登録被験者（8名）にONO-4059が投与され，7名の被験者が試験を完了したが，1名の被験者（12.5%）は同意を撤回し，試験を早期中止した．

2.7.6.1.3　有効性の結果

有効性解析は実施しなかった．

2.7.6.1.4　薬物動態／薬力学の結果

非放射性標識 ONO-4059 及び[^{14}C]ONO-4059（約 100 μCi）の混合物として ONO-4059 75 mg を単回経口投与した．LSC により求めた全血及び血漿中の[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-7 に示した．また，非放射性標識 ONO-4059 の LC/MS/MS により求めた血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-8 に示した．薬物由来放射能が最高濃度に達するまでの時間の中央値は全血及び血漿中でいずれも 1.50 時間であった．全血及び血漿中の[^{14}C]放射能の T1/2（それぞれ 28.91 及び 28.44 時間）は ONO-4059 の T1/2（7.23 時間）と比較して長かったことから，血中 ONO-4059 代謝物は ONO-4059 と比べて T1/2 が長いことが示された．全血／血漿比の平均値は，投与 48 時間後までの期間で 0.650～1.103 の範囲であった．[^{14}C]放射能の全回収率の平均値は 94.24%であり，糞便中の回収率（約 52%）は尿中の回収率（約 42%）と比較してわずかに高かった．

表 2.7.6.1-6 LSC により求めた全血中[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

PK Parameter	Total [^{14}C]-Radioactivity in Whole Blood Mean (%CV)
C_{max} (ngEq/g), (N = 8)	478.0 (22.2)
AUC_{last} (h·ngEq/g), (N = 8)	4600.1 (30.4)
AUC_{inf} (h·ngEq/g), (N = 7)	6810.4 (30.8)
T_{max} (h)[a], (N = 8)	1.50 (1.25, 1.75)
$t_{1/2}$ (h)[a], (N = 7)	28.91 (12.48, 40.26)

a Median (Q1, Q3)

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-1］

表 2.7.6.1-7 LSC により求めた血漿中[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

PK Parameter, N = 8	Total [^{14}C] Radioactivity in Whole Blood Mean (%CV)
C_{max} (ngEq/g)	676.0 (21.9)
AUC_{last} (h·ngEq/g)	5363.9 (31.1)
AUC_{inf} (h·ngEq/g)	7299.1 (23.6)
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.25, 1.50)
$t_{1/2}$ (h)[a]	28.44 (14.12, 42.48)

a Median (Q1, Q3)

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-2］

表 2.7.6.1-8 LC/MS/MS により求めた血漿中非放射性標識 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約統計量（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

PK Parameter, N = 8	Total [^{14}C]-Radioactivity in Whole Blood Mean (%CV)
C_{max} (ng/mL)	172.8 (30.7)
AUC_{last} (h·ng/mL)	973.6 (36.7)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	993.1 (36.6)
T_{max} (h)[a]	1.75 (1.50, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	7.23 (6.56, 8.15)

a Median (Q1, Q3)

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-3］

プール血漿を用いて[^{14}C]総放射能の曝露（AUC24h）に対する未変化体及び各代謝物の割合を表 2.7.6.1-9 に示した．血漿中には主に hydroxy-ONO-4059-sulfate（M33，約 33%），

hydroxy-ONO-4059-glucuronide（M12，約 29%）及び ONO-4059（約 17%）が存在した．また，その他に ONO-4059-Cys-Gly conjugate-2（M21，約 9%）及び hydrated dihydro-ONO-4059（M35，約 4%）が存在した．

表 2.7.6.1-9　プール血漿中の[^{14}C]総放射能の曝露（AUC24h）に対する未変化体及び各代謝物の割合（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Analyte	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng•eq.hr/g	Percent of Total Radioactivity AUC-pooled Sample
GS-4059	759	17.3
M12	1254	28.6
M21	388	8.87
M33	1448	33.1
M35	159	3.63

GS-4059 = ONO-4059
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-4］

0～96 時間蓄尿の尿中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能の投与放射能量に対する割合を表 2.7.6.1-10 に示した．主な尿中代謝物は hydroxy-ONO-4059-sulfate（M33）及び ONO-4059-Cys conjugate（M26）であった［それぞれ平均して投与放射能量の 16.3%及び 8.33%（ともに平均値）］．その他に 15 種類の代謝物が検出され，それぞれの尿中回収率は 5%未満であった．

0～96 時間採集した糞便中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能の投与放射能量に対する割合を表 2.7.6.1-11 に示した．尿中には[^{14}C]ONO-4059 未変化体は検出されなかったが，糞便中には低量の[^{14}C]ONO-4059 未変化体が検出された（投与放射能量の平均値 1.49%）．主な糞便中代謝物は hydrated-dihydro-ONO-4059（M35），hydroxy-ONO-4059（M29），tetrahydrodiol-ONO-4059-1（M13）及び hydrated-ONO-4059（M37）であった（それぞれ平均して投与放射能量の 7.58%，7.18%，5.17%及び 4.09%）．その他にいくつかの代謝物が糞便中に検出されたが，いずれも糞便中回収率は 3%未満であった．

表 2.7.6.1-10　0～96 時間蓄尿の尿検体中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能量の投与放射能量に対する割合（GS-US-401-1768 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Final Metabolite Designation	Mean (SD) Percentage of Radioactive Dose
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)

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-5］

表 2.7.6.1-11　0～96 時間採集した糞便検体中に存在した各代謝物の[^{14}C]放射能量の投与放射能量に対する割合（GS-US-401-1768 試験）

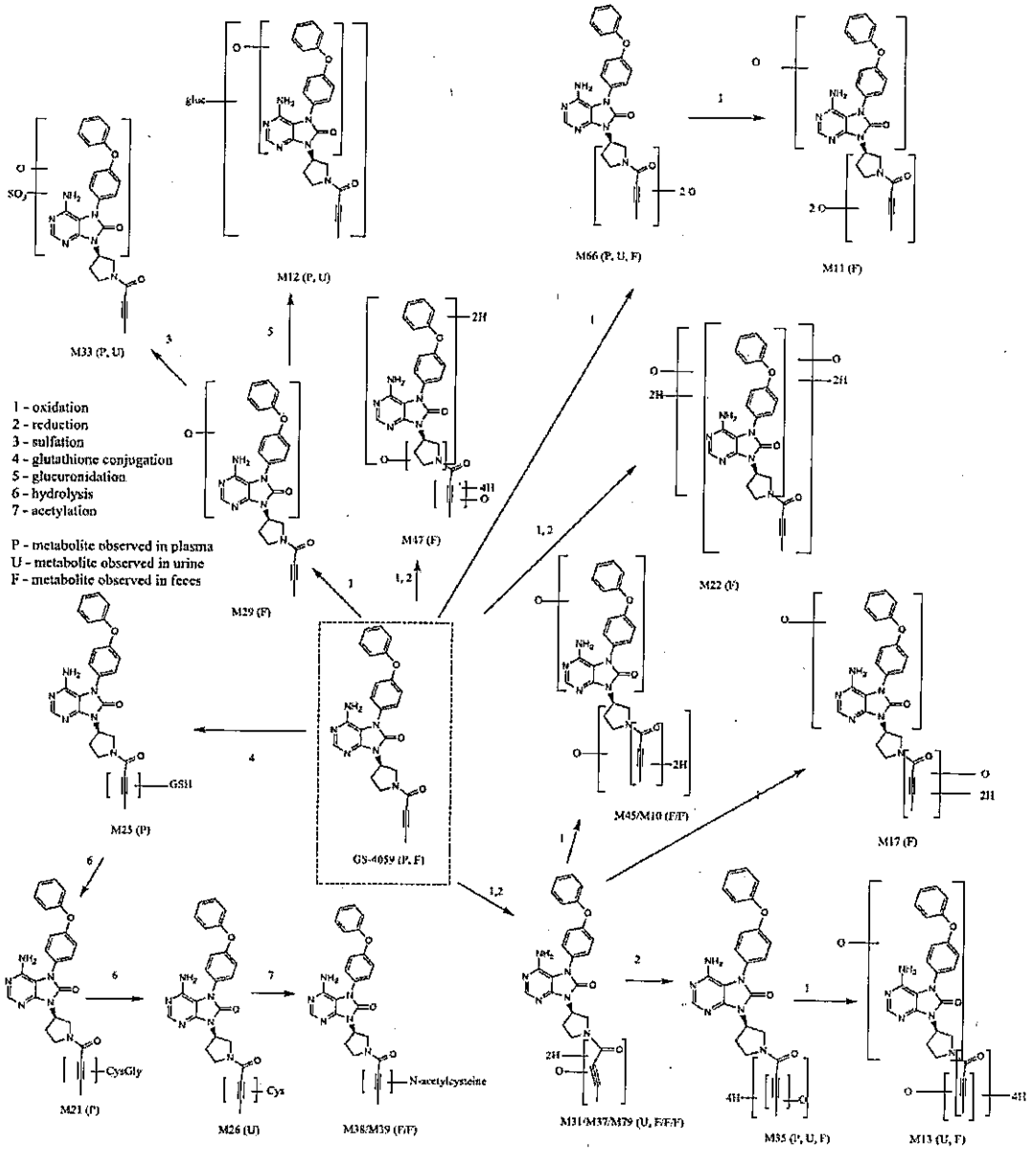
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Final Metabolite Designation	Mean (SD) Percentage of Radioactive Dose
GS-4059	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)

GS-4059 = ONO-4059
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 10-6］

ONO-4059 は複数の代謝経路により広範囲に代謝され，糞便と尿中にほとんどが代謝物として排泄された．想定される ONO-4059 の生体内代謝経路を図 2.7.6.1-1 に示した．ONO-4059 の代謝は，酸化，還元，加水分解，*N*-アセチル化，硫酸化，グルタチオン抱合及びグルクロン酸抱合であった．

図 2.7.6.1-1　想定されるヒトの ONO-4059 の生体内代謝経路（GS-US-401-1768 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Figure 10-7］

2.7.6.1.5　　安全性の結果

試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査値異常を収集した．

1）　有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.1 を用いて読み替えた．日本語への翻訳には，対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J ver 18.1）を使用した．また，有害事象の Grade は，NCI CTCAE，Version 4.03 に従って Grade 1（軽度），2（中等度），3（重度），

4（生命を脅かす事象）又は 5（死に至った事象）とし，最も高い重症度の Grade で報告した．

(1) 有害事象の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.1-12 に示した．

ONO-4059 75 mg の単回投与を受けた被験者では，4/8 名（50.0%）で有害事象が認められた．2/8 名（25.0%）で治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた．

表 2.7.6.1-12 有害事象の概要（GS-US-401-1768 試験）
解析対象集団：SAF

	(N = 8)
Subjects Experiencing Any AE	4 (50.0)
Grade 3 or 4 AEs	0
Treatment-Related AEs	2 (25.0)
Grade 3 or 4 Treatment-Related AEs	0
SAEs	0
Treatment-Related SAEs	0
AEs Leading to Permanent Study Drug Discontinuation	0
Deaths	0

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 11-1］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象の項目別発現頻度

本試験で報告された有害事象を，SOC 別及び PT 別に表 2.7.6.1-13 に示した．SAF の被験者のうち，4/8 名（50.0%）で有害事象が認められた．有害事象の程度はいずれも Grade 1 であり，Grade 2 以上の有害事象は報告されなかった．また，2 名以上で報告された有害事象はなかった．有害事象の内訳は，腹部不快感，便習慣変化，下痢，悪心，倦怠感，胃腸炎，頭痛，鼻閉及び皮膚乾燥の各 1 名であった．

表 2.7.6.1-13　有害事象（GS-US-401-1768 試験）
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term[a]	(N = 8) n%
Subjects Experiencing Any AE	4 (50.0)
胃腸障害	2 (25.0)
腹部不快感	1 (12.5)
便習慣変化	1 (12.5)
下痢	1 (12.5)
悪心	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)
倦怠感	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)
胃腸炎	1 (12.5)
神経系障害	1 (12.5)
頭痛	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)
鼻閉	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)
皮膚乾燥	1 (12.5)

Adverse events were mapped according to MedDRA Version 18.
Multiple AEs were counted only once per subject for each SOC and PT.
System organ class was presented alphabetically. Preferred terms were presented by descending order of frequency.
Treatment-emergent AEs included events that started on or after the first dose up to the completion of study follow-up or events with a missing start date (excluding events with a nonmissing end date prior to the first dose date).

事象名：MedDRA/J ver 18.1
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（GS-US-401-1768 試験）Table 11-2］

b）　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は 2/8 名（25.0%）で認められ，その内訳は下痢及び悪心が各 1 名であった．

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査に関して，臨床的に特筆すべきベースラインからの変化は認められなかった．

4）　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験期間中，バイタルサイン又は ECG 所見に臨床的に重要な異常な変化は認められなかった．

2.7.6.1.6 結論

ONO-4059 又はその代謝物は尿及び糞便中に排泄され，糞便中の方がわずかに回収率が高かった．

ONO-4059 は広範囲に代謝され，ほとんどが代謝物として排泄された．ONO-4059 の代謝は，酸化，還元，加水分解，*N*-アセチル化，硫酸化，グルタチオン抱合及びグルクロン酸抱合であった．

ONO-4059 の経口投与の忍容性は良好であった．死亡，重篤な有害事象，試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 2 以上の有害事象の報告はなかった．

2.7.6.2 An open-label, multi-center, non-randomised phase I dose-escalation study to investigate the safety and tolerability of ONO-4059 given as monotherapy in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (ONO-4059POE001) (評価資料)

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 (ONO-4059POE001 試験)

項目	内容
治験の標題	An open-label, multi-center, non-randomised phase I dose-escalation study to investigate the safety and tolerability of ONO-4059 given as monotherapy in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
治験実施計画書番号	ONO-4059POE001
治験実施医療機関	フランス及び英国の 6 施設
公表文献	Walter HS, Salles GA, Dyer MJ. New agents to treat chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374(22):2185-6. Walter HS, Rule SA, Dyer MJ, Karlin L, Jones C, Cazin B, et al. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. Blood. 2016;127(4):411-9. Fegan C, Bagshawe J, Salles G, Karlin L, Rule S, Shah N, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ONO-4059: promising single agent activity and well tolerated in patients with high risk chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Poster session presented at: 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 2014 Dec 6-9; San Franscisco, CA. Morschhauser F, Terriou L, Dyer M, Hutchinson C, Rule S, Shah N, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ONO-4059: promising single agent activity in patients with relapsed and refractory NHL. Poster session presented at: 19th Congress of the European Hematology Association; 2014 Jun 12-15; Milan, Italy.
治験期間	(最初の被験者のスクリーニング日) : 2012 年 8 月 [redacted] 日 (最後の被験者の観察終了日) : 2015 年 12 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的 ・ 再発又は難治性非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者及び再発又は難治性慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者を対象に, ONO-4059 単剤を漸増的に経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する. 副次目的 ・ ONO-4059 漸増投与時の末梢血リンパ球増加症の発現状況及び推移を検討する. ・ 再発又は難治性 NHL 患者及び再発又は難治性 CLL 患者を対象に, 評価のコンセンサスガイドライン[1) 2)] を使用し, 以下の事項を評価することによって, ONO-4059 単剤療法の抗腫瘍効果に関する予備的データを収集する. ・ 全奏効率 (ORR) [最良抗腫瘍効果が完全奏効 (CR), 不確定完全奏効 (CRu), 骨髄不完全回復の CR (CRi) 又は部分奏効 (PR) (リンパ節縮小を含む PR)] ・ 完全奏効率 (CRR) (最良抗腫瘍効果が CR, CRu 又は CRi) ・ PR 率 (リンパ節縮小を含む PR) ・ 無増悪生存期間 (PFS) ・ 全生存期間 (OS) ・ 奏効期間 (DOR) ・ 無イベント期間 (EFS)

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）（続き 1）

項目	内容
目的（続き）	・ ONO-4059 の薬物動態を評価する． ・ *in vitro* アッセイを用いて，有効性に関連するリン酸化ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害作用を末梢血単核球細胞で測定し，薬力学パラメータを検討する． 探索的目的 ・ 薬理ゲノミクスマーカー並びにそれらの臨床効果及び毒性との関連を検討する．
試験デザイン	非無作為化，用量漸増，多施設共同，非盲検
治験方法	本試験は，再発又は難治性 NHL 患者及び CLL 患者を対象に，ONO-4059 単剤を投与したときの安全性及び忍容性を検討した，非無作為化及び用量漸増のデザインを用いた第 I 相多施設共同非盲検試験である．優先すべき適切な治療法がなく，BTK 阻害剤による治療が適切であると判断される患者を適格とした． 本試験は，NHL 患者の 1 群及び CLL 患者の 1 群の 2 並行用量漸増群からなる，3＋3 デザインを採用した．用量漸増は，NHL 患者及び CLL 患者でそれぞれを個別に独立して実施した．最初のコホートでは，用量 20 mg の 1 日 1 回投与で開始した．続く用量レベルは，安全性，薬物動態及び有効性に関する蓄積されたデータに基づいて決定した．最初は各コホートに 3 名の被験者を登録した．用量制限毒性（DLT）が認められなかった場合に，次の用量レベルを用いる新しいコホートへの被験者登録を開始した．当該コホートにおいて最初の 3 名中 1 名に DLT が認められた場合は，そのコホートに最大 3 名を追加登録し，コホートの評価対象患者を 6 名まで拡大した．それ以上の DLT 発現が認められなかった場合は，ONO-4059 の初回投与から 28 日間すべての被験者で毒性発現の追跡調査を行った後に，用量漸増を継続した．いずれかのコホートで DLT が 3 名中 2 名以上に認められた場合は，最大耐用量（MTD）に達したとみなした．MTD に達した場合は，1 段階下の用量との中間の用量で探索できるものとした．用量漸増中に正式な中間解析を行うことは計画されなかった． ONO-4059 は，割り当てられた用量で 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与し，最初は最大 6 サイクルまで投与を継続した．各投与サイクルでは 28 日間継続投与した．臨床的ベネフィットが得られている被験者では，治験責任医師の評価による明確な疾患進行又は治験薬の投与中止に至る許容できない有害事象が認められるまで，割り当てられた用量又はそれ以上の用量での 6 サイクルを超える継続投与も可能とした．各被験者での投与の継続及び用量レベルの継続は，6 カ月及び 12 カ月時点の安全性／有効性プロファイルに基づいて決定された．本試験の終了時点で，すべての継続中の被験者は，海外第 I 相非盲検継続試験（GS-US-401-1787）に移行した．明確な疾患進行（腫瘍量の増加及び臨床的悪化）がある場合は，被験者は治験を中止した． ONO-4059 投与の終了後，進行（PD）が認められたために他の抗リンパ腫／白血病治療を受けた被験者を除くすべての被験者に対し，一般的安全性及び／又は有効性の維持に関して観察する追跡調査を 6 カ月間行った．すべての被験者で可能な限り生存データの追跡調査を行った．本試験は，最後の被験者が最後の治験来院を行った時点で完了とした．
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：9 コホート全体で約 54 名（CLL：27 名，NHL：27 名），さらなる用量探索に最大 86 名追加 解析時：計 17 コホート（CLL：9 コホート，NHL：8 コホート）で 90 名（CLL：28 名，NHL：62 名）
対象	再発又は難治性の NHL 及び CLL
選択基準	下記のすべての基準に該当する患者を選択した： 1. 本試験への参加に同意し，同意文書及び説明文書に記載されている制約及び要件を遵守することを示す文書同意が得られた患者．遺伝子研究への参加を希望する患者は，遺伝子検査用の検体採取及び解析に必要な同意文書を提出した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	2. 再発又は難治性の悪性疾患［B 細胞リンパ腫及び／又は CLL―米国国立がん研究所（NCI）ワーキンググループ基準（2008 年）によって確認された CLL］の確定診断及び既往症の記録があり，治癒的な又は優先すべき治療法がなく，BTK 阻害剤による治療が適切であると判断される男性又は女性患者．適格な NHL 患者には，再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），マントル細胞リンパ腫（MCL），インドレントリンパ腫［濾胞性リンパ腫（FL），小リンパ球性リンパ腫（SLL）及びワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（WM）を含むが，これらに限定されない］を有する患者を含めることとした． 再発／難治性の定義 ・ 再発：CR，CRu，CRi 又は PR の達成期間が直近の治療後 6 カ月以上であった患者 ・ 難治性：直近の治療により CR，CRu，CRi 若しくは PR が達成されなかった患者，又は CR，CRu，CRi 若しくは PR の達成期間が直近の治療後 6 カ月以下であった患者 3. NHL 又は CLL に対する前治療が 2 回以上失敗している患者 4. コンピュータ断層撮影（CT）検査において，CT 画像上長径が 1.5 cm を超え直交する 2 方向で測定可能な病変が 1 つ以上認められる患者（ただし，リンパ節が認められない CLL 患者及び WM 患者に関しては，治験依頼者との話し合い及び同意後に適格とすることも可能とした）．すべての測定可能及び評価可能な疾患に関しては，必ず ONO-4059 の投与開始前に評価及び文書化が必要なことに注意．腫瘍の反応は，すべての疾患部位の状態に基づいて評価した． 5. 治験責任医師により，治療の臨床的適応と判断された患者 6. 18 歳以上の患者 7. 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 2 以下の患者 8. 12 週間を超える生存が期待される患者 CLL 患者では，上記の基準（1～8）すべてに該当し，かつ以下の基準のいずれかに該当する患者を選択した． ・ Rai 分類においてⅢ期若しくはⅣ期，又は Binet 分類において C 期の患者 ・ Rai 分類においてⅠ期若しくはⅡ期，又は Binet 分類において B 期のいずれかに該当し，NCI CLL ワーキンググループ基準（2008 年）の定義により，活動性疾患に対する治療を必要とする患者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者を除外した： 1. ONO-4059 初回投与前 3 カ月以内に，治験薬としてのチロシンキナーゼ阻害剤又は治験薬としてのモノクローナル抗体の投与を受けた患者 2. 膵炎の既往歴を有する患者 3. コントロール不良の自己免疫性溶血性貧血を有する CLL 患者，又はリヒター症候群を有する若しくはその既往を有する CLL 患者 4. ONO-4059 初回投与前 28 日以内に，標準的な抗リンパ種／白血病治療又は放射線療法を受けた患者 5. 治験登録前 3 カ月以内に放射免疫療法を受けた患者 6. チロシンキナーゼ阻害剤に対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー反応の既往を有する患者 7. 中枢神経系リンパ腫を有する患者 8. パーキンソン病，小脳疾患，又はその他運動に関連する障害の既往歴を有する患者 9. 治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響する可能性のあるその他の悪性腫瘍の既往を有する患者 10. 治験登録前 2 年以上治療を行わずに寛解が得られた悪性腫瘍の場合を除く，治癒目的ではない治療を行った悪性腫瘍の既往を有する患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	11. 重要な心血管疾患（ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ度又はⅣ度の心疾患，6 カ月以内に発現した心筋梗塞，不安定不整脈，不安定狭心症など）又は肺疾患（閉塞性肺疾患及び症候性気管支痙攣の既往など）を含む，治験実施計画書の遵守又は結果の解釈に影響する可能性のある，顕著なコントロール不良の併発疾患のエビデンスを有する患者 12. ONO-4059 初回投与前 28 日以内に発現した，既知の活動性の細菌，ウイルス［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など］，真菌，マイコバクテリア若しくはその他（爪床の真菌感染は除く）の感染，又は入院若しくは抗生物質の静脈内投与による治療（静脈内投与する抗生物質に関しては，抗生物質治療の最終投与の完了を基準とする）を必要とする感染の主要なエピソードを有する患者 13. カプセル剤を服薬できない患者，吸収不良，吸収不良症候群又は著しく胃腸機能に影響する合併症のある患者，胃又は小腸を切除した患者，潰瘍性大腸炎又は症候性の炎症性腸疾患のある患者，及び一部又は完全に腸閉塞を生じている患者 14. 最近（ONO-4059 の初回投与前 28 日以内），診断目的以外で侵襲の大きな手術を受けた患者，又は ONO-4059 の初回投与前 7 日以内に侵襲の小さな手術を受けた患者 15. スクリーニング期に，以下の異常検査値のいずれかが認められた患者： ・ 腎機能－Cockcroft-Gault formula［又は modification of diet in renal disease formula］によって算出されたクレアチニンクリアランスが 50 mL/min（mL/min/1.73m^2）未満 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍以上 ・ 血小板数が 50×10^9/L 以下 ・ 好中球数が 1.0×10^9/L 以下 ・ ヘモグロビン値が 10 g/dL 以下 ・ 総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍以上 16. スクリーニング期における陽性検査結果： ・ HIV ・ B 型肝炎（HB）［HB ウイルス（B デオキシリボ核酸），HB 表面抗原，総 HB コア抗体］ ・ C 型肝炎［C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体血清検査］ 17. 妊娠中又は授乳中の女性 18. (1)不妊手術又は(2)適切な避妊法の使用（治験実施計画書に記載）を行っていない，受精能力のある男性又は妊娠の可能性のある女性．治験期間中及び ONO-4059 の最終投与後 12 カ月以上，有効な避妊を行うことを必要とした． 19. ONO-4059 初回投与前 30 日以内に治験による治療を受けた患者 20. 副腎皮質ステロイド使用中の患者．ただし，基礎疾患に関連する症状をコントロールする目的での副腎皮質ステロイドの使用，及び／又は最大用量がプレドニゾン 20 mg/日相当量である，その他の適応での副腎皮質ステロイドの使用を除く．
治験薬 用量，投与方法及び製造番号	ONO-4059 ONO-4059 10 mg カプセル，25 mg カプセル及び 100 mg カプセル（それぞれ ONO-4059 として 10，25 及び 100 mg を含む） ONO-4059 は室温で保管するために瓶入りで提供した． ONO-4059 単剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回のいずれかの投与方法で経口投与した．すべての被験者において，絶食時（投与後 1～2 時間で食事可能とした）での ONO-4059 の投与を推奨した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）（続き 4）

項目	内容
治験薬 用量，投与方法及び製造番号（続き）	ONO-4059 カプセルのロット番号 10 mg カプセル：[redacted] 25 mg カプセル：[redacted] 100 mg カプセル：[redacted]
治療期間	28 日間の投与サイクルを 6 サイクル．奏効被験者では，疾患進行又は治験薬の投与中止に至る許容できない有害事象が認められるまで投与を受けることができることとした． 治験スケジュールを表 2.7.6.2-2～表 2.7.6.2-5 に示した．
治療及び併用療法	被験者の安全性の確保かつ許容可能な標準的な医療の範囲内であれば，治験責任医師は自らの裁量で治療薬を処方できることとした． 抗 NHL 又は抗 CLL 療法を除き，厳格に禁止された併用薬はなかった． 被験者がさまざまな合併症を示し，それらの合併症を治療又は管理するために併用薬が必要な再発又は難治性の状況の場合には，抗凝固薬及び抗血小板薬などの併用薬の使用が許可された． ONO-4059 代謝に関係する主なチトクロム P450（CYP）アイソフォームは，CYP3A4/5 であるが，本試験では CYP3A4/5 阻害薬の禁止は行わなかった．
評価基準	有効性：ORR，CRR，DOR，奏効に至るまでの期間（TTR），PFS，OS，及び EFS 薬物動態／薬力学：薬物動態用検体を，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目は投与前，投与後 30 分及び投与後 1，2，3，4，6，8，12 時間，第 1 サイクルの 2，8 及び 15 日目は，投与前及び投与後 4 時間に採取した．薬理ゲノミクス用検体は，追加の同意文書に署名した被験者からスクリーニング時に採取した．薬力学（リン酸化 BTK の評価）用の検体は，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目，安全性追跡来院時，並びに疾患進行時に採取した． 安全性：ONO-4059 投与の安全性及び忍容性は，最初の投与後 28 日間に認められた DLT の発生率及び投与期間中の有害事象によって評価した．追加の安全性評価として，すべての有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，並びに 12 誘導心電図のモニタリングを行った．
統計的手法	有効性： 推測統計による有効性変数の検定は行わなかった．ORR の正確な両側 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法を用いて推定した．PR 以上を達成した被験者を対象に，TTR を連続変数として記述的に要約した．DOR は Kaplan-Meier 法を用いて特徴が示され，PR 以上を達成した被験者を対象に Kaplan-Meier 曲線が作成された．DOR の中央値，第一四分位数（Q1），第三四分位数（Q3），最小値及び最大値を算出し，中央値，Q1 及び Q3 に関しては 95%CI も算出した． PFS は Full Analysis Set（FAS）を対象に Kaplan-Meier 法を用いて解析し，Kaplan-Meier 曲線を作成した．PFS の中央値，Q1，Q3，最小値及び最大値を示し，中央値，Q1 及び Q3 に関しては 95%CI も算出した．初回投与後 6，12，24 及び 36 カ月に，増悪が認められなかった被験者の割合を，対応する 95%CI とともに示した．OS 及び EFS は PFS と同じ方法で解析した． 薬物動態／薬力学： 第 1 サイクルで収集した検体だけを用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した：AUC12h，AUC24h，AUCinf，AUCtau，%AUCexp，CL/F，Cmax，λz，T1/2，Tlast，Tmax 及び Vz/F．CLL 患者，NHL 患者及びすべての被験者を対象に，以下の事項を用量レベル別に示し，記述統計量を用いて要約した：計画された時点ごとの血漿中濃度，1 及び 28 日目の計画された時点における直線目盛及び片対数目盛を用いた平均濃度の図，1 及び 28 日目の薬物動態パラメータ．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（ONO-4059POE001 試験）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	安全性： Safety Set（SAF）の被験者を疾患の種類及び実際に投与された初回用量別に群分けした．この群分けは，すべての安全性解析において既定の群分けとした．補足的（supportive）安全性解析のために 2 つの代替の群分けが定義された：投与された最大用量ごとの群分け及び最長期間用いられた用量ごとの群分け（2 つ以上の用量レベルが同一期間に投与された場合は，最大用量レベルを選択）．FAS を対象にリンパ球増加症の初回エピソードの発症及び期間を疾患の種類別に算出した．リンパ球増加症を発現した被験者を対象に，リンパ球増加症を連続変数として記述的に要約し，Kaplan-Meier 法を用いて初回のリンパ球増加症の罹患期間における特性を示した． 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1 に従い，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した．試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要は，TEAE，Grade 3 以上の TEAE，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象，治験薬の投与中止，休薬又は減量に至った有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現頻度を記述統計量を用いて示した．さらに，臨床検査結果，バイタルサイン，心電図，曝露期間及び併用薬の評価を記述統計量を用いて示した．

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（スクリーニング期～第 6 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）

	ONO/GS-4059 Screening and Treatment Period [a]												
Visit	Screening -28 to -1	Screening -14 to -1	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 2	Cycle 1 Day 8	Cycle 1 Day 15	Cycle 1 Day 28	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1	Cycle 6 Day 28 [z]	Safety F/U Visit [y]: + 28/+56 [y] days from last ONO/GS-4059 dose
Assessments/Procedures													
Informed Consent	X												
Inclusion/Exclusion Criteria	X												
Demographics & Medical History [b]	X		X										
Complete Physical Examination [c]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Height	X												
Vital Signs [d]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status & B-symptoms	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG (electrocardiogram)	X												X
Hematology [e] & Biochemistry [f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation (aPTT, prothrombin time, INR)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test [g]		X											X
HIV, HCV, & HB virus tests		X											
^{18}F-FDG PET (FL and DLBCL only) [h]	X							X [w]					X
ONO/GS-4059 dosing [i]			ONO/GS-4059 daily dosing from Days 1-28 of each 28 day cycle.										
CT-scan (neck, chest, abdomen, pelvis) & Tumor Measurements	X						X [x]	X [w]					X
Urinalysis [j]			X				X						
PK [k]			X	X	X	X	X						
Serum lipase/Amylase [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-2 治験スケジュール（スクリーニング期～第 6 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き 1）

	ONO/GS-4059 Screening and Treatment Period [a]												
Visit	Screening -28 to -1	Screening -14 to -1	Cycle 1 Day 1	Cycle 1 Day 2	Cycle 1 Day 8	Cycle 1 Day 15	Cycle 1 Day 28	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1	Cycle 6 Day 28 [z]	Safety F/U Visit [s]: + 28/+56 [y] days from last ONO/GS-4059 dose
Plasma glucose, serum insulin [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glutamic acid decarboxylase (GAD) and Somatostatin [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Leucocyte Immunophenotyping (FACS [fluorescence-activated cell sorter]) test [m]			X	X	X	X	X	X		X			X
Total IgA, IgG, IgM immunoglobulin electrophoresis		X	X			X	X	X		X		X	X
Cytokine Level [n]			X	X	X								
Bone Marrow Examination [o]		X											X
Pharmacodynamic marker (p-BTK) [u]			X	X									X
Total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides [p]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CLL Prognostic Markers [q]		X											
Pharmacogenomic sample [v]		X											
Exploratory sampling [r]			X	X	X	X		X					X
CARD11, CD79A and CD79B mutational analysis & MYD88 mutation analysis (ABC-DLBCL subjects only) [t]		X											
AE/SAE	Continued observation and collection of AE/SAE and concomitant medication information throughout the study												
Concomitant Medications													

The Day 1 visit was scheduled to allow subsequent visits to occur without delay. Study visits during treatment were to occur on the scheduled day with the exception of delays resulting from DLTs.

a Study visits during treatment period after completion of Cycle 1 and 2, could occur ±3 days

b Obtained at screening: demographic data (date of birth, sex, self-reported race/ethnicity) and complete medical history, including any treatment for NHL/CLL and response to a prior rituximab-containing regimen/fludarabine-containing regimen (monotherapy and/or combination therapy). Screening medical history included FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) or IPI (International Prognostic Index) or MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) for subjects

表 2.7.6.2-2 治験スケジュール（スクリーニング期～第 6 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き 2）

with NHL, and Binet/Rai stage for subjects with CLL. All DLBCL subjects screened for the study should, where feasible, have documented evidence of ABC/GCB-DLBCL sub-type in their medical notes/medical history. Subjects evaluated as ABC/GCB-DLBCL by immunohistochemistry (IHC) with supportive documentation of these results in the subject's medical notes were considered eligible for the study. Where feasible, a sample of a subject's diagnostic biopsy, (the same sample that IHC was performed on) was evaluated by gene expression profiling (GEP) to confirm the DLBCL subtype retrospectively after the subject had been enrolled into the study. If no previous diagnostic biopsy was available, a new biopsy sample may have been taken to confirm ABC/GCB subtype, but this biopsy was only taken if a biopsy site was considered amenable to biopsy by the investigator. On Day 1, medical history since screening visit was obtained.

c Including assessment of lymph nodes, hepatomegaly, splenomegaly, weight and neurological assessment. Neurological assessment was performed at screening, Cycle 1 Day 1, Cycle 1 Day 15, Cycle 1 Day 28, Cycle 6 Day 28 and at the 28 day safety follow-up visit and other times if clinically warranted by the investigator.

d Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, body temperature and pulse rate) were measured after the subject had rested supine on a bed for at least 5 minutes. For Cycle 1 Days 1 and 2, every hour for 4 hours, then every 4 hours until discharge up to a maximum of 20 hours. Note that measurement of vital signs during the nighttime (eg, if a subject was comfortably sleeping) was not mandatory, only if clinically indicated. For each subsequent visit: Predose, then every 60 minutes for 4 hours.

e Hematology included full blood count hemoglobin, WBC with differential and platelet count. Note that 5 days prior to dosing was an acceptable cut-off for the results with no repeat sampling required if performed within these 5 days. Dosing could be delayed based on any abnormal results where retesting would be required if deemed clinically indicated. It was not essential that results were known prior to dosing on visit days. Dosing was only delayed on a visit day if the subject's clinical condition indicated that laboratory assessments were needed before dosing could continue.

f Refer to Appendix 16.1.1, clinical study protocol Appendix 2

g Serum pregnancy test for women of child-bearing potential. If a serum pregnancy test had not been performed within 14 days of receiving first ONO/GS-4059 treatment, a urine pregnancy test was performed 7 days prior to ONO/GS-4059 dosing. If the test result was positive, subject dosing was postponed until status was confirmed by a serum pregnancy test.

h ^{18}F-FDG PET is an exploratory, optional scan that is applicable to FL and DLBCL subjects only. If undertaken, the scan was to be performed at screening and a second ^{18}F-FDG PET scan performed at the safety F/U visit. An additional PET scan could be performed during the Cycle 3 day response assessment visit also for reporting of consistent efficacy results. Note, subjects with CLL did not undergo any ^{18}F-FDG PET scans. It was recommended to perform the safety F/U visit PET scan 4 to 6 weeks after the last ONO/GS-4059 dose, but not less than 3 weeks after the last ONO/GS-4059 dose. For all subjects, if the screening PET scan was negative, the Cycle 3 PET scan and the PET scan at the safety F/U visit did not need to be performed.

i All subjects received ONO/GS-4059, daily as a flat dose initially for a period of 6 months. In addition, daily doses of ONO/GS-4059 were administered in a fasted condition (subjects may have eaten 1-2 hours after dosing) for the purposes of consistency around dosing. Subjects may have received up to a maximum of 12 cycles of treatment if CR, PR (nodal PR) or SD was indicated and an acceptable safety profile.

j Urine samples were taken at the following time-points: Cycle 1 Day 1, predose; Cycle 1 Day 28: predose.

k PK Sampling: For Cycle 1: Day 1 (predose, then 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hours postdose), Cycle 1 Days 2, 8, and 15: predose and 4 hours postdose. Cycle 1 Day 28 dose: predose, then 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hours postdose.

l A Blood sample was be taken at screening and subsequent samples taken prior to dosing at each visit to measure serum lipase and serum amylase levels, plasma glucose, serum insulin, GAD and somatostatin levels. In addition and at investigator discretion, a urine sample may have been taken if clinically warranted. Using the same blood sample and sample time-points, it was also possible to assess chemokine activity. The chemokines CCL-3/CCL4 and CXCL-10 were analyzed along with other markers of interest that may have become apparent during the course of the study.

m Leucocyte Immunophenotyping – A whole blood sample was taken for the assessment of B cells, T cells, neutrophils and monocytes. This included determination of relative and absolute numbers of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ subsets. Other markers that data suggested were relevant may have been analyzed at a later stage. Leucocyte Immunophenotyping was assessed at Cycle 1 Days 1, 2, 8, 15, 28, predosing and 4 and 8 hours postdose on Cycle 1 Days 1 and 2 and 2 hours postdose on Cycle 1 Days 1, 2, 8, 15 and 28, and Cycle 3 Day 1, predose and Cycle 5 Day 1, predose, and a sample 28 days after the last ONO/GS-4059 dose.

n Cytokine – A blood sample was taken for the assessment of cytokine; Cycle 1 Days 1, 2 and 8 predose and 2 hours postdose. These tests included but were not limited to TNF-α, IL6, IL8 and IL10. Additional samples may have been taken at investigator discretion.

o Bone marrow examination (core biopsy) at screening for subjects with NHL only if clinically indicated in the opinion of the investigator. If a bone marrow examination (core biopsy) was performed within 3 months prior to Cycle 1 Day 1 dose, then a screening bone marrow examination did not need to be performed/repeated. A core bone marrow biopsy examination was performed at follow-up (for both NHL and subjects with CLL) only if previously positive and/or to confirm CR, if physical examination and CT-scans demonstrated a CR.

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（スクリーニング期～第 6 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き 3）

p　A blood sample was taken for measurement of total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides. A sample was taken at screening, Cycle 1 Days 1 and 2 (predose and 2 and 6 hours postdose) and a sample predose at Cycle 1 Days 8, 15, 28 and Day 1 of Cycle 3, 4, 5, 6, and Cycle 6 Day 28 and a sample 28 days after the last ONO/GS-4059 dose.
q　For subjects with CLL only: A sample was taken at screening (Day-14 to -1) for analysis of CLL prognostic markers, including but not limited to chromosomal aberrations [including 17p deletions, 11q, 13q, Trisomy 12, p53 mutational status, IgVH hypermutation, splicing factor 3B subunit 1 mutation, NOTCH1 and MYD88 mutation].
r　Exploratory sampling (optional) - One optional 4.9 mL blood sample was taken for exploratory plasma analysis and 2 optional 2.5 mL blood samples taken for RNA analysis. Samples were stored for ongoing analysis during the study to explore upstream and downstream markers of BTK function.
s　Subjects who withdrew/discontinued anytime during the study returned for a safety follow-up visit, which did not have to be performed 28 days after the last dose, but at a time that was convenient for the subject (therefore, it may have been less than 28 days from the last dose of ONO/GS-4059).
t　A blood sample could be taken anytime during the study, for example, for MYD88 mutation analysis in the event that a sample was not taken at baseline/screening.
u　A blood sample for pharmacodynamic analysis was taken at the following time points: Cycle 1 Day 1, predose and 1 and 4 hours postdose and Cycle 1 Day 2, predose. A sample was also taken 28 days from last dose of ONO/GS-4059 and in addition, a blood sample taken at the time of progression.
v　Pharmacogenomic sampling (optional) - There was a separate subject consent form for this sampling, which the subject signed if they agreed to having this sample taken. If they agreed, a 10 mL blood sample was taken at screening for pharmacogenomic analysis. The sample was labelled, stored and shipped as detailed separately in the study laboratory manual. At a later date the DNA and RNA was extracted from the blood according to local standard operating procedures (SOPs) and the sample identified by a unique number only. These samples were held in long-term storage for possible analysis and genotyping at a later date.
w　Response assessment was completed during the Cycle 3 prior to the Cycle 4 Day 1 visit.
x　CT-scan of Cycle 1 Day 28 was to check for pancreatic morphologic changes and NOT for efficacy assessment purposes. CT-scan of Cycle 1 Day 28 may have occurred within ±3 days
y　+56 days for subjects with CLL only for efficacy assessment purposes.
z　If a subject was eligible to receive an additional 6 cycles of treatment with ONO/GS-4059, Cycle 6 Day 28 visit did not need to be performed and Cycle 7 Day 1 visit was performed instead.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 7-2］

表 2.7.6.2-3　治験スケジュール（追加投与期間：第 7 サイクル～第 12 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）

Visit	ONO/GS-4059 Treatment Period [a]							
	Cycle 7 Day 1	Cycle 8 Day 1	Cycle 9 Day 1	Cycle 10 Day 1	Cycle 11 Day 1	Cycle 12 Day 1	Cycle 12 Day 28	Safety F/U visit [n]: + 28/+56 Days from last ONO/GS-4059 dose
Complete Physical Examination [b]	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs [c]	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status & B-symptoms	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X							X
Hematology [d] & Biochemistry [e]	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation (aPTT, prothrombin time, INR)	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test [f]	X							X
^{18}F-FDG PET (FL and DLBCL only) [g]	X [m]			X [m]				X
ONO/GS-4059 dosing [h]	ONO/GS-4059 daily dosing from Days 1-28 of each 28 day cycle.							
CT-scan (neck, chest, abdomen, pelvis) & Tumor Measurements	X [m]			X [m]				X
Serum lipase/Amylase [i]	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma glucose, serum insulin [i]	X	X	X	X	X	X	X	X
Glutamic acid decarboxylase (GAD) and Somatostatin [i]	X	X	X	X	X	X	X	
Leucocyte Immunophenotyping (FACS) test [j]	X		X		X			X
Bone Marrow Examination [k]	X [m]							X
Total IgA, IgG, IgM immunoglobulin electrophoresis		X		X		X		X
Pharmacodynamic marker (p-BTK; predose and 4 hours postdose during treatment cycles) [l]								X

表 2.7.6.2-3　治験スケジュール（追加投与期間：第 7 サイクル～第 12 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き）

Visit	ONO/GS-4059 Treatment Period[a]							
	Cycle 7 Day 1	Cycle 8 Day 1	Cycle 9 Day 1	Cycle 10 Day 1	Cycle 11 Day 1	Cycle 12 Day 1	Cycle 12 Day 28	Safety F/U visit[n]: +28/+56[o] Days from last ONO/GS-4059 dose
AE/SAE	Continued observation and collection of AE/SAE and concomitant medication information throughout the study							
Concomitant Medications								

a Study visits during treatment period from Cycle 8 onwards could occur ±3 days.
b Including assessment of lymph nodes, hepatomegaly, splenomegaly, weight and neurological assessment. Neurological assessment was performed at Cycle 7 Day 1, Cycle 10 Day 1 and at the 28 day safety follow-up visit and at other times if clinically warranted by the investigator.
c Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, body temperature and pulse rate) were measured after the subject had rested supine on a bed for at least 5 minutes. For Cycle 7, day 1, predose, then every 60 minutes for 4 hours. For each subsequent visit: Predose, then just before subjects left the clinic.
d Hematology included full blood count hemoglobin, WBC with differential and platelet count. It was not essential that results were known prior to dosing on visit days. Dosing was only delayed on a visit day if the subject's clinical condition indicated that laboratory assessments were needed before dosing could continue.
e Refer to Appendix 16.1.1, clinical study protocol, Appendix 2.
f Serum pregnancy test for women of child-bearing potential.
g ^{18}F-FDG PET is an exploratory, optional scan that is applicable to FL and DLBCL subjects only. Note, subjects with CLL did not undergo any ^{18}F-FDG PET scans. It was recommended to perform the safety F/U visit PET scan 4 to 6 weeks after the last ONO/GS-4059 dose, but not less than 3 weeks after the last ONO/GS-4059 dose. For all subjects, if the screening PET scan was negative, the Cycle 7 PET scan and the PET scan at the safety F/U visit did not need to be performed.
h All subjects received ONO/GS-4059. In addition, each daily dose of ONO/GS-4059 was administered in a fasted condition (subjects may have eaten 1-2 hours after dosing) for the purposes of consistency around dosing.
i A blood sample was taken prior to dosing on all scheduled clinic visits to measure serum lipase serum amylase levels, plasma glucose, serum insulin, GAD and somatostatin. In addition and at investigator discretion, a urine sample was also taken if clinically warranted. Using the same blood sample and sample time-points, it was also possible to assess chemokine activity. The chemokines CCL-3/CCL4 and CXCL-10 were analyzed along with other markers of interest that became apparent during the course of the study.
j Leucocyte Immunophenotyping – A whole blood sample was taken for the assessment of B cells, T cells, neutrophils and monocytes. This included determination of relative and absolute numbers of CD3+, CD4+, CD8+, CD19÷ sub-sets. Other markers that data suggested were relevant may have been analyzed at a later stage. Leucocyte Immunophenotyping was assessed at Cycle 7 Day 1, predose, Cycle 9 Day 1, predose, Cycle 11 Day 1, predose, and a sample 28 day postlast ONO/GS-4059 dose.
k A core bone marrow biopsy examination was performed at Cycle 7 (for both subjects with NHL and CLL) only if previously positive and/or to confirm CR, if physical examination and CT-scans demonstrated a CR. A core bone marrow biopsy examination was performed at follow-up (subjects with NHL and CLL) only if clinically indicated in the investigator's opinion. Regarding the follow-up, if physical examination, CT scans results and hematology results indicate no need (ie, no neutropenia, no thrombocytopenia, no anemia), then a bone marrow examination was not mandatory.
l A sample was taken 28 days from last dose of ONO/GS-4059 and in addition, a blood sample was taken at the time of progression.
m Response assessment was completed during Cycle 7 prior to the Cycle 8 Day 1 visit and during the Cycle 10 prior to the Cycle 11 Day 1 visit, respectively.
n Subjects who withdrew/discontinued any time during the study returned for a safety follow-up visit which did not have to be performed 28 days after the last dose, but at a time that was convenient for the subject (therefore, it may have been less than 28 days from the last dose of ONO/GS-4059).
o +56 days for subjects with CLL only for efficacy assessment purposes.
Study visits during treatment should occur on the scheduled day with the exception of delays resulting from an ONO/GS-4059 related toxicity

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 7-3］

表 2.7.6.2-4　治験スケジュール（延長投与期間：第 13 サイクル～第 24 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）

	End of initial 12 cycle treatment	ONO/GS-4059 Treatment Period[a]													
Visit	Cycle 12 Day 28	Cycle 13 Day 1[m]	Cycle 14 Day 1	Cycle 15 Day 1	Cycle 16 Day 1	Cycle 17 Day 1	Cycle 18 Day 1	Cycle 19 Day 1	Cycle 20 Day 1	Cycle 21 Day 1	Cycle 22 Day 1	Cycle 23 Day 1	Cycle 24 Day 1	Cycle 24 Day 28	Safety F/U Visit[o]: +28/+56[p] days from last ONO/GS-4059 dose
Assessments/Procedures															
Complete Physical Examination[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status & B-symptoms	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG		X													X
Hematology[d] & Biochemistry[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation (aPTT, prothrombin time, INR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test[f]		X													X
^{18}F-FDG PET (FL and DLBCL only)[g]		X[n]						X[n]							X
ONO/GS-4059 dosing[h]		ONO/GS-4059 daily dosing from Days 1-28 of each 28 day cycle.													
CT-scan (neck, chest, abdomen, pelvis) & Tumor Measurements		X[n]						X[n]							X
Serum lipase/Amylase[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma glucose, serum insulin[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glutamic acid decarboxylase	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-4　治験スケジュール（延長投与期間：第 13 サイクル～第 24 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き 1）

Visit	End of initial 12 cycle treatment	ONO/GS-4059 Treatment Period[a]													
	Cycle 12 Day 28	Cycle 13 Day 1[m]	Cycle 14 Day 1	Cycle 15 Day 1	Cycle 16 Day 1	Cycle 17 Day 1	Cycle 18 Day 1	Cycle 19 Day 1	Cycle 20 Day 1	Cycle 21 Day 1	Cycle 22 Day 1	Cycle 23 Day 1	Cycle 24 Day 1	Cycle 24 Day 28	Safety F/U Visit[o]: +28/+56[p] days from last ONO/GS-4059 dose
(GAD) and Somatostatin[i]															
Leucocyte Immunophenotyping (FACS) test[j]		X		X		X		X		X		X			X
Total IgA, IgG, IgM immunoglobulin electrophoresis		X			X			X			X				X
Bone Marrow Examination[k]		X[n]													X
Pharmacodynamic marker (p-BTK)[l]															X
AE/SAE	Continued observation and collection of AE/SAE and concomitant medication information throughout the study														
Concomitant Medications															

a Study visits could occur ±7 days.
b Including assessment of lymph nodes, hepatomegaly, splenomegaly, weight and neurological assessment. Neurological assessment was performed at Cycle 13 Day 1, Cycle 16 Day 1, Cycle 19 Day 1, Cycle 22 Day 1 and at the 28 day safety follow-up visit and at other times if clinically warranted by the investigator.
c Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, body temperature and pulse rate) were measured after the subject had rested supine on a bed for at least 5 minutes. For each visit: Predose, then just before subjects left the clinic.
d Hematology included full blood count hemoglobin, WBC with differential and platelet count. It was not essential that results were known prior to dosing on visit days. Dosing was only delayed on a visit day if the subject's condition indicated that lab assessments were needed before dosing could continue.
e Refer to Appendix 16.1.1, clinical study protocol, Appendix 2.
f Serum pregnancy test for women of child-bearing potential.
g ^{18}F-FDG PET was an exploratory, optional scan that is applicable to FL and DLBCL subjects only. Note, subjects with CLL did not undergo any ^{18}F-FDG PET scans. It was recommended to perform the safety F/U visit PET scan 4 to 6 weeks after the last ONO/GS-4059 dose, but not less than 3 weeks after the last ONO/GS-4059 dose. For all subjects, if the screening PET scan was negative, the Cycle 13, Cycle 19 PET scan and the PET scan at the safety F/U visit did not need to be performed.
h All subjects received ONO/GS-4059. In addition, each daily dose of ONO/GS-4059 was administered in a fasted condition (subjects ate 1-2 hours after dosing) for the purposes of consistency around dosing.

表 2.7.6.2-4　治験スケジュール（延長投与期間：第 13 サイクル～第 24 サイクル）（ONO-4059POE001 試験）（続き 2）

i A Blood sample was taken prior to dosing at each visit to measure serum lipase and serum amylase levels, plasma glucose, serum insulin, GAD and somatostatin levels. In addition and at investigator discretion, a urine sample may also have been taken if clinically warranted. Using the same blood sample and sample time-points, it was also possible to assess chemokine activity. The chemokines CCL-3/CCL4 and CXCL-10 were analyzed along with other markers of interest that may have become apparent during the course of the study.

j Leucocyte Immunophenotyping – A whole blood sample was taken for the assessment of B cells, T cells, neutrophils and monocytes. This included determination of relative and absolute numbers of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ subsets. Other markers that data suggested were relevant may have been analyzed at a later stage.

k A core bone marrow biopsy examination was performed at Cycle 13 and follow-up (subjects with NHL and CLL) only if clinically indicated in the Investigators opinion. If physical examination, CT scans and hematology results indicate no need (ie. no neutropenia, no thrombocytopenia, no anemia), then a bone marrow examination was not mandatory.

l A sample was taken 28 days from last dose of ONO/GS-4059 and in addition, a blood sample was taken at the time of progression.

m Cycle 12, Day 28 and Cycle 13, Day 1 could be combined into one visit (the Cycle 12 Day 28 of the initial 12 cycle treatment phase was the first visit of the extended treatment phase).

n Response assessment was completed during Cycle 13 prior to the Cycle 14 Day 1 visit, during Cycle 19 prior to the Cycle 20 Day 1 visit, respectively.

o Subjects who withdrew/discontinued any time during the study returned for a safety follow-up visit which did not have to be performed 28 days after the last dose, but at a time that was convenient for the subject (therefore, it may have been less than 28 days from the last dose of ONO/GS-4059).

p +56 days for subjects with CLL only for efficacy assessment purposes.

Study visits during treatment should occur on the scheduled day with the exception of delays resulting from an ONO/GS-4059 related toxicity.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 7-4］

表 2.7.6.2-5　治験スケジュール（延長投与期間：第 25 サイクル～疾患進行）（ONO-4059POE001 試験）

	End of initial 24 cycle treatment	ONO/GS-4059 Treatment Period [a]														
Visit	Cycle 24 Day 28	Cycle 25 Day 1 [l]	Cycle 26 Day 1	Cycle 27 Day 1	Cycle 28 Day 1	Cycle 29 Day 1	Cycle 30 Day 1	Cycle 31 Day 1	Cycle 32 Day 1	Cycle 33 Day 1	Cycle 34 Day 1	Cycle 35 Day 1	Cycle 36 Day 1	Cycle 36 Day 28	Cycle 37 Day 1 to Disease Progression [p]	Safety F/U Visit [n]: +28/+56 [o] days from last ONO/GS-4059 dose
Assessments/Procedures																
Complete Physical Examination [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status & B-symptoms	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG		X														X
Hematology [d] & Biochemistry [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coagulation (aPTT, prothrombin time, INR)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test [f]		X														X
^{18}F-FDG PET (FL and DLBCL only) [g]		X [m]						X [m]								X
ONO/GS-4059 dosing [h]	ONO/GS-4059 daily dosing from Days 1-28 of each 28 day cycle.															
CT-scan (neck, chest, abdomen, pelvis) & Tumor Measurements		X [m]						X [m]							X [m]	X

表 2.7.6.2-5 治験スケジュール（延長投与期間：第 25 サイクル～疾患進行）（ONO-4059POE001 試験）（続き 1）

Visit	End of initial 24 cycle treatment	ONO/GS-4059 Treatment Period[a]														
	Cycle 24 Day 28	Cycle 25 Day 1[l]	Cycle 26 Day 1	Cycle 27 Day 1	Cycle 28 Day 1	Cycle 29 Day 1	Cycle 30 Day 1	Cycle 31 Day 1	Cycle 32 Day 1	Cycle 33 Day 1	Cycle 34 Day 1	Cycle 35 Day 1	Cycle 36 Day 1	Cycle 36 Day 28	Cycle 37 Day 1 to Disease Progression[p]	Safety F/U Visit[n]: +28/+56[o] days from last ONO/GS-4059 dose
Serum lipase/Amylase[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma glucose, serum insulin[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glutamic acid decarboxylase (GAD) and Somatostatin[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Total IgA, IgG, IgM immunoglobulin electrophoresis		X			X			X			X					X
Bone Marrow Examination[j]		X[m]														X
Pharmacodynamic marker (p-BTK)[k]																X
AE/SAE	Continued observation and collection of AE/SAE and concomitant medication information throughout the study															
Concomitant Medications																

a Study visits may occur ±7 days
b Including assessment of lymph nodes, hepatomegaly, splenomegaly, weight and neurological assessment. Neurological assessment was performed at Cycle 25 Day 1, Cycle 28 Day 1, Cycle 31 Day 1, Cycle 34 Day 1 and at the 28 day safety follow-up visit and at other times if clinically warranted by the investigator.
c Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, body temperature and pulse rate) were measured after the subject had rested supine on a bed for at least 5 minutes. For each visit: Predose, then just before subjects left the clinic.
d Hematology included full blood count hemoglobin, WBC with differential and platelet count. It was not essential that results were known prior to dosing on visit days. Dosing was only delayed on a visit day if the subject's condition indicated that lab assessments were needed before dosing could continue.

表 2.7.6.2-5　治験スケジュール（延長投与期間：第 25 サイクル～疾患進行）（ONO-4059POE001 試験）（続き 2）

e　Refer to Appendix 16.1.1, clinical study protocol, Appendix 2.
f　Serum pregnancy test for women of child-bearing potential.
g　^{18}F-FDG PET is an exploratory, optional scan that is applicable to FL and DLBCL subjects only. Note, subjects with CLL did not undergo any ^{18}F-FDG PET scans. It was recommended to perform the safety F/U visit PET scan 4 to 6 weeks after the last ONO/GS-4059 dose, but not less than 3 weeks after the last ONO/GS-4059 dose. For all subjects, if the screening PET scan was negative, the Cycle 25, Cycle 31 PET scan and the PET scan at the safety F/U visit did not need to be performed.
h　All subjects received ONO/GS-4059. In addition, each daily dose of ONO/GS-4059 was administered in a fasted condition (subjects could eat 1-2 hours after dosing) for the purposes of consistency around dosing.
i　A blood sample was be taken prior to dosing at each visit to measure serum lipase and serum amylase levels, plasma glucose, serum insulin, GAD and somatostatin levels. In addition and at investigator discretion, a urine sample was also taken if clinically warranted. Using the same blood sample and sample time-points, it was also possible to assess chemokine activity. The chemokines CCL-3/CCL4 and CXCL-10 were analyzed along with other markers of interest that may have become apparent during the course of the study.
j　A core bone marrow biopsy examination may have been performed at Cycle 25 and follow-up (subjects with NHL and CLL) only if clinically indicated in the Investigators opinion. If physical examination, CT-scans and hematology results indicate no need (ie, no neutropenia, no thrombocytopenia, no anemia), then a bone marrow examination was not mandatory.
k　A sample was taken 28 days from last dose of ONO/GS-4059 and in addition, a blood sample taken at the time of progression.
l　Cycle 24, Day 28 and Cycle 25, Day 1 could be combined into one visit (the Cycle 24, Day 28 was the first visit of the Cycle 25 Day 1).
m　Response assessment was completed during Cycle 25 prior to the Cycle 26, Day 1 visit, during Cycle 31 prior to the Cycle 32, Day 1 visit, during Cycle 37 prior to the Cycle 38 Day 1 visit and at 6-month intervals thereafter.
n　Subjects who withdrew/discontinued anytime during the study returned for a safety follow-up visit, which did not have to be performed 28 days after the last dose, but at a time that was convenient for the subject (therefore, it may have been less than 28 days from the last dose of ONO/GS-4059).
o　+56 days for subjects with CLL only for efficacy assessment purposes.
p　After Cycle 37 these assessments were performed with the same schedule as used for Cycles 25 to 36.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 7-5］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

初回用量別の被験者の内訳を，CLL 患者は表 2.7.6.2-6 に，NHL 患者は表 2.7.6.2-7 に示した．本試験では，合計 90 名の被験者に ONO-4059 を投与した．

CLL 患者では，全体で 32 名をスクリーニングした．そのうち 4 名が適格性基準に合致せず，28 名に ONO-4059 が投与された．23 名（82.1%）が主たる投与期間の第 6 サイクルまで，20 名（71.4%）が追加投与期間の第 12 サイクルまで，18 名（64.3%）が延長投与期間の第 24 サイクルまで，7 名（25.0%）が延長投与期間の第 36 サイクルまで終了した．19 名（67.9%）が，本試験の 12～42 サイクルを終了した後に，GS-US-401-1787 試験に移行した．投与を中止し，GS-US-401-1787 試験に移行しなかった 9 名中，3 名（10.7%）が死亡し，3 名（10.7%）が疾患進行，2 名（7.1%）が有害事象及び 1 名（3.6%）が治験依頼者の判断によりそれぞれ投与を中止した．

NHL 患者では，全体で 70 名をスクリーニングした．そのうち 8 名が除外され，内訳は「適格性基準に合致しなかった」が 5 名，その他の理由が 3 名であった．その結果，62 名に ONO-4059 が投与された．27 名（43.5%）が主たる投与期間の第 6 サイクルまで，14 名（22.6%）が追加投与期間の第 12 サイクルまで，6 名（9.7%）が延長投与期間の第 24 サイクルまで，2 名（3.2%）が延長投与期間の第 36 サイクルまで終了した．10 名（16.1%）が，本試験の 15～38 サイクルを終了した後に GS-US-401-1787 試験に移行した．投与を中止し，GS-US-401-1787 試験に移行しなかった 52 名中，36 名（58.1%）が疾患進行，5 名（8.1%）が有害事象，5 名（8.1%）が死亡，2 名（3.2%）が同意撤回，2 名（3.2%）が治験責任医師の判断，1 名（1.6%）が決められた時点までに治験実施計画書どおりの投与を終了及び 1 名（1.6%）が同種移植への移行により投与を中止した．

表 2.7.6.2-6　被験者の内訳（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験）

Subject Disposition[a]	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 (%)
Screened										32
Enrolled	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%)
Treated	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%)
Study Treatment Completion Status										
Completed through 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%)
Completed through 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%)	1 (33.3%)	20 (71.4%)
Completed through 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%)
Completed through Cycle 36	1 (33.3%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	0	0	0	0	0	0	7 (25.0%)
Discontinued Study Treatment										
Adverse Event	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (7.1%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (10.7%)
Progressive Disease	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)
Withdrew Consent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transferred to Gilead-Sponsored Study GS-US-401-1787	1 (33.3%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	19 (67.9%)
Sponsor's Decision	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)

a　Percentages were calculated based on the number of subjects treated.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.1.2.1］

表 2.7.6.2-7　被験者の内訳（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験）

Subject Disposition[a]	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 (%)
Screened									70
Enrolled	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	62 (100.0%)
Treated	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	62 (100.0%)
Study Treatment Completion Status									
Completed through Cycle 6	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (60.0%)	6 (75.0%)	6 (28.6%)	3 (30.0%)	5 (55.6%)	0	27 (43.5%)
Completed through 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%)
Completed through Cycle 24	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	0	0	0	6 (9.7%)
Completed through Cycle 36	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
Discontinued Study Treatment									
Adverse Event	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	0	1 (11.1%)	0	5 (8.1%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	5 (8.1%)
Progressive Disease	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (60.0%)	5 (62.5%)	13 (61.9%)	6 (60.0%)	2 (22.2%)	3 (100.0%)	36 (58.1%)
Withdrew Consent	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)
Investigator Decision	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)
Completed Treatment Per Protocol at the Time Transferred to Gilead-Sponsored Study GS-US-401-1787	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)[b]	0	1 (1.6%)
Subject Went on to Have an Allograft	0	0	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	2 (20.0%)	4 (44.4%)	0	10 (16.1%)
	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)

a　Percentages were calculated based on the number of subjects treated.
b　One subject completed treatment per protocol prior to the time that subjects could be rolled over to Gilead-sponsored Study GS-US-401-1787.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.1.2.2］

2)　解析対象集団

解析対象集団に含まれる被験者数を，CLL 患者は表 2.7.6.2-8 に，NHL 患者は表 2.7.6.2-9 に初回用量別に要約した．最初の 6 サイクルの奏効評価後に ONO-4059 が増量される可能性があるため，一部の解析は初回用量だけでなく，最高用量及び最も長期間投与した用量別でも実施した．

各解析対象集団は下記のように定義した．

FAS は治験薬を 1 回でも投与した被験者の集団とした．FAS の被験者は，初回用量別にグループ分けした．

SAF は治験薬を 1 回でも投与した被験者の集団とした．SAF の被験者は，特に断りがない限り，既定の初回用量別にグループ分けした．

Response Evaluable Analysis Set（REAS）は，治験薬を 1 回でも投与し，ベースラインの疾患評価を受け，ベースライン後の適切な奏効評価を 1 回でも受けた被験者の集団とした．REAS の被験者は，初回用量別にグループ分けした．

薬物動態解析対象集団は，治験薬を 1 回でも投与し，対応する検体における投与後の濃度が 1 回でも測定された被験者の集団とした．なお，薬物動態解析対象集団の被験者は，薬物動態検体採取期間（第 1 サイクル）中の用量レベル別にグループ分けした．

表 2.7.6.2-8　解析対象集団（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験）

Analysis Set, n	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)
Full (FAS)[a]	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28 (100.0%)
Safety Analysis Set[b]										
Grouped by initial dose received (default)	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28 (100.0%)
Grouped by highest dose received	1	0	2	5	7	3	3	4	3	28 (100.0%)
Grouped by dose received for the longest duration	1	2	2	4	7	3	3	3	3	28 (100.0%)
Response Evaluable[c]	3	3	4	3	3	3	2	3	3	27 (96.4%)
PK[d]	3	3	4	3	3	3	3	3	3	28 (100.0%)

a The FAS consists of subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects in the FAS were grouped by the initial dose received.
b The Safety Analysis Set consists of subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects in the Safety Analysis Set were grouped by default by the initial dose received if not otherwise specified.
c The REAS consists of subjects who received at least 1 dose of study drug and have baseline disease assessment and at least 1 adequate postbaseline response assessment. Subjects in the REAS were grouped by initial dose received.
d The PKAS consists of subjects who took at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing postdose concentration value for the corresponding analyte. Subjects in the PKAS were grouped by the dose level received during the PK sample collection period (Cycle 1).

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.5.1.1］

表 2.7.6.2-9　解析対象集団（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験）

Analysis Set, n	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)
Full (FAS)[a]	3	3	5	8	21	10	9	3	62 (100.0%)
Safety Analysis Set[b]									
Grouped by initial dose received (default)	3	3	5	8	21	10	9	3	62 (100.0%)
Grouped by highest dose received	3	1	2	8	24	12	9	3	62 (100.0%)
Grouped by dose received by the longest duration	3	1	3	11	23	11	7	3	62 (100.0%)
Response Evaluable[c]	2	3	5	8	15	8	7	3	51 (82.3%)
PK[d]	3	3	5	8	21	10	8	3	61 (98.4%)

a The FAS consists of subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects in the FAS were grouped by the initial dose recieved.

b The Safety Analysis Set consists of subjects who received at least 1 dose of study drug. Subjects in the Safety Analysis Set were grouped by default by the initial dose received if not otherwise specified.

c The REAS consists of subjects who received at least 1 dose of study drug and have baseline disease assessment and at least 1 adequate postbaseline response assessment. Subjects in the REAS were grouped by initial dose received.

d The PKAS consists of subjects who took at least 1 dose of study drug and had at least 1 nonmissing postdose concentration value for the corresponding analyte. Subjects in the PKAS were grouped by the dose level received during the PK sample collection period (Cycle 1).

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.5.1.2］

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

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表 2.7.6.2-10 に，ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.6.2-11 に，治療歴の要約を表 2.7.6.2-12 に示した．

全体として，CLL患者における年齢の中央値（最小値～最大値）は67（40～83）歳であった．被験者の過半数は65歳以上［17名（60.7%）］，男性［23名（82.1%）］及び白人［23名（82.1%）］であった．被験者の大半（89.3%）が ECOG Performance Status スコアが 0 又は 1 であり，ECOG Performance Status スコア 2 が 3 名（10.7%）あった．

CLL 患者での初回診断からの期間の中央値（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，被験者の過半数［17 名（60.7%）］が難治性を示していた．本試験では難治性を直近の治療に反応なし又は直近の治療から 6 カ月以内の再発と定義した．被験者の過半数（57.1%）は治験登録時の Rai 分類Ⅳ期又はⅢ期であった．治験登録時の Binet 分類 B 期及び C 期の被験者数は各 14 名（50.0%）であった．Binet 分類 A 期の被験者はいなかった．予後因子に関しては，被験者の 28.6%が 11q の欠損，14.3%が免疫グロブリン重鎖可変領域（IgVH）の高頻度変異，32.1%が 17p の欠損，及び 46.4%が p53 の変異を示した．以前に化学療法を受けた CLL 患者［28 名（100.0%）］の前治療回数の中央値（最小値～最大値）は 4（2～9）回であった．被験者の大半は，過去に CLL に対する放射線治療（96.4%），移植（85.7%）又は外科手術（85.7%）を受けていなかった．

表 2.7.6.2-10　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，初回用量別）（ONO-4059POE001 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)
Age (years)[a]										
Mean (StD)	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										
< 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 (StD)	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 (StD)	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 (StD)	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										
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

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.1.1］

表 2.7.6.2-11　ベースラインの疾患特性の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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 (StD)	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%)
11q Deletion										
Yes	0	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (28.6%)
No	3 (100.0%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	19 (67.9%)
Missing	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)
IgVh Hypermutation										
Yes	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	4 (14.3%)
No	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	23 (82.1%)
Missing	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)
17p Deletion										
Yes	3 (100.0%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	0	9 (32.1%)
No	0	2 (66.7%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	18 (64.3%)
Missing	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)
p53 Mutation										
Yes	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	13 (46.4%)
No	0	0	4 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	14 (50.0%)
Missing	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)

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

表 2.7.6.2-12　治療歴の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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)
Systemic Therapy										
Mean (StD)	3.7 (1.15)	5.0 (3.61)	5.0 (1.63)	4.0 (2.65)	2.3 (0.58)	5.0 (0.00)	6.3 (0.58)	3.7 (2.08)	3.7 (0.58)	4.3 (1.87)
Median	3.0	4.0	5.0	3.0	2.0	5.0	6.0	3.0	4.0	4.0
Min, Max	3.0, 5.0	2.0, 9.0	3.0, 7.0	2.0, 7.0	2.0, 3.0	5.0, 5.0	6.0, 7.0	2.0, 6.0	3.0, 4.0	2.0, 9.0
Number										
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 to 5	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0	2 (66.7%)	3 (100.0%)	21 (75.0%)
≥ 6	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	3 (100.0%)	1 (33.3%)	0	7 (25.0%)
Radiotherapy										
Mean (StD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.19)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Number										
0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	27 (96.4%)
1 to 5	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
≥ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transplants										
Mean (StD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.3 (0.50)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)	0.3 (0.58)	0.7 (1.15)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.2 (0.48)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 2.0
Number										
0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	24 (85.7%)
1 to 5	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	4 (14.3%)
≥ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Surgeries										
Mean (StD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	3.0 (6.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.7 (1.15)	1.0 (1.73)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)	0.6 (2.33)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 12.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 2.0	0.0, 3.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 12.0
Number										
0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	24 (85.7%)
1 to 5	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)
≥ 6	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.3.1］

NHL 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表 2.7.6.2-13 に，ベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.6.2-14 に，治療歴の要約を表 2.7.6.2-15 に示した．

全体として，NHL 患者における年齢の中央値（最小値～最大値）は 65（28～88）歳であった．被験者の過半数は 65 歳以上［34 名（54.8%）］，男性［42 名（67.7%）］及び白人［52 名（83.9%）］であった．被験者の過半数（83.9%）が ECOG Performance Status スコアが 0 又は 1 であり，ECOG Performance Status スコア 2 が 10 名（16.1%）であった．

NHL 患者での初回診断からの期間の中央値（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，被験者の過半数［40 名（64.5%）］が難治性を示していた．本試験では難治性を直近の治療に反応なし又は直近の治療から 6 カ月以内の再発と定義した．DLBCL のサブタイプの評価は，各施設で Hans アルゴリズム [3] を用いて実施された．NHL のサブタイプのうち，35 名（56.5%）は DLBCL，そのうち 25 名（40.3%）は活性型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ABC-DLBCL），3 名（4.8%）は胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）及び 7 名（11.3%）は「その他」のサブタイプに分類された．MCL が 16 名（25.8%）に認められ，そのうち，スクリーニング時にマントル細胞リンパ腫国際予後因子（MIPI）スコア Low（3 以下）が 8 名（50.0%），Intermediate（4 又は 5）が 5 名（31.3%）及び High（6 以上）が 3 名（18.8%）であった．FL が 5 名（8.1%）に認められ，そのうち濾胞性リンパ腫国際予後因子（FLIPI）で High（スコア 3 以上）に分類された被験者は 3 名（60.0%）であった．WM 及び SLL はそれぞれ 3 名（4.8%）及び 1 名（1.6%）であった．なお，「その他」として分類された被験者は 2 名（3.2%）であった．

スクリーニング時には，NHL 患者の過半数（51.6%）が，Ann Arbor 分類 III 期又は IV 期に分類された．国際予後因子（IPI）スコアは，Low（1 以下）から High（4 以上）の範囲でばらついていた．

以前に化学療法を受けた NHL 患者（62 名，100%）の前治療回数の中央値（最小値～最大値）は 4（1～10）回であった．被験者の過半数は，過去に NHL に対する放射線治療（77.4%），移植（72.6%）又は外科手術（67.7%）を受けていなかった．

表 2.7.6.2-13　人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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)
Age (years)[a]									
Mean (StD)	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									
< 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 (StD)	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 (StD)	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 (StD)	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									
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

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

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

表 2.7.6.2-14　ベースラインの疾患特性の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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 (StD)	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 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%)
FLIPI Score at Screening									
N	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	0	0	0	5 (8.1%)
Low (≤ 1)	0	0	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	1 (20.0%)
Intermediate (2)	0	1 (100.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)
High (≥ 3)	1 (100.0%)	0	0	0	2 (100.0%)	0	0	0	3 (60.0%)

表 2.7.6.2-14　ベースラインの疾患特性の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）（続き）

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)
MIPI Score at Screening									
N	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%)
Low (≤ 3)	1 (100.0%)	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	3 (100.0%)	2 (40.0%)	0	8 (50.0%)
Intermediate (4-5)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	2 (40.0%)	0	5 (31.3%)
High (≥ 6)	0	0	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	0	1 (20.0%)	0	3 (18.8%)
IPI Score at Screening									
N	3 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (100.0%)	3 (100.0%)	62 (100.0%)
Low (≤ 1)	0	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	5 (8.1%)
Low-Intermediate (2)	0	0	1 (20.0%)	3 (37.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	0	0	11 (17.7%)
High-Intermediate (3)	0	0	0	2 (25.0%)	2 (9.5%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	7 (11.3%)
High (≥ 4)	0	0	0	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	2 (66.7%)	12 (19.4%)
Missing	3 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (80.0%)	2 (25.0%)	5 (23.8%)	3 (30.0%)	7 (77.8%)	0	27 (43.5%)

The percentages for Ann Arbor staging, FLIPI, MIPI and IPI were calculated based on the respective number subjects with the disease of interest.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.2.2］

表 2.7.6.2-15　治療歴の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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)
Systemic Therapy									
Mean (StD)	5.3 (2.08)	6.3 (2.89)	4.2 (2.28)	4.3 (1.91)	3.9 (1.87)	4.2 (2.70)	3.1 (1.76)	3.0 (1.00)	4.0 (2.09)
Median	6.0	8.0	4.0	4.0	4.0	3.5	2.0	3.0	4.0
Min, Max	3.0, 7.0	3.0, 8.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0	2.0, 8.0	2.0, 10.0	1.0, 6.0	2.0, 4.0	1.0, 10.0
Number									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 to 5	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	6 (75.0%)	16 (76.2%)	8 (80.0%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	47 (75.8%)
≥ 6	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	15 (24.2%)
Radiotherapy									
Mean (StD)	0.3 (0.58)	0.7 (0.58)	0.4 (0.89)	0.5 (1.41)	0.2 (0.44)	0.2 (0.42)	0.1 (0.33)	0.3 (0.58)	0.3 (0.66)
Median	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 2.0	0.0, 4.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 4.0
Number									
0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (80.0%)	7 (87.5%)	16 (76.2%)	8 (80.0%)	8 (88.9%)	2 (66.7%)	48 (77.4%)
1 to 5	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	14 (22.6%)
≥ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transplants									
Mean (StD)	0.0 (0.00)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)	0.5 (0.53)	0.2 (0.40)	0.7 (0.48)	0.1 (0.33)	0.0 (0.00)	0.3 (0.45)
Median	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 1.0
Number									
0	3 (100.0%)	2 (66.7%)	5 (100.0%)	4 (50.0%)	17 (81.0%)	3 (30.0%)	8 (88.9%)	3 (100.0%)	45 (72.6%)
1 to 5	0	1 (33.3%)	0	4 (50.0%)	4 (19.0%)	7 (70.0%)	1 (11.1%)	0	17 (27.4%)
≥ 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Surgeries									
Mean (StD)	0.3 (0.58)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.6 (1.06)	0.6 (0.92)	0.3 (0.48)	1.1 (1.96)	0.3 (0.58)	0.5 (1.04)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0.0, 1.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 3.0	0.0, 3.0	0.0, 1.0	0.0, 6.0	0.0, 1.0	0.0, 6.0
Number									
0	2 (66.7%)	3 (100.0%)	5 (100.0%)	5 (62.5%)	13 (61.9%)	7 (70.0%)	5 (55.6%)	2 (66.7%)	42 (67.7%)
1 to 5	1 (33.3%)	0	0	3 (37.5%)	8 (38.1%)	3 (30.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	19 (30.6%)
≥ 6	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.3.3.2］

4) ONO-4059 の投与状況

CLL 患者及び NHL 患者における ONO-4059 の曝露及び投与状況について，表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に初回用量別に要約した．

CLL 患者における ONO-4059 の投与期間の中央値（最小値～最大値）は 122.5（4～166）週であった．治療サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 29.5（1～40）サイクル，平均値（標準偏差）は 23.0（13.66）サイクルであった．最長曝露期間は最大で 40 サイクルであった．ONO-4059 に曝露された CLL 患者の累積被験者数は，3 サイクル以上では 24 名（85.7%），36 サイクル以上では 5 名（17.9%）であった．治験期間中に ONO-4059 の用量が変更された被験者は 18 名（64.3%）であった．ONO-4059 が 1 回以上増量された被験者は 10 名（35.7%），投与が 1 回以上中断された被験者は 16 名（57.1%）であった．ONO-4059 が減量された被験者はいなかった．

NHL 患者における ONO-4059 の投与期間の中央値（最小値～最大値）は 15.0（0～148）週であった．治療サイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3.0（0～36）サイクル，平均値（標準偏差）は 7.6（9.85）サイクルであった．最長曝露期間は最大で 36 サイクルであった．ONO-4059 に曝露された NHL 患者の累積被験者数は，3 サイクル以上では 32 名（51.6%），36 サイクル以上では 2 名（3.2%）であった．治験期間中に ONO-4059 の用量が変更された被験者は 22 名（35.5%）であった．ONO-4059 が 1 回以上増量された被験者は 11 名（17.7%），投与が 1 回以上中断された被験者は 16 名（25.8%）であった．ONO-4059 が減量された被験者はいなかった．

表 2.7.6.2-16　ONO-4059 の曝露及び投与状況（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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 (StD)	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 (StD)	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［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.4.1.1，15.11.1.1.1］

表 2.7.6.2-17　ONO-4059 の曝露及び投与状況（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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 (StD)	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 (StD)	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%)	1 (11.1%)	0	9 (14.5%)
Cycle 24	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	0	0	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［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.8.4.1.2，15.11.1.1.2］

2.7.6.2.3 有効性の結果

解析対象集団としてFASを用いた解析を行った．なお，奏効の評価項目を評価する際に，REASを用い補足的（supportive）有効性解析を行った．

1) 有効性の主要評価項目

有効性での主要評価項目は定めなかった．有効性の評価項目はすべて副次評価項目とみなした．

2) 有効性の副次評価項目

(1) CLL患者における有効性の副次評価項目

CLL患者の総合効果を表2.7.6.2-18に，PFS及びOSのKaplan-Meier曲線を図2.7.6.2-1及び図2.7.6.2-2に示した．

FASでのCLL患者28名のORRは85.7%であり，CRが7名（25.0%）及びPRが17名（60.7%）であった．TTRの中央値は1.9カ月であった．なお，Kaplan-Meier法によるDORは中央値に到達しなかった．

CLL患者の各用量コホート全体のKaplan-Meier法によるPFSは中央値に到達しなかった．PFS率は，6カ月時点で88.6%，12カ月時点で80.5%，18及び24カ月時点で76.3%，並びに30及び36カ月時点で56.7%であった．

CLL患者の各用量コホート全体のKaplan-Meier法によるOSは中央値に到達しなかった．OS率は，6カ月時点で92.9%，12カ月時点で85.6%，並びに18，24，30及び36カ月時点で81.5%であった．

CLL患者の各用量コホート全体のKaplan-Meier法によるEFSは中央値に到達しなかった．EFS率は，6カ月時点で82.1%，12カ月時点で74.7%，18及び24カ月時点で70.7%，並びに30及び36カ月時点で52.6%であった．

表 2.7.6.2-18　総合効果（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）

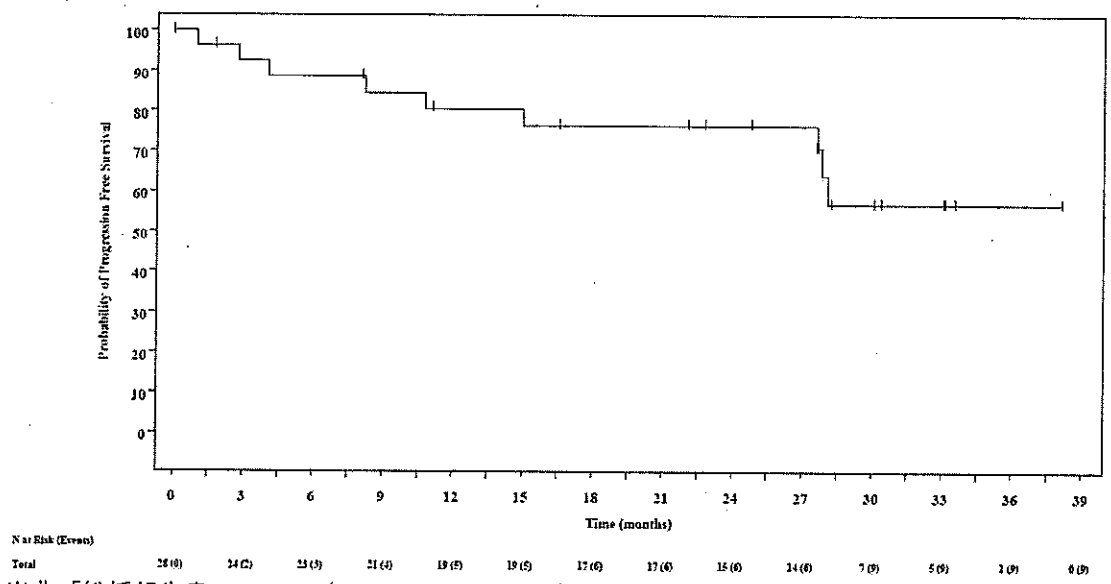
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 4)	160 mg QD (N = 3)	320 mg QD (N = 3)	400 mg QD (N = 3)	500 mg QD (N = 3)	600 mg QD (N = 3)	300 mg BID (N = 3)	Total (N = 28)
Best Overall Response										
CR	0	1 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	7 (25.0%)
PR	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	17 (60.7%)
SD	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
Progressive Disease	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (7.1%)
Not Evaluable	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)
ORR (CR+PR)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	24 (85.7%)
95% CI[a]	(9.4%, 99.2%)	(9.4%, 99.2%)	(39.8%, 100.0%)	(29.2%, 100.0%)	(29.2%, 100.0%)	(9.4%, 99.2%)	(9.4%, 99.2%)	(29.2%, 100.0%)	(29.2%, 100.0%)	(67.3%, 96%)
Time to Response (months)										
N	2	2	4	3	3	2	2	3	3	24
Mean (StD)	9.6 (10.62)	2.0 (0.07)	2.0 (0.23)	3.1 (2.14)	1.9 (0.00)	1.9 (0.05)	1.8 (0.00)	1.9 (0.02)	2.8 (2.45)	2.8 (3.22)
Median	9.6	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	1.8	1.9	1.9	1.9
Min, Max	2.1, 17.1	1.9, 2.0	1.9, 2.3	1.9, 5.6	1.9, 1.9	1.9, 1.9	1.8, 1.8	1.8, 1.9	0.9, 5.6	0.9, 17.1
Duration of Response										
N	2	2	4	3	3	2	2	3	3	24
Number (%) subjects with event	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	6 (25.0%)
Disease Progression	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	4 (16.7%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (8.3%)
Number (%) subjects censored	1 (50.0%)	1 (50.0%)	4 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	18 (75.0%)
KM Estimate of DOR, months (95% CI)										
Median	25.8 (NR, NR)	NR (25.7, NR)	NR (NR, NR)	26.3 (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	13.2 (2.3, NR)	NR (6.4, NR)	NR (25.8, NR)
Min, Max (+ for censored outcome)	21.1+, 25.8	25.7, 28.1+	31.2+, 31.3+	24.8+, 26.3	25.8+, 26.4+	14.8+, 20.2+	0.0+, 23.1+	2.3, 21.0+	5.6+, 7.3+	0.0+, 31.3+

NR = not reached

a　Two-sided confidence interval based on Clopper-Pearson method.

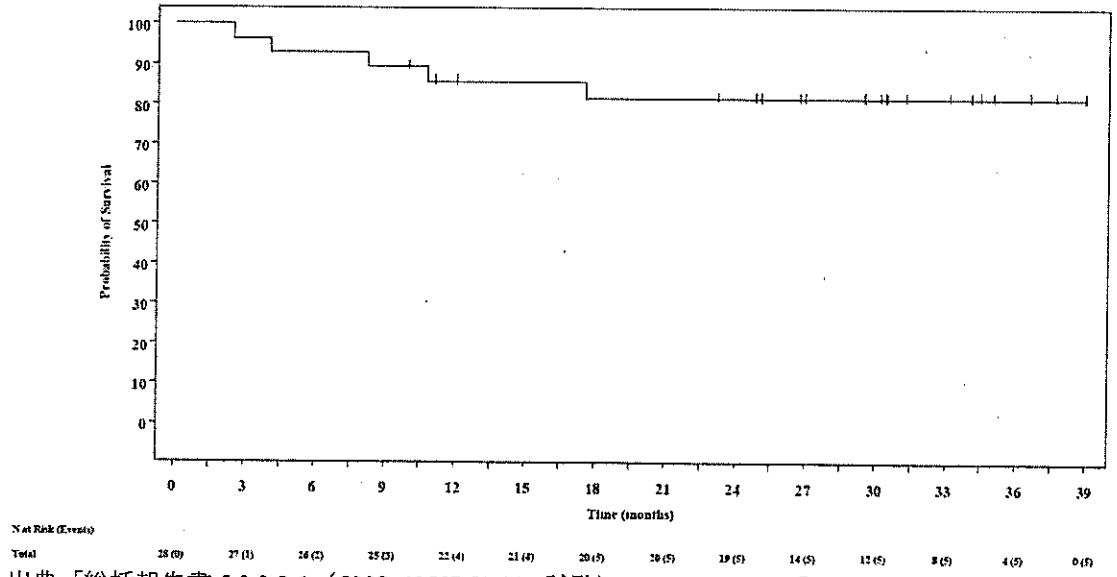
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.9.1.1.1］

図 2.7.6.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験, FAS）



出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Figure 15.9.2.1.1］

図 2.7.6.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CLL 患者）（ONO-4059POE001 試験, FAS）



出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Figure 15.9.2.2.1］

(2) NHL 患者における有効性の副次評価項目

NHL 患者の総合効果を表 2.7.6.2-19 に，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示した．

FAS での NHL 患者 62 名の ORR は 38.7%であり，CR が 9 名（14.5%）及び PR が 15 名（24.2%）であった．TTR の中央値は 1.9 カ月，及び Kaplan-Meier 法による DOR の中央値は 9.4 カ月であった．

NHL 患者の各用量コホート全体の Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は 3.6 カ月であった．PFS 率は，6 カ月時点で 35.9%，12，18 及び 24 カ月時点で 22.1%，並びに 30 カ月時点で 16.6%であった．

NHL 患者の各用量コホート全体の Kaplan-Meier 法による OS の中央値は 8.5 カ月であった．OS 率は，6 カ月時点で 59.4%，12 カ月時点で 39.6%，18 及び 24 カ月時点で 35.5%，並びに 30 及び 36 カ月時点で 30.4%であった．

NHL 患者の各用量コホート全体の Kaplan-Meier 法による EFS の中央値は 2.8 カ月であった．EFS 率は，6 カ月時点で 32.3%，12，18 及び 24 カ月時点ではいずれも 19.4%，並びに 30 カ月時点で 14.5%であった．

3) サブグループ別の有効性の結果

CLL 患者では，年齢，再発又は難治性，変異の状態（17p，11q，p53，IgVH）によって分類したすべてのサブグループ解析において，奏効率は類似していた．

各サブグループの被験者数は少数であったが，FAS のアグレッシブ NHL 患者での ORR が 43.1%（22/51 名）であったのに対し，インドレント NHL 患者では 18.2%（2/11 名）であった．

アグレッシブ NHL の各サブタイプの ORR は，MCL では 68.8%（11/16 名），ABC-DLBCL では 36.0%（9/25 名），分類不能な DLBCL では 28.6%（2/7 名）及び GCB-DLBCL では 0%（0/3 名）であった．MCL（11 名）での Kaplan-Meier 法による DOR の中央値は 25.5 カ月，及び DLBCL（11 名）での Kaplan-Meier 法による DOR の中央値は 3.7 カ月であった．

インドレント NHL の各サブタイプの ORR は，WM では 33.3%（1/3 名），「その他」では 50.0%（1/2 名），FL では 0%（0/5 名）及び SLL では 0%（0/1 名）であった．

ほかにサブグループ間の著明な差は認められなかった．

表 2.7.6.2-19　総合効果（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，FAS）

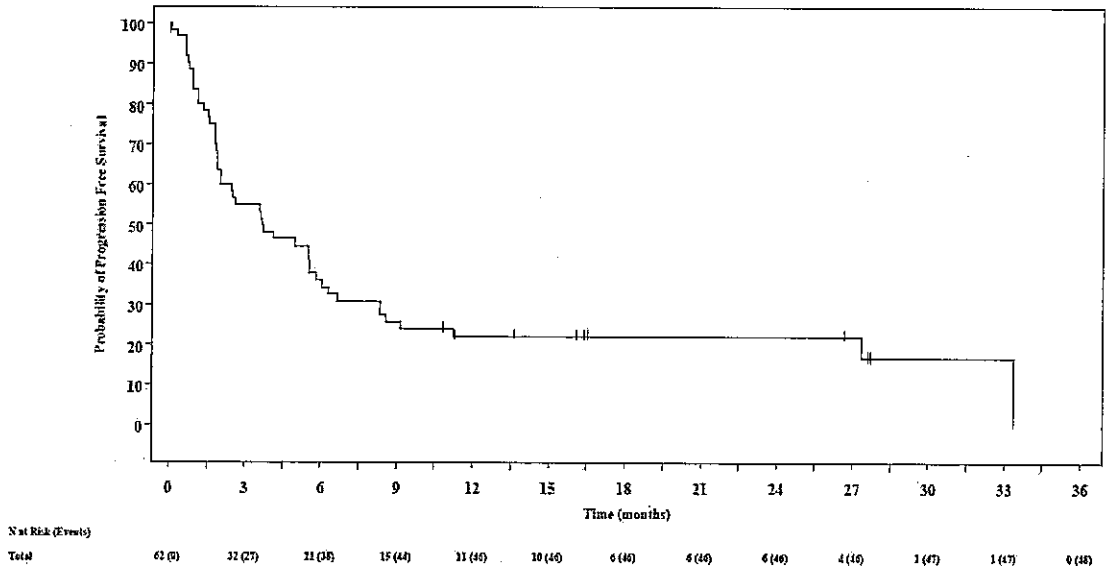
	20 mg QD (N = 3)	40 mg QD (N = 3)	80 mg QD (N = 5)	160 mg QD (N = 8)	320 mg QD (N = 21)	480 mg QD (N = 10)	600 mg QD (N = 9)	240 mg BID (N = 3)	Total (N = 62)
Best Overall Response									
CR	0	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)	1 (4.8%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	0	9 (14.5%)
PR	0	1 (33.3%)	2 (40.0%)	4 (50.0%)	6 (28.6%)	0	2 (22.2%)	0	15 (24.2%)
SD	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	4 (19.0%)	0	1 (11.1%)	0	9 (14.5%)
Progressive Disease	0	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)	4 (19.0%)	5 (50.0%)	2 (22.2%)	3 (100.0%)	18 (29.0%)
Not Evaluable	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	1 (33.3%)	0	0	0	6 (28.6%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	0	11 (17.7%)
ORR (CR+PR)	0	2 (66.7%)	2 (40.0%)	6 (75.0%)	7 (33.3%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	0	24 (38.7%)
95% CI[a]	(0%, 70.8%)	(9.4%, 99.2%)	(5.3%, 85.3%)	(34.9%, 96.8%)	(14.6%, 57%)	(6.7%, 65.2%)	(13.7%, 78.8%)	(0%, 70.8%)	(26.6%, 51.9%)
Time to Response (months)									
N	0	2	2	6	7	3	4	0	24
Mean (StD)	—	9.4 (10.55)	1.9 (0.00)	3.8 (3.75)	5.2 (7.65)	3.1 (2.13)	1.7 (0.56)	—	4.1 (5.29)
Median	—	9.4	1.9	1.9	1.9	1.9	2.0	—	1.9
Min, Max	—	1.9, 16.8	1.9, 1.9	0.9, 10.7	0.9, 22.2	1.8, 5.6	0.9, 2.1	—	0.9, 22.2
Duration of Response									
N	0	2	2	6	7	3	4	0	24
Number (%) subjects with event	0	2 (100.0%)	1 (50.0%)	5 (83.3%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	13 (54.2%)
Disease Progression	0	2 (100.0%)	1 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	11 (45.8%)
Death	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	2 (8.3%)
Number (%) subjects censored	0	0	1 (50.0%)	1 (16.7%)	4 (57.1%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)	0	11 (45.8%)
KM Estimate of DOR, months (95% CI)									
Median	—	21.0 (16.6, 25.5)	NR (3.7, NR)	4.2 (0.8, 9.4)	NR (1.0, NR)	NR (3.7, NR)	NR (5.7, NR)	—	9.4 (3.7, NR)
Min, Max (+ for censored outcome)	—	16.6, 25.5	3.7, 25.8+	0.2+, 9.4	0.0+, 24.9+	3.7, 14.7+	5.7, 14.7+	—	0.0+, 25.8+

NR = not reached

a　Two-sided confidence interval based on Clopper-Pearson method.

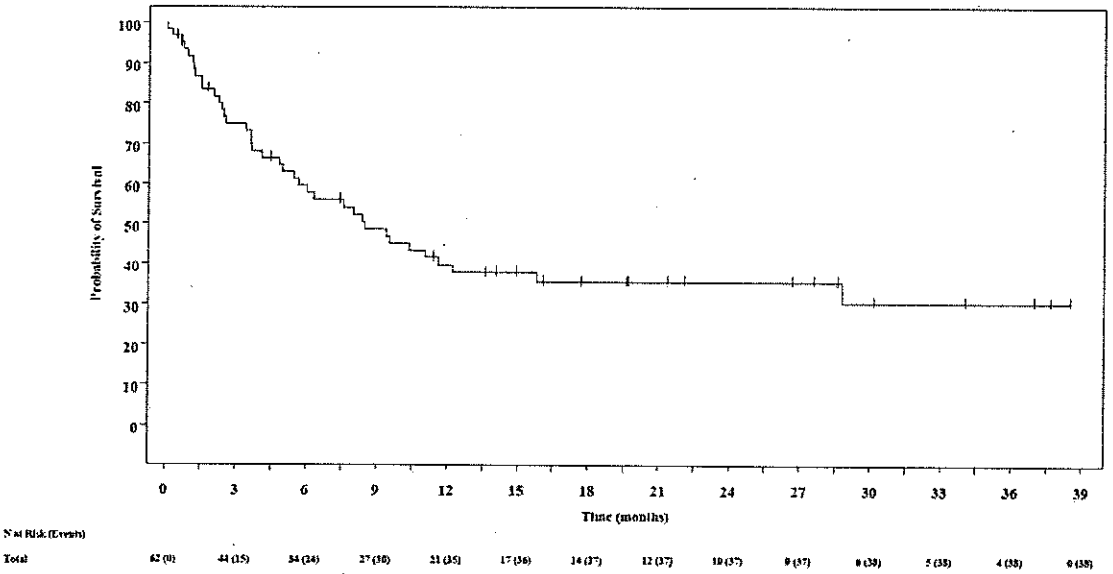
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.9.1.1.2］

図 2.7.6.2-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）



出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Figure 15.9.2.1.2］

図 2.7.6.2-4　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NHL 患者）（ONO-4059POE001 試験，FAS）



出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Figure 15.9.2.2.2］

2.7.6.2.4 薬物動態の結果

1) ONO-4059 の薬物動態

(1) ONO-4059 の血漿中濃度

平均血漿中濃度推移は，CLL 患者及び NHL 患者で同様であった．このため，CLL 患者及び NHL 患者に関する ONO-4059 の薬物動態は，両者を統合して要約した．第 1 サイクルの 1 日目及び 28 日目における ONO-4059 の平均血漿中濃度推移の終末相は，いずれの用量でも同様であった．

(2) ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータ

統合したすべての被験者（CLL 患者及び NHL 患者）に 20～600 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与したときの，第 1 サイクル 1 日目及び 28 日目の時点での ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-20 及び表 2.7.6.2-21 に要約した．

ONO-4059 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）は，20～320 mg の用量範囲では概ね用量比例性が認められ，320～600 mg の用量範囲では，Cmax の増加率は用量に比例して増加するよりもやや低かった．ONO-4059 1 日 1 回投与の第 1 サイクル 1 日目において，Tmax の中央値は 1.00～2.08 時間，及び T1/2 の中央値は 4.87～8.14 時間であった．ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与したときの第 1 サイクル 28 日目における血漿中 ONO-4059 の曝露量（Cmax 及び AUC）の累積は，第 1 サイクル 1 日目と比較してわずかであり，T1/2 から予測された累積比と一致していた．

表 2.7.6.2-20 すべての被験者における第 1 サイクル 1 日目の時点での ONO-4059 の薬物動態パラメータ（ONO-4059POE001 試験，薬物動態解析対象集団）

Dose Level (N)	Cmax (ng/mL) Mean (%CV)	AUC0-12h (h•ng/mL) Mean (%CV)	AUC0-24h (h•ng/mL) Mean (%CV)	Tmax (h) Median (Q1, Q3)	t1/2 (h) Median (Q1, Q3)
20 mg QD (N = 6)	63.7 (28.1)	252.0 (31.0)	294.1 (32.7)	2.00 (1.33, 2.00)	6.10 (5.12, 6.49)
40 mg QD (N = 6)	163.2 (15.5)	583.2 (14.1)	667.2 (14.6)	1.00 (1.00, 2.00)	5.45 (4.23, 6.66)
80 mg QD (N = 9)	260.2 (39.1)	768.5 (47.7)	850.2 (48.7)	1.17 (1.00, 1.97)	5.36 (4.56, 6.23)
160 mg QD (N = 11)	521.0 (39.7)	2032.5 (40.1)	2337.3 (38.0)	2.03 (2.00, 2.08)	5.35 (4.62, 6.10)
320 mg QD (N = 24)	870.0 (42.6)	3667.8 (33.1)	4299.8 (35.7)	2.07 (2.00, 2.08)	4.87 (3.68, 6.26)
400 mg QD (N = 3)	1261.0 (81.2)	5537.4 (67.9)	6835.1 (54.7)	2.02 (2.00, 6.13)[a]	6.26 (4.62, 31.4)[a]
480 mg QD (N = 10)	1096.2 (42.3)	5279.1 (35.9)	6702.3 (34.1)	2.00 (1.00, 2.00)	8.14 (5.42, 10.37)

表 2.7.6.2-20　すべての被験者における第 1 サイクル 1 日目の時点での ONO-4059 の薬物動態パラメータ（ONO-4059POE001 試験，薬物動態解析対象集団）（続き）

Dose Level (N)	Cmax (ng/mL) Mean (%CV)	AUC0-12h (h•ng/mL) Mean (%CV)	AUC0-24h (h•ng/mL) Mean (%CV)	Tmax (h) Median (Q1, Q3)	t1/2 (h) Median (Q1, Q3)
500 mg QD (N = 3)	1656.7 (36.5)	5627.1 (10.0)	6601.1 (6.5)	2.00 (2.00, 2.08)[a]	5.76 (5.38, 6.53)[a]
600 mg QD (N = 11)	1509.8 (39.3)	7117.6 (27.3)	8327.5 (23.6)	2.08 (2.00, 2.95)	6.01 (3.71, 6.51)
240 mg BID (N = 3)	594.0 (28.4)	2897.3 (19.7)	ND	2.00 (2.00, 2.22)[a]	6.51 (3.45, 8.09)[a]
300 mg BID (N = 3)	796.0 (9.0)	3722.6 (34.6)	ND	2.00 (2.00, 4.00)[a]	2.51 (2.39, 3.43)[a]

ND = not determined
a　Median (min, max).
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.10.2.3］

表 2.7.6.2-21　すべての被験者における第 1 サイクル 28 日目の時点での ONO-4059 の薬物動態パラメータ（ONO-4059POE001 試験，薬物動態解析対象集団）

Dose Level (N)	Cmax (ng/mL) Mean (%CV)	AUC0-12h (h•ng/mL) Mean (%CV)	AUCtau (h•ng/mL) Mean (%CV)	Tmax (h) Median (Q1, Q3)	t1/2 (h) Median (Q1, Q3)
20 mg QD (N = 6)	73.4 (24.9)	284.7 (23.7)	306.4 (24.4)	1.00 (1.00, 1.17)	2.9 (2.6, 3.5)
40 mg QD (N = 6)	164.5 (28.7)	581.8 (41.9)	660.1 (47.1)	1.50 (1.00, 2.50)	3.4 (3.0, 4.0)
80 mg QD (N = 5)	241.0 (37.6)	729.1 (50.3)	762.0 (49.2)	1.08 (1.05, 1.50)	3.0 (2.2, 3.1)
160 mg QD (N = 10)	539.6 (26.2)	2376.5 (35.3)	2681.8 (39.3)	2.14 (2.00, 2.97)	3.5 (2.9, 4.0)
320 mg QD (N = 17)	1181.6 (32.2)	5061.3 (32.2)	5664.8 (32.3)	2.00 (1.08, 2.05)	3.2 (2.5, 4.8)
400 mg QD (N = 2)	826.5 (60.5)	4807.6 (62.4)	5259.5 (60.2)	2.08, 3.02[a]	2.7, 3.4[a]
480 mg QD (N = 7)	1240.3 (41.7)	6804.9 (28.0)	7999.8 (25.1)	2.00 (1.97, 2.03)	4.3 (3.5, 5.3)
500 mg QD (N = 3)	1230.0 (23.2)	5944.8 (16.2)	6766.9 (15.2)	2.00 (1.95, 3.00)[b]	4.2 (3.3, 4.7)[b]
600 mg QD (N = 6)	1265.2 (38.4)	7317.6 (33.5)[c]	8442.2 (29.6)[c]	2.58 (2.00, 3.08)	4.1 (3.5, 5.2)[c]
240 mg BID (N = 3)	704.3 (36.1)	3415.5 (38.0)	3415.5 (38.0)	1.92 (1.25, 2.00)[b]	4.0 (3.5, 4.0)[b]
300 mg BID (N = 3)	674.3 (13.9)	3297.2 (40.3)[d]	3297.2 (40.3)[d]	3.00 (2.07, 4.00)[b]	2.4, 3.4[a, d]

a　Min, Max.
b　Median (min, max).
c　N = 5.
d　N = 2.
Data were excluded from summary due to dose change on Day 28 for Subjects a-64† (80 mg), a-67† (480 mg), a-51† (480 mg), a-57† (40 mg), and a-33† (320 mg).
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.10.2.3］

†新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.2.5 安全性の結果

1) 有害事象

治験薬投与開始から治験薬投与終了又は投与中止の 30 日後までの TEAE を対象とした．医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.1 を用いて読み替えた．日本語への翻訳には，対応するバージョンの MedDRA/J を使用した．また，すべての有害事象の Grade は，NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 を用いて評価した．因果関係は，「not related/unlikely related」，「possibly related」，「probably related」及び「definitely related」の 4 段階で評価され，「possibly related」，「probably related」又は「definitely related」と判定されたものを因果関係ありとして集計した．

(1) 有害事象の要約

CLL 患者及び NHL 患者について，有害事象の要約を初回用量別に表 2.7.6.2-22 及び表 2.7.6.2-23 に示した．

CLL 患者の SAF では，1 件以上の有害事象を発現した被験者は治験薬投与の最初の 6 サイクルで 28/28 名（100.0%）であった．発現した有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された被験者は，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．

NHL 患者の SAF では，1 件以上の有害事象を発現した被験者は，治験薬投与の最初の 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%）であった．発現した有害事象が治験薬との因果関係ありと判断された被験者は，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．

表 2.7.6.2-22　有害事象の要約（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

	First 6 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)	All Cycles Total (N = 28)
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 Interruptions	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%)

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.
Death summary included deaths that occurred on or after the start date of treatment and but no later than 30 days after the last date of treatment.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.1］

表 2.7.6.2-23　有害事象の要約（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

	First 6 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)	All Cycles Total (N = 62)
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 Interruptions	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%)

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.
Death summary included deaths that occurred on or after the start date of treatment and but no later than 30 days after the last date of treatment.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.1.2］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象の項目別発現頻度

CLL 患者及び NHL 患者に発現した有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-27 及び表 2.7.6.2-28 に示した．

CLL 患者で治験薬投与の最初の 6 サイクルで最も発現頻度が高かった有害事象は，挫傷及び貧血が各 7/28 名（25.0%），次いで発熱が 6/28 名（21.4%），投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かった有害事象は，挫傷及び好中球減少症が各 10/28 名（35.7%），次いで貧血及び鼻咽頭炎が各 9/28 名（32.1%）であった．

NHL 患者で治験薬投与の最初の 6 サイクルで最も発現頻度が高かった有害事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），次いで血小板減少症が 15/62 名（24.2%）及び下痢が 13/62 名（21.0%），投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かった有害事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），次いで血小板減少症及び下痢が各 18/62 名（29.0%）であった．

CLL 患者及び NHL 患者に発現した Grade 3 以上の有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-29 及び表 2.7.6.2-30 に示した．

CLL 患者で治験薬投与の最初の 6 サイクルで最も発現頻度が高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症が 5/28 名（17.9%）であり，10%以上に発現した Grade 3 以上のその他の有害事象はなかった．投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症が 7/28 名（25.0%）であり，10%以上に発現した Grade 3 以上のその他の有害事象は，貧血，血小板減少症及び下気道感染が各 3/28 名（10.7%）であった．

NHL 患者で治験薬投与の最初の 6 サイクルで最も発現頻度が高かった Grade 3 以上の有害事象は血小板減少症が 9/62 名（14.5%）であり，10%以上に発現した Grade 3 以上のその他の有害事象はなかった．投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かった Grade 3 以上の有害事象は血小板減少症が 10/62 名（16.1%）であり，10%以上に発現した Grade 3 以上のその他の有害事象は貧血［7/62 名（11.3%）］のみであった．

b) 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

CLL 患者及び NHL 患者に発現した治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-31 及び表 2.7.6.2-32 に示した．

CLL 患者では，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象で投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かったのは，血腫が 5/28 名（17.9%）であった．被験者の 10%以上で認められた，治験薬との因果関係ありと判断されたその他の有害事象は，斑，皮膚乾燥及び好中球減少症が各 4/28 名（14.3%），並びにそう痒症，下痢及び挫傷が各 3/28 名（10.7%）であった．

NHL 患者では，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象で投与サイクル全体を通して最も発現頻度が高かったのは，貧血が 8/62 名（12.9%）であった．被験者の 10%以上で認められた，治験薬との因果関係ありと判断されたその他の有害事象は下痢［7/62 名（11.3%）］のみであった．

CLL 患者及び NHL 患者に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-33 及び表 2.7.6.2-34 に示した．

c） 用量制限毒性

DLT について表 2.7.6.2-24 に要約する．

CLL 患者の 2 名及び NHL 患者の 4 名の計 6 名の被験者に DLT が認められた．CLL 患者では，DLT が発現した被験者が 2 名以上認められたコホートはなく，したがって MTD に達しなかった．NHL 患者では，600 mg 1 日 1 回投与のコホートにおいて，2 名の被験者に DLT［斑状丘疹状皮疹及び不明確な障害（報告者の用語：非免疫反応）］が認められた．よって，NHL 患者での MTD は 480 mg 1 日 1 回投与となった．

表 2.7.6.2-24 用量制限毒性の一覧（CLL 患者及び NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

コホート	被験者 ID	報告者の用語/ PT/ SOC	開始日/終了日	Grade	転帰
CLL 患者					
400 mg QD	a-64 †	Right side and dorsal thoracic hematoma sub the dorsal mass/ 血腫/ 血管障害/	unknown/78	3	回復
300 mg BID	a-66 †	High INR/ 国際標準比増加/ 臨床検査	11/15	3	回復
NHL 患者					
320 mg QD	a-48 †	Allergic reaction/ 過敏症/ 免疫系障害	15/77	4	回復
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	9/44	3	回復
600 mg QD	a-51 †	Maculopapular rash (widespread torso)/ 斑状丘疹状皮疹/ 皮膚および皮下組織障害	11/30	3	回復
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	3/21	3	回復

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.9.1，Listing 16.2.7.9.2］

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

d) リンパ球増加症

リンパ球増加症は，絶対リンパ球数がベースライン値から50%以上増加し，かつ5000/μL以上の状態と定義した．

CLL 患者では 22/28 名（78.6%）にリンパ球増加症が認められた．リンパ球増加症発症までの期間（中央値）は 0.3 カ月，Kaplan-Meier 法による罹患期間の中央値は 1.8 カ月であった．

NHL 患者では 8/62 名（12.9%）にリンパ球増加症が認められた．リンパ球増加症発症までの期間（中央値）は 0.1 カ月，Kaplan-Meier 法による罹患期間の中央値は 3.6 カ月であった．

各用量レベルでの被験者数が少ないため結論は限定的であるが，CLL 患者，NHL 患者ともに，用量は観察されたリンパ球増加症の発現頻度とは関連しないと考えられた．

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

CLL 患者及び NHL 患者における死亡の一覧を，初回用量別に表 2.7.6.2-25 及び表 2.7.6.2-26 に，死亡に至った有害事象の発現頻度を，初回用量別に表 2.7.6.2-35 及び表 2.7.6.2-36 に，叙述を［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）15.2 項］に示した．治験期間中に合計 43 名が死亡した．そのうち，CLL 患者は 5/28 名（17.9%）及び NHL 患者は 38/62 名（61.3%）であった．

CLL 患者での死因は，疾患進行が 2 名，並びに大腸菌性敗血症，腹腔膿瘍，及び鼠径ヘルニア手術後の心不全の悪化が各 1 名であった．疾患進行を除く 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，治験薬との因果関係ありと判断された．

NHL 患者での死因は，32 名が疾患進行で，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，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，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．死亡に至った有害事象は 4 名に 5 件認められた．内訳は心停止が 2 名，肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び H1N1 インフルエンザが各 1 名であったが，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．

表 2.7.6.2-25 死亡の一覧（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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）	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

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.5.1，Listing 16.2.7.8.1］

表 2.7.6.2-26 死亡の一覧（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 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）	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	Progressive disease	—	—
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	Progressive disease	—	—
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 PD	—	—
	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	Progressive disease	—	—
	a-10 †	20[redacted]-09-27	46	20	Progressive disease	—	—
	a-11 †	20[redacted]-02-27	192	5	Progressive disease	—	—
	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	Progressive disease	—	—
	a-17 †	20[redacted]-09-01	286	71	Progressive disease	—	—
	a-18 †	20[redacted]-03-02	104	52	Progressive disease	—	—
	a-19 †	20[redacted]-04-16	28	8	Progressive disease	—	—
	a-20 †	20[redacted]-04-25	151	101	Progressive disease	—	—
	a-21 †	20[redacted]-06-30	111	92	Progressive disease	—	—
	a-22 †	20[redacted]-09-02	147	48	Progressive disease	—	—
	a-23 †	20[redacted]-04-12	20	1	Progressive disease	—	—
	a-24 †	20[redacted]-01-19	62	16	Progressive disease	—	—
	a-25 †	20[redacted]-01-09	35	18	Progressive disease	—	—
	a-26 †	20[redacted]-03-12	8	2	Progressive disease	—	—

† 新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-26 死亡の一覧（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き）

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）	因果関係
480 mg QD	a-27†	20[redacted]-01-10	37	5	Progressive disease	—	—
	a-28†	20[redacted]-11-10	244	161	Progressive disease	—	—
	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
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	Progressive disease	—	—
	a-38†	20[redacted]-12-18	72	33	Diffuse large B cell lymphoma	—	—

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 の下腿の点状出血及び Grade 1 の頸部及び脊椎の疼痛であり，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［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Listing 16.2.7.5.2，Listing 16.2.7.8.2］

(2) その他の重篤な有害事象

CLL 患者及び NHL 患者に認められた重篤な有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-37 及び表 2.7.6.2-38 に，叙述を［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）15.2 項］に示した．

CLL 患者では，17/28 名（60.7%）に重篤な有害事象が認められた．最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は下気道感染であり，4/28 名（14.3%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，発熱が 3/28 名（10.7%），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．

NHL 患者では，23/62 名（37.1%）に重篤な有害事象が認められた．最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は下気道感染であり，3/62 名（4.8%）に認められた．2 名以上に発現した重篤な有害事象は，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．

治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が CLL 患者で 9/28 名（32.1%）及び NHL 患者で 4/62 名（6.5%）に認められた．治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象については［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.4.2.1 及び Table 15.11.4.2.2］に要約した．

†新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 他の重要な有害事象

a) 治験薬の投与中止に至った有害事象

CLL 患者及び NHL 患者で治験薬の投与中止に至った有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-39 及び表 2.7.6.2-40 に示した．CLL 患者 6/28 名（21.4%）及び NHL 患者 10/62 名（16.1%）の，合計 16 名が有害事象のために治験薬の投与を中止した．

CLL 患者では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，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の各 1 件が報告された．

NHL 患者では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，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の各 1 件が報告された．

治験薬との因果関係ありと判断された投与中止に至った有害事象は，CLL 患者では 4 名に 5 件が報告され，内訳は，免疫性血小板減少性紫斑病，リンパ球浸潤，特発性血腫，紫斑及び腹部膿瘍が各 1 件であった．NHL 患者では 2 名に報告され，内訳は不明確な障害及び過敏症が各 1 件であった．

b) 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は報告されなかった．

c) 治験薬の休薬に至った有害事象

CLL 患者及び NHL 患者で治験薬の休薬に至った有害事象を，初回用量別に表 2.7.6.2-41 及び表 2.7.6.2-42 に示した．CLL 患者 12/28 名（42.9%）及び NHL 患者 14/62 名（22.6%）が有害事象のために休薬した．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，CLL 患者では好中球減少症が 2/28 名（7.1%），NHL 患者では斑状丘疹状皮疹及び下痢が各 2/62 名（3.2%）であった．

(4) 特定の有害事象

特定の有害事象（出血，腎毒性，感染，血球減少，発疹及び下痢に関連した有害事象）が認められた被験者数及び被験者の割合を，疾患の種類別及び初回用量別に，［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.4.1.1～15.11.2.4.3.2］に要約した．

a) 出血

CLL 患者では，25/28 名（89.3%）に出血に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，多くがGrade 1［18/28名（64.3%）］であり，Grade 2が3/28名（10.7%）及びGrade 3が4/28名（14.3%）であった．Grade 4の有害事象及び死亡はなかった．CLL患者で最も発現頻度が高かった出血に関連した有害事象は，挫傷が 10/28 名（35.7%），次いで血腫が 7/28 名（25.0%）であった．

NHL 患者では，28/62 名（45.2%）に出血に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，多くがGrade 1［21/62名（33.9%）］であり，Grade 2が4/62名（6.5%）及びGrade 3が3/62名（4.8%）であった．Grade 4の有害事象及び死亡はなかった．NHL患者で最も発現頻度が高かった出血に関連した有害事象は，点状出血が9/62名（14.5%），次いで挫傷が8/62名（12.9%）であった．

b) 腎毒性

有害事象及び臨床検査データの調査では，ONO-4059 は腎毒性を伴わないことが示唆される．CLL 患者では，6/28 名（21.4%）に腎毒性に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，Grade 1 が 3/28 名（10.7%），Grade 2 が 2/28 名（7.1%），Grade 3 が 1/28 名（3.6%）であった．Grade 3 の有害事象は低カルシウム血症であった．

NHL 患者では，13/62 名（21.0%）に腎毒性に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，Grade 1が3/62名（4.8%），Grade 2が6/62名（9.7%），Grade 3が3/62名（4.8%）及びGrade 4が1/62名（1.6%）であった．Grade 3の有害事象は低カリウム血症，高カリウム血症及び低リン酸血症が各1/62名（1.6%），Grade 4の有害事象は低ナトリウム血症であり，死亡は報告されなかった．

c) 感染

CLL 患者では，25/28 名（89.3%）に感染に関連した有害事象が認められ，死亡が 2/28 名（7.1%）であった．それ以外の感染に関連した有害事象の程度は，Grade 1 が 2/28 名（7.1%），Grade 2 が 12/28 名（42.9%）及び Grade 3 が 9/28 名（32.1%）であった．CLL 患者で最も発現頻度が高かった感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 9/28 名（32.1%），次いで下気道感染が 6/28 名（21.4%）であった．

NHL 患者では，42/62 名（67.7%）に感染に関連した有害事象が認められ，死亡が 2/62 名（3.2%）であった．それ以外の感染に関連した有害事象の程度は，Grade 1 が 11/62 名（17.7%），Grade 2 が 18/62 名（29.0%）及び Grade 3 が 11/62 名（17.7%）であった．NHL

患者で最も発現頻度が高かった感染に関連した有害事象は，鼻咽頭炎が 11/62 名（17.7%），次いで下気道感染及び鼻炎が各 8/62 名（12.9%）であった．

d） 血球減少

CLL 患者では，19/28 名（67.9%）に血球減少に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，Grade 2 が 7/28 名（25.0%），Grade 3 が 5/28 名（17.9%）及び Grade 4 が 7/28 名（25.0%）であった．Grade 1 の有害事象は報告されなかった．CLL 患者で最も発現頻度が高かった血球減少に関連した有害事象は，好中球減少症が 10/28 名（35.7%），次いで貧血が 9/28 名（32.1%）であった．

NHL 患者では，37/62 名（59.7%）に血球減少に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度は，Grade 1 が 1/62 名（1.6%），Grade 2 が 15/62 名（24.2%），Grade 3 が 13/62 名（21.0%）及び Grade 4 が 7/62 名（11.3%）であった．NHL 患者で最も発現頻度が高かった血球減少に関連した有害事象は，貧血が 24/62 名（38.7%），次いで血小板減少症が 18/62 名（29.0%）であった．

e） 発疹

CLL 患者では，13/28 名（46.4%）に発疹に関連した有害事象が認められた．有害事象の程度はいずれも Grade 1［11/28 名（39.3%）］又は Grade 2［2/28 名（7.1%）］であった．Grade 3 の有害事象は報告されなかった．

NHL 患者では，14/62 名（22.6%）に発疹に関連した有害事象が認められたが，いずれも最初の 6 サイクルで発現し，有害事象の程度は Grade 1 が 10/62 名（16.1%），Grade 2 が 3/62 名（4.8%）であった．1 名の被験者に Grade 3 の発疹に関連した有害事象（斑状丘疹状皮疹）が認められ，治験薬との因果関係ありと判断された．この有害事象は DLT であり，休薬に至った．

f） 下痢

CLL 患者では，7/28 名（25.0%）に下痢に関連した有害事象が認められた．最初の 6 サイクルでは 3/28 名（10.7%）に下痢が認められたが，有害事象の程度は Grade 1 が 2/28 名（7.1%），Grade 2 が 1/28 名（3.6%）であり，Grade 3 以上の下痢に関連した有害事象は報告されなかった．7 サイクル以降は 2/28 名（7.1%）に Grade 3 の下痢が認められたが，いずれも治験薬との因果関係ありとは判断されなかった．

NHL 患者では，19/62 名（30.6%）に下痢に関連した有害事象が認められた．最初の 6 サイクルでは 14/62 名（22.6%）に下痢に関連した有害事象が認められたが，有害事象の程度

は Grade 1 が 11/62 名（17.7%），Grade 2 が 3/62 名（4.8%）であった．NHL 患者では 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．

3) 臨床検査値

ONO-4059 20～600 mg の 1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与と治験期間中の臨床検査値異常の頻度に明確な用量依存性は認められなかった．

4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験期間中，バイタルサイン又は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．

2.7.6.2.6 結論

- ORR は，CLL 患者で 85.7%（DOR の中央値：到達せず）及び NHL 患者で 38.7%（DOR の中央値：9.4 カ月）であった．
- アグレッシブ NHL 患者での ORR は 43.1%（22/51 名）であった．アグレッシブ NHL の各サブタイプの ORR は，MCL では 68.8%（11/16 名），ABC-DLBCL では 36.0%（9/25 名），分類不能な DLBCL では 28.6%（2/7 名）及び GCB-DLBCL では 0%（0/3 名）であった．MCL（11 名）及び DLBCL（11 名）での Kaplan-Meier 法による DOR の中央値はそれぞれ 25.5 カ月及び 3.7 カ月であった．
- インドレント NHL 患者での ORR は 18.2%（2/11 名）であった．インドレント NHL の各サブタイプの ORR は，WM では 33.3%（1/3 名），「その他」では 50.0%（1/2 名），FL では 0%（0/5 名）及び SLL では 0%（0/1 名）であった．
- Kaplan-Meier 法によって推定される CLL 患者の PFS，OS 及び EFS はいずれも中央値に到達しなかった．NHL 患者の PFS，OS 及び EFS の中央値はそれぞれ 3.6 カ月，8.5 カ月及び 2.8 カ月であった．
- ONO-4059 は，20～320 mg の用量範囲では用量比例性の薬物動態を示し，320～600 mg の用量範囲では，Cmax の増加率は用量に比例して増加するよりもやや低く，1 日 1 回又は 1 日 2 回投与での血漿中 ONO-4059 の曝露量の累積はわずかであった．
- ONO-4059 の忍容性は良好であり，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は，CLL 患者では 6/28 名（21.4%）及び NHL 患者では 10/62 名（16.1%）であった．
- リンパ球増加症は CLL 患者で 22/28 名（78.6%）及び NHL 患者で 8/62 名（12.9%）に認められた．各用量レベルでの被験者数が少ないため結論は限定的であるが，用量は観察されたリンパ球増加症の発現頻度とは関連しないと考えられた．

- 出血に関連した有害事象は CLL 患者で 25/28 名（89.3%）及び NHL 患者で 28/62 名（45.2%）に認められた．出血に関連した有害事象の大半は Grade 1 であった［CLL 患者で 18/28 名（64.3%）及び NHL 患者で 21/62 名（33.9%）］．
- 重篤な有害事象は CLL 患者で 17/28 名（60.7%）及び NHL 患者で 23/62 名（37.1%）に認められた．治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は CLL 患者で 9/28 名（32.1%）及び NHL 患者で 4/62 名（6.5%）に認められた．
- CLL 患者では，20～600 mg の用量範囲では，MTD に達しなかった．NHL 患者では，480 mg 1 日 1 回の用量が MTD と決定された．

参考文献

1) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244.

2) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. Blood. 2008;111 (12):5446-56.

3) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103 (1):275-82.

2.7.6.2.7　　付録

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症	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%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
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%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症 (cont)											
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%)
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%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症 (cont)											
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%)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	18 (64.3%)	21 (75.0%)
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%)
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%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	6 (21.4%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)	5 (17.9%)
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%)
ざ瘡	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	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%)
日光角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7%)
発疹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
顔面腫脹	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%)
毛髪変色	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
多汗症	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%)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害 (cont)											
皮膚出血	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胃腸障害	3 (100.0%)	3 (100.0%)	2 (50.0%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	17 (60.7%)	22 (78.6%)
便秘	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
嘔吐	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	3 (10.7%)	5 (17.9%)
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%)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7%)
口内乾燥	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
悪心	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
齲歯	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
絞扼性鼡径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
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%)
口の錯感覚	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肛門周囲紅斑	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
口内炎	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%)
歯痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 4）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
胃腸障害 (cont)											
根尖肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
腸憩室	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胃ポリープ	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%)
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
口腔粘膜紅斑	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%)
唾液腺痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
舌変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
歯の脱落	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	13 (46.4%)	20 (71.4%)
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%)
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%)
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 5）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	13 (46.4%)	18 (64.3%)
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%)
転倒	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	8 (28.6%)
裂傷	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	4 (14.3%)
外傷性血腫	0	0	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	0	3 (10.7%)	3 (10.7%)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7%)
処置による疼痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
腱断裂	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
咬刺傷	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
術後心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
頭部損傷	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
靭帯捻挫	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
処置後分泌物	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
交通事故	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
凍瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肉離れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
処置後合併症	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%)
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
処置による高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
歯牙破折	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%)
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 6）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	11 (39.3%)	18 (64.3%)
咳嗽	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	3 (10.7%)	8 (28.6%)
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%)
湿性咳嗽	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
ラ音	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
カタル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
肺硬化	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
鼻閉	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
咽頭紅斑	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
副鼻腔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	11 (39.3%)	16 (57.1%)
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%)
疲労	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (7.1%)	5 (17.9%)
無力症	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
末梢性浮腫	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
治癒不良	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
非心臓性胸痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
疼痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 7）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont)											
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
脂肪組織増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	9 (32.1%)	18 (64.3%)
錯感覚	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	5 (17.9%)
頭痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
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%)
手根管症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
健忘	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
振動覚低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
咬舌	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
感覚消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 8）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (66.7%)	9 (32.1%)	15 (53.6%)
関節痛	1 (33.3%)	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	3 (10.7%)	8 (28.6%)
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%)
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%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
筋骨格硬直	0	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
筋肉痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
背部痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
骨減少症	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
腱痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
出血性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 9）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
眼障害	0	0	3 (75.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	0	0	6 (21.4%)	10 (35.7%)
眼出血	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
眼そう痒症	0	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
結膜出血	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
眼痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
脈絡膜血管新生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
眼の異物感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血管障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (17.9%)	8 (28.6%)
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%)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	3 (10.7%)	10 (35.7%)
基底細胞癌	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	6 (21.4%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
アクロコルドン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
結腸直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 10）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
生殖系および乳房障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	3 (10.7%)	8 (28.6%)
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
性器不快感	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
骨盤痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
乳房分泌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
陰茎紅斑	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%)
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (10.7%)	7 (25.0%)
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%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
腫瘍崩壊症候群	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
精神障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	3 (10.7%)	7 (25.0%)
不安	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27　有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 11）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
臨床検査	0	0	1 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	3 (10.7%)	6 (21.4%)
心拍数不整	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	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%)
リパーゼ増加	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (7.1%)	4 (14.3%)
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
心臓障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
心粗動	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-27 有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 12）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	5 (17.9%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
肝細胞損傷	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胆嚢障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
免疫系障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
薬物過敏症	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
非感染性尿道炎	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
尿管結石	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%)
乏尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
閉経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
抜歯	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.2.1］

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症	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%)
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%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症 (cont)										
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%)
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%)
胃腸障害	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	8 (80.0%)	5 (55.6%)	2 (66.7%)	33 (53.2%)	39 (62.9%)
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%)
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%)
上腹部痛	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
口内乾燥	0	0	0	0	0	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
便秘	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	2 (3.2%)	3 (4.8%)
消化不良	0	1 (33.3%)	0	0	0	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%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
齲歯	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
胃腸障害 (cont)										
食中毒	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
消化器痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
口腔内痛	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	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%)
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
歯肉紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
歯肉潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
腸管ポリープ	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%)
門脈圧亢進性胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
直腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0%)	0	4 (80.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	4 (40.0%)	6 (66.7%)	2 (66.7%)	32 (51.6%)	38 (61.3%)
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%)
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%)
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
白血球減少症	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
骨髄浮腫	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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%)
出血性障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
血液およびリンパ系障害 (cont)										
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%)
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	6 (60.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	28 (45.2%)	33 (53.2%)
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%)
発熱	0	0	0	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	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%)
悪寒	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
適用部位びらん	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
石灰沈着症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
カテーテル留置部位発疹	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
医療機器閉塞	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顔面浮腫	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顔面痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身健康状態低下	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	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%)
倦怠感	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
潰瘍	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 4）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)	10 (47.6%)	5 (50.0%)	5 (55.6%)	0	27 (43.5%)	31 (50.0%)
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%)
紫斑	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	6 (9.7%)
そう痒症	0	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	4 (6.5%)	5 (8.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (33.3%)	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
痒疹	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
乾癬	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
皮膚病変	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
日光角化症	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
脱毛症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
嵌入爪	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
斑	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
寝汗	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (12.5%)	0	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%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 5）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害 (cont)										
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3%)	2 (40.0%)	2 (25.0%)	6 (28.6%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	1 (33.3%)	19 (30.6%)	24 (38.7%)
咳嗽	0	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	6 (9.7%)	9 (14.5%)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	4 (6.5%)	6 (9.7%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	5 (8.1%)
鼻出血	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	4 (6.5%)	4 (6.5%)
口腔咽頭痛	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
ラ音	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
血胸	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過換気	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
咽頭紅斑	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
呼吸窮迫	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鼻漏	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
喘鳴	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸時疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7%)	1 (20.0%)	4 (50.0%)	8 (38.1%)	2 (20.0%)	0	1 (33.3%)	18 (29.0%)	25 (40.3%)
筋骨格痛	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	1 (33.3%)	3 (4.8%)	6 (9.7%)
関節痛	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	3 (4.8%)	5 (8.1%)
頚部痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.8%)	5 (8.1%)
筋肉痛	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 6）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
筋骨格系および結合組織障害 (cont)										
筋力低下	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
背部痛	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
筋痙縮	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
四肢痛	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
脊椎痛	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
関節炎	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%)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
神経系障害	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	3 (37.5%)	5 (23.8%)	3 (30.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	17 (27.4%)	21 (33.9%)
頭痛	0	1 (33.3%)	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	3 (4.8%)	5 (8.1%)
味覚異常	0	0	0	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
反射消失	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
嗜眠	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
健忘	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
知覚過敏	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
失神	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
異常感覚	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
反射減弱	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
感覚消失	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 7）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
神経系障害 (cont)										
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
伸展性足底反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)	1 (10.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	12 (19.4%)	19 (30.6%)
食欲減退	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	2 (22.2%)	1 (33.3%)	6 (9.7%)	6 (9.7%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	4 (6.5%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
悪液質	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
臨床検査	0	0	0	0	7 (33.3%)	2 (20.0%)	0	0	9 (14.5%)	13 (21.0%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	4 (6.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
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%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血中ビリルビン異常	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 8）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
臨床検査 (cont)										
体温上昇	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身健康状態異常	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
眼障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (37.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	9 (14.5%)	10 (16.1%)
眼そう痒症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
眼充血	0	0	0	2 (25.0%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	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%)
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
黄疸眼	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
視力低下	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
眼の異物感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
精神障害	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	9 (14.5%)	9 (14.5%)
不眠症	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	5 (8.1%)	5 (8.1%)
緊張	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
不安	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 9）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
精神障害 (cont)										
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ストレス	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ディスフェミア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0	3 (33.3%)	1 (33.3%)	7 (11.3%)	11 (17.7%)
挫傷	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	3 (33.3%)	1 (33.3%)	6 (9.7%)	8 (12.9%)
転倒	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (3.2%)	5 (8.1%)
動物による引っかき傷	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
交通事故	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	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%)
外傷後頸部症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
放射線性粘膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚擦過傷	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%)
腎および尿路障害	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	7 (11.3%)	9 (14.5%)
血尿	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
遺尿	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
水腎症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿閉	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿管圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 10）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
血管障害	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	4 (6.5%)	9 (14.5%)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (6.5%)
血腫	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
耳および迷路障害	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	4 (6.5%)	5 (8.1%)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
耳出血	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
聴力低下	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
回転性めまい	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	6 (9.7%)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性毛包腫瘍	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
脂漏性角化症	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%)
腫瘍性圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
心不全	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-28　有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 11）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	3 (4.8%)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	3 (4.8%)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
精索静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
黄疸	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.1.2.2］

表 2.7.6.2-29　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	12 (42.9%)	20 (71.4%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	8 (28.6%)	12 (42.9%)
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%)	7 (25.0%)
貧血	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
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	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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	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%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	3 (10.7%)	11 (39.3%)
下気道感染	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	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
頚部膿瘍	1 (33.3%)	0	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%)
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%)
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%)
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%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
慢性副鼻腔炎	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%)
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%)
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肺感染	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%)

表 2.7.6.2-29　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	12 (42.9%)	20 (71.4%)
感染症および寄生虫症 (cont)											
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.1%)	4 (14.3%)
処置による疼痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
術後心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
点状出血	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
発熱	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
代謝および栄養障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
腫瘍崩壊症候群	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-29　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	12 (42.9%)	20 (71.4%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.7%)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
根尖肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
結腸直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

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.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.2.2.1］

表 2.7.6.2-30　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	0	2 (40.0%)	3 (37.5%)	6 (28.6%)	3 (30.0%)	4 (44.4%)	1 (33.3%)	20 (32.3%)	21 (33.9%)
血小板減少症	1 (33.3%)	0	2 (40.0%)	0	3 (14.3%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	9 (14.5%)	10 (16.1%)
貧血	0	0	1 (20.0%)	0	3 (14.3%)	0	1 (11.1%)	0	5 (8.1%)	7 (11.3%)
好中球減少症	0	0	0	1 (12.5%)	4 (19.0%)	1 (10.0%)	0	0	6 (9.7%)	6 (9.7%)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (25.0%)	0	0	1 (11.1%)	1 (33.3%)	4 (6.5%)	4 (6.5%)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	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%)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	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%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	8 (12.9%)	13 (21.0%)
下気道感染	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
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%)
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%)
H1N1 インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
感染	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%)
敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	0	0	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
食欲減退	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-30　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
臨床検査	0	0	0	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身健康状態異常	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胃腸障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	2 (3.2%)	4 (6.5%)
齲歯	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	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%)
食道出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
門脈圧亢進性胃障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
心不全	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿管圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-30　Grade 3 以上の有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
背部痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
精索静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

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.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.2.2.2］

表 2.7.6.2-31　副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	13 (46.4%)	15 (53.6%)
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%)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
ざ瘡	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
点状出血	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
斑状皮疹	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
紅斑	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%)
毛髪変色	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
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%)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	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%)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胃腸障害	3 (100.0%)	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	7 (25.0%)	9 (32.1%)
下痢	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	3 (10.7%)	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%)	2 (7.1%)
便秘	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
口内乾燥	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
口腔内潰瘍形成	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
嘔吐	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-31　副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
血液およびリンパ系障害	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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
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%)
感染症および寄生虫症	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%)
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%)

表 2.7.6.2-31　副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7%)	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	5 (17.9%)	5 (17.9%)
無力症	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
発熱	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
疲労	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管障害	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (14.3%)	5 (17.9%)
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%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	3 (10.7%)	6 (21.4%)
挫傷	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
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%)
臨床検査	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
リパーゼ増加	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
眼障害	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)
眼出血	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
眼そう痒症	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
腱痛	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-31 副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
神経系障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	4 (14.3%)
浮動性めまい	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
頭痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肝細胞損傷	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
気管支反応性亢進	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.3.1.1］

表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
胃腸障害	0	1 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (12.5%)	6 (28.6%)	4 (40.0%)	1 (11.1%)	1 (33.3%)	16 (25.8%)	18 (29.0%)
下痢	0	0	0	1 (12.5%)	5 (23.8%)	0	0	0	6 (9.7%)	7 (11.3%)
悪心	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	6 (9.7%)	6 (9.7%)
腹痛	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	0	1 (4.8%)	2 (20.0%)	0	0	5 (8.1%)	5 (8.1%)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)
腹壁血腫	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
便秘	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)	2 (25.0%)	4 (19.0%)	4 (40.0%)	3 (33.3%)	0	15 (24.2%)	16 (25.8%)
点状出血	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	3 (33.3%)	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
そう痒症	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	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%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚炎	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
斑	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
乾癬	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害 (cont)										
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0%)	0	2 (40.0%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	14 (22.6%)	16 (25.8%)
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%)
骨髄浮腫	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
神経系障害	1 (33.3%)	3 (100.0%)	0	2 (25.0%)	3 (14.3%)	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	11 (17.7%)	13 (21.0%)
反射消失	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
嗜眠	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
健忘	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
味覚異常	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
知覚過敏	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
異常感覚	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
頭痛	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
感覚消失	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
失神	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
伸展性足底反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (66.7%)	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)	0	9 (14.5%)	9 (14.5%)
無力症	0	2 (66.7%)	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	5 (8.1%)	5 (8.1%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
顔面浮腫	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
疲労	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
感染症および寄生虫症	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%)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7%)	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	5 (8.1%)	5 (8.1%)
筋力低下	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
筋肉痛	0	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
筋痙縮	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	5 (8.1%)
鼻出血	0	0	0	1 (12.5%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 3）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
臨床検査	0	0	0	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
眼障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
眼そう痒症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
眼充血	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
精神障害	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
不眠症	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
挫傷	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
血管障害	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
血腫	0	1 (33.3%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (33.3%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (33.3%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
回転性めまい	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-32　副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 4）

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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.3.1.2］

表 2.7.6.2-33　Grade 3 以上の副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	5 (17.9%)	10 (35.7%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	4 (14.3%)	8 (28.6%)
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	0	0	0	0	0	0	0	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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	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%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (21.4%)
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%)
E 型肝炎	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%)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
発熱	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血腫	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-33　Grade 3 以上の副作用の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き）

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.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.3.3.1］

表 2.7.6.2-34　Grade 3 以上の副作用の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	0	0	0	1 (12.5%)	5 (23.8%)	2 (20.0%)	2 (22.2%)	0	10 (16.1%)	12 (19.4%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (12.5%)	4 (19.0%)	1 (10.0%)	0	0	6 (9.7%)	7 (11.3%)
好中球減少症	0	0	0	0	2 (9.5%)	1 (10.0%)	0	0	3 (4.8%)	3 (4.8%)
貧血	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)

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.
Multiple AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.2.3.3.2］

表 2.7.6.2-35　死亡に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
術後心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
腹部膿瘍	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%)

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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.3.2.1］

表 2.7.6.2-36　死亡に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	4 (6.5%)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
H1N1 インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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%)	1 (1.6%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.3.2.2］

表 2.7.6.2-37　重篤な有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	4 (14.3%)	11 (39.3%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (14.3%)
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%)
菌血症	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%)
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%)
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%)
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%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
耳感染	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%)
E 型肝炎	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%)
肺感染	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%)
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%)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	4 (14.3%)	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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
好中球減少症	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)

表 2.7.6.2-37　重篤な有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 1）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
発熱	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	2 (7.1%)	3 (10.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	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%)	1 (3.6%)
発疹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
結腸直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
精神障害	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
不安	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
失見当識	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
術後心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
尿管結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-37　重篤な有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き 2）

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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.4.1.1］

表 2.7.6.2-38　重篤な有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	0	0	1 (12.5%)	2 (9.5%)	1 (10.0%)	3 (33.3%)	1 (33.3%)	9 (14.5%)	13 (21.0%)
下気道感染	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
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%)
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%)
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%)
感染	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	3 (4.8%)	4 (6.5%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身健康状態低下	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
胃腸障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
便秘	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	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%)
食道出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
貧血	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (9.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
耳出血	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.2-38　重篤な有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
腎および尿路障害	1 (33.3%)	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
尿閉	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
心不全	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	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%)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.4.1.2］

表 2.7.6.2-39　投与中止に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	4 (14.3%)	6 (21.4%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	0	3 (10.7%)	3 (10.7%)
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%)
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
術後心機能障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
紫斑	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)
腹部膿瘍	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%)

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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.1.1］

表 2.7.6.2-40　投与中止に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	0	0	1 (20.0%)	0	4 (19.0%)	1 (10.0%)	2 (22.2%)	1 (33.3%)	9 (14.5%)	10 (16.1%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	0	1 (33.3%)	3 (4.8%)	4 (6.5%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	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%)
感染	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
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%)	1 (1.6%)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
過敏症	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
臨床検査	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
全身健康状態異常	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (20.0%)	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.1.2］

表 2.7.6.2-41　休薬に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	480 mg QD (N=3)	500 mg QD (N=3)	600 mg QD (N=3)	300 mg BID (N=3)	Total (N=28)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	5 (17.9%)	12 (42.9%)
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	6 (21.4%)
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%)
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%)
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
耳感染	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%)
肺感染	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%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	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%)	1 (3.6%)
発疹	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)
好中球減少症	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
神経系障害	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)
頭痛	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.2-41　休薬に至った有害事象の発現頻度（CLL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles										All Cycles Total (N=28)
	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)	480 mg QD (N=3)	500 mg QD (N=3)	600 mg QD (N=3)	300 mg BID (N=3)	Total (N=28)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	5 (17.9%)	12 (42.9%)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
結腸直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)
尿管結石	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.3.1］

表 2.7.6.2-42　休薬に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3%)	0	0	2 (9.5%)	0	2 (22.2%)	0	5 (8.1%)	5 (8.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (3.2%)	2 (3.2%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (33.3%)	0	0	0	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%)
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
胃腸障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	0	4 (6.5%)	5 (8.1%)
下痢	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)
腹痛	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
鼠径ヘルニア	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%)
腸管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	2 (20.0%)	0	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
医薬品副作用	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
悪寒	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (11.1%)	0	2 (3.2%)	3 (4.8%)
耳帯状疱疹	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%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)	0	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%)
血小板減少症	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.8%)	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%)

表 2.7.6.2-42　休薬に至った有害事象の発現頻度（NHL 患者，初回用量別）（ONO-4059POE001 試験，SAF）（続き）

System Organ Class Preferred Term	First 6 Cycles									All Cycles Total (N=62)
	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)	
Number (%) of Subjects with Any of the Analyzed Events	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%)
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	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%)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	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 AEs were counted only once per subject for each system organ class and preferred term.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4059POE001 試験）Table 15.11.5.3.2］

2.7.6.3 ONO-4059 第Ⅰ相試験　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）に対する多施設共同非盲検非対照用量漸増試験（ONO-4059-01）（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-4059 第Ⅰ相試験　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）に対する多施設共同非盲検非対照用量漸増試験
治験実施計画書番号	ONO-4059-01
治験実施医療機関	日本の 5 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の患者の同意取得日）：2015 年 1 月 [redacted] 日 （データカットオフ日）：2018 年 1 月 4 日
開発フェーズ	第Ⅰ相
目的	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）患者を対象に，ONO-4059 を経口投与したときの安全性及び忍容性を確認する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増
治験方法	本試験は，再発又は難治性の B-NHL 及び CLL を対象に，ONO-4059 を経口投与したときの安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学的パラメータを検討した，第Ⅰ相多施設共同非盲検非対照用量漸増試験である．再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者で，選択基準を満たし，除外基準に抵触せず，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適格と判断した被験者を組み入れた．本試験では最大 4 コホートの評価を計画し，各コホート 3 名又は 6 名の用量制限毒性（DLT）評価対象被験者を組み入れることとした．最初に登録された 3 名の被験者の治験薬投与後 28 日間（1 サイクル）の評価終了時に，以下に示すコホート移行基準を適用した． 1. DLT が認められない場合（0/3 名 DLT）は，次コホートへ移行する． 2. DLT が 3 名中 1 名に認められた場合（1/3 名 DLT）は，同コホートに 3 名を追加する．追加した 3 名に DLT が認められない場合（1/6 名 DLT）は，次コホートへ移行する．また，追加した 3 名に DLT が認められた場合（2/6 名以上 DLT）は，これ以上の増量を中止し，同用量を最大投与量とし，1 段階下の用量で更に 3 名に投与する（1 段階下の用量で既に 6 名に投与している場合を除く），又は最大耐用量（MTD）を確認するために必要に応じて最大投与量を下回る新たな投与量で 1 コホートを追加する． 3. DLT が 3 名中 2 名以上に認められた場合（2/3 名以上 DLT）は，これ以上の増量を中止し，同用量を最大投与量とし，1 段階下の用量で更に 3 名に投与する（1 段階下の用量で既に 6 名に投与している場合を除く），又は MTD を確認するために必要に応じて最大投与量を下回る新たな投与量で 1 コホートを追加する． DLT 評価期間（第 1 サイクル）が終了した後，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，文書による同意を再度取得した上で，同用量で継続投与期に移行した．継続投与期は，被験者に対する中止規定又は中止基準に該当しない限り，投与継続を可能とした．

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）（続き 1）

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）	計画時： 各コホート 3 又は 6 名（最大 4 コホート） 解析時： Enrolled Set（ENR）：17 名（コホート 1：3 名，コホート 2：3 名，コホート 3：4 名，コホート 4：7 名） Safety Set（SAF）／Full Analysis Set（FAS）：17 名（コホート 1：3 名，コホート 2：3 名，コホート 3：4 名，コホート 4：7 名） DLT 評価対象集団：15 名（コホート 1：3 名，コホート 2：3 名，コホート 3：3 名，コホート 4：6 名） 薬物動態解析対象集団／薬力学解析対象集団：17 名（コホート 1：3 名，コホート 2：3 名，コホート 3：4 名，コホート 4：7 名）
対象	再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者
選択基準	下記のすべての基準に該当する患者を選択した． 1. 文書による同意取得が可能な患者 2. 治験薬投与開始 15 日目の検査・観察が終了するまで入院が可能な患者で，性別は不問 3. 20 歳以上（同意取得時） 4. 再発又は難治性の B-NHL 又は CLL 患者で，優先すべき適切な治療法がなくブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤による治療が適切であると判断される患者．B-NHL 患者としては，再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL），マントル細胞リンパ腫（MCL）及び低悪性度リンパ腫［濾胞性リンパ腫（FL），小リンパ球性リンパ腫（SLL），節性辺縁帯リンパ腫（NMZL），ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（WM）など］を含む．なお，再発又は難治性の患者の基準は下記のとおりとする． ・ 再発：直近の治療により部分奏効（PR）以上の奏効が得られ，180 日以上経過後に増悪した患者 ・ 難治性：直近の治療により PR 以上の奏効が得られなかった患者，又は直近の治療により PR 以上の奏効が一旦得られたが 180 日以上経過する前に増悪した患者 5. B-NHL 又は CLL に対する前治療歴が 1 回以上の患者 6. CT 検査によって，CT 画像上長径が 1.5 cm を超え直交する 2 方向で測定可能な病変が認められる患者（ただし，リンパ球数が 5000/μL 以上の CLL 患者及び WM 患者においては，リンパ腫病変が認められない患者の登録を可能とする） 7. 米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）Performance Status が 0～2 の患者 8. 90 日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，同意取得時から治験薬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，治験薬投与開始時から治験薬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．閉経後の定義は，特筆すべき理由がないにもかかわらず，365 日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，男性患者又は相手男性の精管切除若しくはコンドーム，女性患者又は相手女性の卵管結紮，避妊ペッサリー，子宮内避妊器具若しく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．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	11. CLL 患者の場合，以下の 1）又は 2）のいずれかの基準を満たす患者．なお，Rai ステージ分類又は Binet ステージ分類はスクリーニング期間中の判定結果を用いること． 1）Rai ステージ分類においてステージⅢ若しくはⅣ又は Binet ステージ分類においてステージ C の患者 2）Rai ステージ分類においてステージⅠ若しくはⅡ又は Binet ステージ分類においてステージ B のいずれかに該当し，かつ治療が必要であると判断される患者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. コントロール不良の自己免疫性溶血性貧血（AIHA）を伴う CLL 患者又は Richter's 症候群の患者 2. 膵炎の病歴のある患者 3. パーキンソン様症状，小脳疾患又は他の動作障害の病歴のある患者 4. 中枢神経リンパ腫を有する患者 5. カプセル剤を服薬できない患者，吸収不良，吸収不良症候群若しくは著しく胃腸機能に影響する合併症のある患者，胃若しくは小腸を完全に切除した患者，潰瘍性大腸炎若しくは症候性の炎症性腸疾患のある患者及び一部若しくは完全に腸閉塞を生じている患者 6. 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 7. ONO-4059 の投与開始前 28 日以内に B-NHL 又は CLL に対する標準療法（化学療法，免疫療法及び造血幹細胞移植）又は放射線療法（症状緩和目的の局所放射線療法は 14 日以内）を受けた患者 8. ONO-4059 の投与開始前 90 日以内に放射線免疫療法の治療を受けた患者 9. ONO-4059 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 ONO-4059 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 10. 過去に ONO-4059 を投与されたことがある患者 11. 治験薬投与開始前 28 日以内に他のすべての未承認薬（臨床研究で用いられている被験薬，未承認の配合薬及び新剤型薬も含む）の投与を受けた患者 12. B-NHL 又は CLL 治療を目的とした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，B-NHL 又は CLL に関連する症状のコントロールのための使用又は他の疾患に対するプレドニゾロン換算で 20 mg/日までの使用を除く． 13. 治験実施計画書で規定された評価又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍の病歴のある患者 14. B-NHL 又は CLL 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． 15. 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（閉塞性肺疾患及び症候性の気管支痙攣など）のある患者 16. HIV を含む活動性の感染症のある患者又は ONO-4059 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 17. スクリーニング期の臨床検査において，以下の基準のいずれかに該当する患者 ・ 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［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）formula］未満（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該当しない）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	・ AST（GOT）及び ALT（GPT）が施設基準値上限の 2.5 倍以上 ・ 血小板数が 50000/mm³ 未満 ・ 好中球数が 1000/mm³ 未満 ・ ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満 ・ 総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以上 18. HIV-1 抗体検査，HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者．また，HBs 抗原検査が陰性であるが，HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者 19. 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） 20. 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 21. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験参加に不適当と判断した患者
治験薬 用量，投与方法及び製造番号	ONO-4059 カプセル：10 mg/カプセル，25 mg/カプセル及び 100 mg/カプセル（それぞれ 1 カプセル中に ONO-4059 として 10，25 及び 100 mg を含有） ONO-4059 の用量（1 日投与量）は，コホート 1 を 160 mg，コホート 2 を 320 mg，コホート 3 を 480 mg 及びコホート 4 を 600 mg として設定した．コホート 1 からコホート 3 の用法は，1 日 1 回（QD）とし，原則朝食前の空腹時に経口投与した．コホート 4 の用法は，300 mg を 1 日 2 回（BID）とし，原則朝食前及び夕食前の空腹時に経口投与した． ロット番号： コホート 1 用：[redacted] コホート 2 用：[redacted] コホート 3 用：[redacted] コホート 4 用：[redacted]
治療期間	28 日間を 1 サイクルとし，DLT 評価期間（第 1 サイクル）が終了した後，継続投与期への移行の基準に合致した場合は，文書による同意を再度取得した上で，同用量で継続投与期に移行できるものとした．なお，継続投与期は，被験者に対する中止規定又は中止基準に該当しない限り，投与継続を可能とした．試験スケジュールを表 2.7.6.3-2～表 2.7.6.3-5 に示した．
治療及び併用療法	治験薬投与期間中は，B-NHL 及び CLL に対するがん治療を禁止した．また，第 1 サイクルは，造血因子製剤の併用を禁止した．それらの禁止された治療法及び併用薬を除き，被験者の安全性を考慮して，すべての治療を実施できることとした．治験薬投与期間中は，下記薬剤などとの併用に注意を払うこととした． ・ チトクロム P450（CYP）3A4 阻害剤 ・ グレープフルーツ及びそれを含む飲食物，ゴールデンシール及びイチョウ自体並びにゴールデンシール及びイチョウを含む飲食物 ・ P-糖蛋白質（P-gp）阻害剤 ・ CYP3A4/5 の基質薬 ・ P-gp の基質薬 ・ 有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 の基質薬 ・ multidrug and toxin extrusion（MATE）1 の基質薬 ・ 制酸剤

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）（続き 4）

項目	内容
評価基準	有効性： ・　全奏効率（ORR） ・　完全奏効率［完全奏効（CR），不確定完全奏効（CRu）及び骨髄不完全回復の CR（CRi）の割合］ ・　部分奏効率［最良部分奏効（VGPR），リンパ球増加症の modified PR を含む PR の割合］ ・　無増悪生存期間（PFS） ・　全生存期間（OS） ・　奏効期間（DOR） ・　無イベント期間（EFS） 安全性：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 薬物動態：Cmax，Tmax，AUC 及び T1/2 薬力学（標的分子）： ヒト末梢血単核球細胞内 BTK リン酸化蛋白質及び mitogen-activated protein（MAP）シグナル経路関連蛋白質の検出
統計的手法	2018 年 1 月 4 日をデータカットオフ時点として，回収した症例報告書のデータを基に解析を実施した． 解析対象集団： ・　安全性評価項目における解析対象集団は，SAF とした．SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． ・　有効性評価項目における解析対象集団は，FAS とした．FAS は，SAF に含まれる被験者で，GCP 不遵守例ではない被験者の集団とした． ・　DLT における解析対象集団は，DLT 評価対象集団とした．DLT 評価対象集団は，SAF に含まれる被験者で，第 1 サイクルで DLT を発現している被験者又は第 1 サイクルでの治験薬の服薬率が 80%以上かつ DLT 発現以外の理由で投与中止していない被験者とした． ・　薬物動態における解析対象集団は，薬物動態解析対象集団とした．薬物動態解析対象集団は，SAF に含まれる被験者で，血漿中 ONO-4059 濃度測定結果が得られている被験者の集団とした． ・　薬力学における解析対象集団は，薬力学解析対象集団とした．薬力学解析対象集団は，SAF に含まれる被験者で，治験薬投与後に薬力学的評価のための測定結果が 1 回以上得られている被験者の集団とした． 安全性： 有害事象の集計は，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． ・　有害事象及び副作用（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」と判断された有害事象又は因果関係が不明な有害事象）の発現者数，Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現者数，Grade 5 の有害事象及び副作用の発現者数，重篤な有害事象及び副作用の発現者数，有害事象及び副作用による投与中止者数並びに死亡者数について，コホートごと及び被験者全体で集計を行った． ・　有害事象及び副作用は，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別，Grade 別などの集計をコホートごと及び被験者全体で行った． ・　DLT の発現者数について，コホートごとに集計を行った． ・　一般臨床検査値について，評価時期別に，コホートごと及び被験者全体で，連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，一般臨床検査の異常値の割合を算出した． ・　バイタルサイン及び体重について，評価時期別に，コホートごと及び被験者全体で要約統計量を算出した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-4059-01 試験）（続き 5）

項目	内容
統計的手法（続き）	・　心電図について，評価時期別に，コホートごと及び被験者全体で異常所見の割合を算出した．また，心電図パラメータ（RR 間隔，QT 間隔，QTc など）は，評価時期別に，コホートごと及び被験者全体で要約統計量を算出及び頻度分布を作成した． ・　ECOG Performance Status について，評価時期別に，コホートごと及び被験者全体で頻度分布を作成した． 有効性： ・　ORR，完全奏効率及び部分奏効率に対して，コホートごと及び被験者全体で，割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した． ・　PFS，OS，DOR 及び EFS に対して，コホートごと及び被験者全体で Kaplan-Meier 曲線を表示して，各解析項目の中央値及び中央値の 95%信頼区間を推定した． ・　最良抗腫瘍効果が CR，CRu 又は CRi を示した被験者を対象として完全奏効期間を算出し，イベント発現の有無及びイベント又は打切りまでの日数の一覧表を作成した． ・　最良抗腫瘍効果が CR，CRu，CRi，VGPR 又は PR（リンパ球増加症の modified PR を含む）である被験者を対象として奏効に至るまでの期間（TTR）及びその要約統計量を算出した． ・　B 症状に対して，各時点のコホートごと及び被験者全体で，B 症状の有無の割合を算出した． ・　標的病変の直交する二方向積和の変化率に対して，被験者ごとに推移図を作成した．なお，ベースライン時にリンパ球数が 5000/μL 以上の CLL 患者及び WM 患者で，リンパ腫病変が認められなかった患者は，本解析には含めなかった． ・　IgM の変化率に対して，診断名（サブタイプ）が WM の被験者を対象に，被験者ごとに推移図を作成した． 薬物動態： ・　コホートごとに血漿中 ONO-4059 濃度の推移図を作成した． ・　第 1 サイクルの 1 及び 28 日目の血漿中 ONO-4059 濃度から，ノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC 及び T1/2）を算出した．また，コホートごとの各薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． ・　反復投与時の薬物動態評価として，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC12h）について，コホートごとに累積係数（Robs）の幾何平均値及び 95%信頼区間を算出した． ・　1 日 1 回の用法での第 1 サイクル 1 日目の Cmax，AUCinf 及び AUC24h 並びに 28 日目の Cmax 及び AUC12h を用いて，それぞれの用量比例性を評価した． 薬力学： 被験者ごとに BTK リン酸化蛋白質の阻害率を算出し，推移図を作成した．

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（スクリーニング期間から第 6 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）

	スクリーニング期間及び ONO-4059 投与期間[a]												
来院日	スクリーニング期間		第 1 サイクル					第 2 サイクル[v]	第 3 サイクル	第 4 サイクル	第 5 サイクル	第 6 サイクル	中止時
			1 日目	2 日目	8 日目	15 日目[v]	28 日目	—	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	
採用幅（日）	−28〜−1	−14〜−1	1	2	8	15	28	→	57±7	85±7	113±7	141±7	±7
文書同意取得	X						X[x]						
選択基準／除外基準	X												
患者背景，病歴[b]	X		X										
身体検査[c]	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
身長	X												
バイタルサイン[d]	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
ECOG Performance Status，B 症状（寝汗，体重減少，発熱）の有無	X		X		X	X	X		X	X	X	X	X
12 誘導心電図[e]	X		X			X	X						X
血液学的検査[f]，生化学的検査[f]		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
凝固系検査（aPTT，PT，INR）		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
妊娠検査[g]		X											X
HIV，C 型肝炎，B 型肝炎検査		X											
18F-FDG PET（FL，DLBCL 患者のみ）[h]	X								X[t]				X
ONO-4059 投与[i]			28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，サイクルごとに 28 日間連続投与する．										
CT 検査（頸部，胸部，腹部，骨盤部），腫瘍径測定	X						X[u]		X[t]				X
尿検査[j]			X				X						
薬物動態用採血[k]			X	X	X	X	X						
血清リパーゼ，アミラーゼ，血糖パラメータ，抗 GAD 抗体，ソマトスタチン[l]		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
免疫表現型検査（FACS）[m]			X	X	X	X	X		X		X		X
IgA，IgG，IgM		X	X			X	X		X		X		X
サイトカイン[n]			X	X	X								
ケモカイン		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
骨髄検査[o]		X											X
薬力学的評価用採血（標的分子）[p]		(X)	X	X	X		X		X				X
総コレステロール，LDL，HDL，中性脂肪[q]		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
CLL 診断予後マーカー[r]		X											
CARD11，CD79A，CD79B，MYD88 遺伝子変異（Non-GCB-DLBCL 患者のみ）		X											

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（スクリーニング期間から第 6 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）（続き 1）

	スクリーニング期間及び ONO-4059 投与期間[a]												
来院日	スクリーニング期間		第 1 サイクル					第 2 サイクル[b]	第 3 サイクル	第 4 サイクル	第 5 サイクル	第 6 サイクル	中止時
			1 日目	2 日目	8 日目	15 日目[c]	28 日目		1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	
採用幅（日）	−28〜−1	−14〜−1	1	2	8	15	28	−	57±7	85±7	113±7	141±7	±7
抗腫瘍効果							X		X	X	X	X	
遺伝子検査（任意項目）			X	X	X	X			X				X
有害事象／重篤な有害事象			←										→
併用療法			←										→

注）コホート 4 の被験者の各検査内容は，来院日当日の 1 回目の投与を起点としている．

a：第 3 サイクル以降は，規定来院日の±7 日以内に来院しなければならない．

b：スクリーニング期間は，性別，生年月日，診断名（サブタイプ），診断日，既往歴，合併症，過去の B-NHL 又は CLL に対するリツキシマブ又はフルダラビンを含む単剤又は併用でのそれぞれの治療歴（手術，造血幹細胞移植，薬物治療及び放射線治療），前治療回数，直近の治療における再発・難治性の別，病期分類（治験実施計画書付録 6），予後因子［FL 患者に関しては FLIPI（follicular lymphoma international prognostic index）（治験実施計画書付録 2），MCL 患者に関しては MIPI（mantle cell lymphoma international prognostic index）（治験実施計画書付録 3），その他の B-NHL 患者に関しては IPI（international prognostic index）（治験実施計画書付録 4）を確認し，CLL 患者に関しては Binet 及び Rai stage（治験実施計画書付録 5）を確認する］，飲酒歴及び喫煙歴を確認する．この際，すべての DLBCL 患者に関して，可能な限り活性型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）又は胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）といった DLBCL のサブタイプを確認する．その際，GEP（gene expression profiling）による診断ではなく，IHC（immunohistochemistry）を用いて診断することも可能とする．同意取得時にサブタイプが特定されておらず，新たな生検サンプルを採取することが適切かつ実施可能と治験担当医師によって判断された場合，スクリーニング期間中に生検を実施することも可能とする．第 1 サイクルの 1 日目に，病歴を再確認する．

c：リンパ節の評価，肝腫大，脾腫，体重及び神経学的評価を含む．神経学的評価は，第 1 サイクルの 1，15 及び 28 日目の治験薬投与前，中止時及び異常が懸念された場合は医師が適切と判断した際にその他の来院日でも実施する．

d：バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧，体温，脈拍数）は，安静にした後で測定することを原則とする．第 1 サイクルは，治験薬投与前，治験薬投与 1，2，3，4 時間後及びその後は帰宅されるまで 4 時間ごとに，最大で投与 20 時間後まで測定する．ただし，被験者が就寝中はこの限りではなく，臨床的に異常が示唆された場合のみ規定されたポイントでの測定を必須とする．その他のサイクルは，治験薬投与前及び治験薬投与 4 時間後又は被験者が帰宅する直前に実施する．

e：12 誘導心電図は，以下に示す時点で治験依頼者より貸与された心電計を用いて心拍数，RR 間隔，QT 間隔，QTc（QTcF，QTcB），PR 間隔，QRS 幅を測定する．心電図データは心電図中央解析機関へ提出することとする．12 誘導心電図測定，心電図中央解析機関へのデータ送信などの手順については別途定める手順書に従うものとする．スクリーニング期，第 1 サイクルの 1 日目（治験薬投与前，投与終了 1，2，3 及び 4 時間後），第 1 サイクルの 28 日目（治験薬投与前，投与終了 1，2，3 及び 4 時間後）並びに中止時に測定する．治験責任医師又は治験分担医師は，12 誘導心電図測定直後及び心電図中央解析機関の解析結果確認後に異常所見の有無の確認を行う．

f：血液学的検査及び生化学的検査に関して，検査実施日から 5 日以内に ONO-4059 を投与する場合は，来院日の再測定は必須としない．検査結果の異常が認められるなど再測定が必要と医師によって判断された場合は，ONO-4059 の投与が延期されることがありえる．各来院日の検査結果をその日の ONO-4059 を投与するまでに確認することは必須とはしないが，ONO-4059 を投与する前に臨床的な被験者の状態から血液検査結果の確認が必要と医師によって判断された場合は，ONO-4059 の投与は延期される．各来院日の治験薬投与前に結果が得られていることは必須としない．ただし，各来院時の被験者の状態に応じて，治験薬投与の継続の判断に血液学的検査の結果が必要と判断される場合には，血液学的検査の結果が得られるまで ONO-4059 の投与を行わないこととする．

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（スクリーニング期間から第 6 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）（続き 2）

g：妊娠可能な女性では妊娠検査（血液検査）を行う．血液検査による妊娠検査が ONO-4059 の投与開始 14 日以内に実施されなかった場合，尿検査による妊娠検査を ONO-4059 の投与開始 7 日以内に実施することを必須とする．尿検査の結果が陽性であった場合は，血液検査結果にて陰性であることを確認できるまで ONO-4059 の投与開始は延期される．

h：18F-FDG PET［18F fluorodeoxyglucose（FDG）positron emission tomography（PET）］は FL 及び DLBCL 患者に対してのみ設定された探索的かつ任意の検査項目であり，CLL 患者には実施しない．実施可能な場合は，スクリーニング期間及び有効性評価のために CT 検査が予定される来院時期にそれぞれ実施する．追跡期間の 18F-FDG PET は，治験薬の最終投与 4 週後から 6 週後に実施することが推奨され，治験薬の最終投与後 21 日以内には実施しない．スクリーニング期間中に 18F-FDG PET を測定されたすべての被験者で，検査結果が正常であった場合，治験期間を通じてその後の 18F-FDG PET は実施する必要がない．

i：コホート 1 からコホート 3 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前の空腹時に服薬すること．コホート 4 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前及び夕食前の空腹時に服薬すること．ONO-4059 を服薬後は食事まで 1 時間空けることが推奨される．

j：尿検査は第 1 サイクルの 1 及び 28 日目のそれぞれ ONO-4059 投与開始前に実施する．

k：薬物動態測定用の採血は，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目［当日の 1 回目の投与開始前，投与 30 分，1，2，3，4，6，8 及び 12 時間後（当日の 2 回目の ONO-4059 の投与がある場合には，その投与前）］，第 1 サイクルの 2，8 及び 15 日目（投与開始前及び投与 4 時間後）に実施する．

l：スクリーニング期間中及び各来院日の治験薬投与前にそれぞれ採血を実施する．

m：免疫表現型検査［FACS（fluorescence-activated cell sorting）］の採血は，第 1 サイクルの 1 及び 2 日目（投与前，投与後 2，4 及び 8 時間後），第 1 サイクルの 8，15 及び 28 日目（投与開始前及び投与 2 時間後），第 3 サイクルの 1 日目及び第 5 サイクルの 1 日目（投与前）に実施する．また，中止時にも測定する．

n：サイトカインを測定するための採血は，第 1 サイクルの 1，2 及び 8 日目（投与開始前及び投与 2 時間後）に実施する．

o：骨髄検査は B-NHL 患者に対してのみ，医師が必要と判断した場合にスクリーニング期間中に実施される．治療期開始（第 1 サイクルの 1 日目）以前の 90 日以内に検査実施済みの場合，スクリーニング期間中に再度実施する必要はない．第 1 サイクル以降は，B-NHL 患者で開始前の検査結果が陽性であった場合のみ，又は CLL 患者で，CT 検査を含む他の有効性評価項目が CR の基準に合致した場合に，CR であることを確認するために骨髄検査を実施する．なお，CLL 患者では，微小残存病変（MRD）を合わせて確認することが推奨される．

p：第 1 サイクルの 1 日目は治験薬投与前及び治験薬投与 2 時間後に採血を行う．なお，第 1 サイクルの 1 日目の治験薬投与前の採血は，スクリーニング期間に実施することができる．第 1 サイクルの 2，8 及び 28 日目，第 3 サイクルの 1 日目は治験薬投与前に採血を行う．第 6 サイクル完了前に中止・脱落した場合は中止時検査実施時に採血を行う．

q：スクリーニング期間及び中止時来院日に採血を実施する．第 1 サイクルの 1 及び 2 日目は治験薬投与前，治験薬投与 2 及び 6 時間後にそれぞれ採血を実施する．その他の来院日は治験薬投与前に採血を実施する．

r：CLL 診断予後マーカーを測定するために，スクリーニング期間中に採血を実施する．

s：第 1 サイクルの 28 日目から第 2 サイクル 1 日目の治験薬投与までに治験継続の同意を取得する．

t：第 3 サイクルの期間中，第 4 サイクルの 1 日目までに実施すること．

u：第 1 サイクルの 28 日目の CT 検査（±3 日）は膵臓の形態学的変化を確認する目的である．可能であれば第 1 サイクル完了時の有効性評価としてその他の部位も測定する．

v：第 2 サイクルは規定された検査項目はなく，治験のために来院する必要はない．

w：治験薬投与開始 15 日目の検査・観察の終了後，DLT が発現していない場合，及び有害事象は発現しているが入院を延長する必要がないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は，当該被験者を外来管理下として治験を継続することを可能とする．

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（第 7 サイクルから第 12 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）

来院日	ONO-4059 投与期間 [a]						
	第 7 サイクル	第 8 サイクル	第 9 サイクル	第 10 サイクル	第 11 サイクル	第 12 サイクル	中止時
	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	
採用幅（日）	169±7	197±7	225±7	253±7	281±7	309±7	±7
身体検査 [b]	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status，B 症状の有無	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X						X
血液学的検査 [d]，生化学的検査 [d]	X	X	X	X	X	X	X
凝固系検査（aPTT，PT，INR）	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [e]	X						X
18F-FDG PET（FL，DLBCL 患者のみ）[f]	X[k]			X[k]			X
ONO-4059 投与 [g]	28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，サイクルごとに 28 日間連続投与する．						
CT 検査（頸部，胸部，腹部，骨盤部），腫瘍径測定	X[k]			X[k]			X
血清リパーゼ，アミラーゼ，血糖パラメータ，抗 GAD 抗体，ソマトスタチン [h]	X	X	X	X	X	X	X
免疫表現型検査（FACS）[i]	X		X		X		X
IgA，IgG，IgM		X		X		X	X
骨髄検査 [j]	X[k]						X
抗腫瘍効果	X	X	X	X	X	X	
遺伝子検査（任意項目）							X
有害事象／重篤な有害事象	←						→
併用療法	←						→

注）コホート 4 の被験者の各検査内容は，来院日当日の 1 回目の投与を起点としている．

a：第 7 サイクル以降は，規定来院日の±7 日以内に来院しなければならない．

b：リンパ節の評価，肝腫大，脾腫，体重及び神経学的評価を含む．神経学的評価は，第 7 サイクル及び第 10 サイクルの 1 日目，中止時及び異常が懸念された場合は医師が適切と判断した際にその他の来院日でも実施する．

c：バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧，体温並びに脈拍数）は，安静にした後で測定する．各来院時は，治験薬投与前及び治験薬投与 4 時間後又は被験者が帰宅する直前に実施する．

d：血液学的検査及び生化学的検査に関して，検査実施日から 5 日以内に ONO-4059 を投与する場合は，来院日の再測定は必須としない．検査結果の異常などに起因して再測定が必要と医師によって判断された場合は，ONO-4059 の投与が延期されることがありえる．各来院日の検査結果をその日の ONO-4059 投与までに確認することは必須とはしないが，ONO-4059 投与前に臨床的な被験者の状態から血液検査結果の確認が必要と医師によって判断された場合は，ONO-4059 の投与は延期される．各来院日の治験薬投与前に結果が得られていることは必須としない．ただし，各来院時の被験者の状態に応じて，治験薬投与の継続の判断に血液学的検査の結果が必要と判断される場合には，血液学的検査の結果が得られるまで ONO-4059 の投与を行わないこととする．

e：妊娠可能な女性では，妊娠検査（血液検査）を行う．

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（第 7 サイクルから第 12 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）（続き）

f：18F-FDG PET は FL 及び DLBCL 患者に対してのみ設定された探索的かつ任意の検査項目であり，CLL 患者には実施しない．追跡期間の 18F-FDG PET は，治験薬の最終投与 4 週後から 6 週後に実施することが推奨され，治験薬の最終投与後 21 日以内には実施しない．スクリーニング時の 18F-FDG PET 検査の結果が陰性であった被験者については，検査結果が正常であった場合，治験期間を通じてその後の 18F-FDG PET は実施する必要がない．

g：コホート 1 からコホート 3 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前の空腹時に服薬すること．コホート 4 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前及び夕食前の空腹時に服薬すること．ONO-4059 を服薬後は食事まで 1 時間空けることが推奨される．

h：各来院日の治験薬投与前に採血を実施すること．

i：免疫表現型検査（FACS）の採血は，第 7，第 9 及び第 11 サイクルの 1 日目の治験薬投与前及び中止時に測定する．

j：治療期開始前の 90 日以内に陽性であった B-NHL 患者又は CLL 患者で，CT 検査を含む他の有効性評価項目が CR の基準に合致した場合に，CR を確認するために骨髄生検検査を行う．なお，CLL 患者では，MRD を合わせて確認することが推奨される．中止時にも医師が必要と判断した場合は実施可能であるが，身体検査及び CT 検査の結果，血液学的検査結果が正常な場合（例；好中球数減少，血小板数減少又は貧血がない場合），骨髄生検は必須ではない．

k：第 7 サイクルから第 8 サイクルの 1 日目の治験薬投与まで及び第 10 サイクルから第 11 サイクルの 1 日目の治験薬投与までに完了すること．

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 9.5.1.1-2］

表 2.7.6.3-4　試験スケジュール（第 13 サイクルから第 24 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）

来院日	ONO-4059 投与期間[a]												
	第 13 サイクル	第 14 サイクル	第 15 サイクル	第 16 サイクル	第 17 サイクル	第 18 サイクル	第 19 サイクル	第 20 サイクル	第 21 サイクル	第 22 サイクル	第 23 サイクル	第 24 サイクル	中止時
	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	
採用幅（日）	337±7	365±7	393±7	421±7	449±7	477±7	505±7	533±7	561±7	589±7	617±7	645±7	±7
身体検査[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status，B 症状の有無	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X												X
血液学的検査[d]，生化学的検査[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
凝固系検査（aPTT，PT，INR）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[e]	X												X
18F-FDG PET（FL，DLBCL 患者のみ）[f]	X[k]						X[k]						X
ONO-4059 投与[g]	28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，サイクルごとに 28 日間連続投与する．												
CT 検査（頸部，胸部，腹部，骨盤部），腫瘍径測定	X[k]						X[k]						X
血清リパーゼ，アミラーゼ，血糖パラメータ，抗 GAD 抗体，ソマトスタチン[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
免疫表現型検査（FACS）[i]	X		X		X		X		X		X		X
IgA，IgG，IgM	X			X			X			X			X
骨髄検査[j]	X[k]												X
抗腫瘍効果	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
遺伝子検査（任意検査）													X
有害事象／重篤な有害事象	←												→
併用療法	←												→

注）コホート 4 の被験者の各検査内容は，来院日当日の 1 回目の投与を起点としている．

a：規定来院日の±7 日以内に来院しなければならない．

b：リンパ節の評価，肝腫大，脾腫，体重及び神経学的評価を含む．神経学的評価は，第 13 サイクルの 1 日目，第 16 サイクルの 1 日目，第 19 サイクルの 1 日目，第 22 サイクルの 1 日目，中止時及び異常が懸念された場合は医師が適切と判断した際にその他の来院日も実施する．

c：バイタルサイン（拡張期及び収縮期血圧，体温並びに脈拍数）は，安静にした後で測定する．各来院時に，治験薬投与前及び治験薬投与 4 時間後又は被験者が帰宅する直前に実施する．

d：各来院日の治験薬投与前に結果が得られていることは必須としない．ただし，各来院時の被験者の状態に応じて，治験薬投与の継続の判断に血液学的検査の結果が必要と判断される場合には，血液学的検査の結果が得られるまで治験薬の投与を行わないこととする．

e：妊娠可能な女性では，妊娠検査（血液検査）を行う．

f：18F-FDG PET は FL 及び DLBCL 患者に対してのみ設定された探索的かつ任意の検査項目であり，CLL 患者には実施しない．追跡期間の 18F-FDG PET は，治験薬の最終投与 4 週後から 6 週後に実施することが推奨され，治験薬の最終投与後 21 日以内には実施しない．スクリーニング時の 18F-FDG PET 検査の結果が陰性であった被験者については，検査結果が正常であった場合，治験期間を通じてその後の 18F-FDG PET は実施する必要がない．

表 2.7.6.3-4　試験スケジュール（第 13 サイクルから第 24 サイクルまで）（ONO-4059-01 試験）（続き）

g：コホート 1 からコホート 3 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前の空腹時に服薬すること．コホート 4 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前及び夕食前の空腹時に服薬すること．ONO-4059 を服薬後は食事まで 1 時間空けることが推奨される．
h：各来院日の治験薬投与前に採血を実施すること．
i：免疫表現型検査（FACS）の採血は，治験薬投与前及び中止時に測定する．
j：治療期開始以前の 90 日以内に陽性であった B-NHL 患者又は CLL 患者で，CT 検査を含む他の有効性評価項目が CR の基準に合致した場合に，CR を確認するために医師が必要と判断した場合は実施可能である．ただし，身体検査及び CT 検査の結果，血液学的検査結果が正常な場合（例；好中球数減少，血小板数減少又は貧血がない場合），骨髄生検は必須ではない．なお，CLL 患者では，MRD を合わせて確認することが推奨される．
k：第 13 サイクルから第 14 サイクルの 1 日目の治験薬投与までに及び第 19 サイクルから第 20 サイクルの 1 日目の治験薬投与までにそれぞれ完了すること．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 9.5.1.1-3］

表 2.7.6.3-5　試験スケジュール（第 25 サイクル以降）（ONO-4059-01 試験）

	ONO-4059 投与期間[a]													
来院日	第 25 サイクル	第 26 サイクル	第 27 サイクル	第 28 サイクル	第 29 サイクル	第 30 サイクル	第 31 サイクル	第 32 サイクル	第 33 サイクル	第 34 サイクル	第 35 サイクル	第 36 サイクル	第 37 サイクル，以降 6 サイクルごと	中止時
	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	1 日目	
採用幅（日）	673±7	701±7	729±7	757±7	785±7	813±7	841±7	869±7	897±7	925±7	953±7	981±7	各来院日の±7 日	±7
身体検査[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status，B 症状の有無	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X													X
血液学的検査[d]，生化学的検査[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
凝固系検査（aPTT，PT，INR）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[e]	X													X
18F-FDG PET（FL，DLBCL 患者のみ）[f]	X[j]						X[j]						X	X
ONO-4059 投与[g]	28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，サイクルごとに 28 日間連続投与する．													
CT 検査（頸部，胸部，腹部，骨盤部），腫瘍径測定	X[j]						X[j]						X	X
血清リパーゼ，アミラーゼ，血糖パラメータ，抗 GAD 抗体，ソマトスタチン[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IgA，IgG，IgM	X			X			X			X			X	X
骨髄検査[i]	X[j]													X
抗腫瘍効果	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
遺伝子検査（任意項目）														X
有害事象／重篤な有害事象	←―――――――

表 2.7.6.3-5　試験スケジュール（第 25 サイクル以降）（ONO-4059-01 試験）（続き）

f：18F-FDG PET は FL 及び DLBCL 患者に対してのみ設定された探索的かつ任意の検査項目であり，CLL 患者には実施しない．追跡期間の 18F-FDG PET は，治験薬の最終投与 4 週後から 6 週後に実施することが推奨され，治験薬の最終投与後 21 日以内には実施しない．スクリーニング時の 18F-FDG PET 検査の結果が陰性であった被験者については，検査結果が正常であった場合，治験期間を通じてその後の 18F-FDG PET は実施する必要がない．

g：コホート 1 からコホート 3 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前の空腹時に服薬すること．コホート 4 の被験者では，ONO-4059 を原則朝食前及び夕食前の空腹時に服薬すること．ONO-4059 を服薬後は食事まで 1 時間空けることが推奨される．

h：各来院日の治験薬投与前にそれぞれ採血を実施する．

i：治療期開始前の 90 日以内に陽性であった B-NHL 患者又は CLL 患者で，CT 検査を含む他の有効性評価項目が CR の基準に合致した場合に，CR を確認するために医師が必要と判断した場合は実施可能である．ただし，身体検査及び CT 検査の結果，血液学的検査結果が正常な場合（例；好中球数減少，血小板数減少又は貧血がない場合），骨髄生検は必須ではない．なお，CLL 患者では，MRD を合わせて確認することが推奨される．

j：第 25 サイクルから第 26 サイクルの 1 日目の治験薬投与までに及び第 31 サイクルから第 32 サイクルの 1 日目の治験薬投与までにそれぞれ完了すること．

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 9.5.1.1-4］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

2018年1月4日データカットオフ時の被験者の内訳及び中止理由を表2.7.6.3-6に示した.

本試験では，登録された17名すべての被験者にONO-4059が投与された（160 mg QD群3名，320 mg QD群3名，480 mg QD群4名，300 mg BID群7名）．このうち4名（23.5%）がデータカットオフ時点で治療期を継続中であり，13名（76.5%）が治療期を中止した．中止理由は，進行（PD）が6名，治験担当医師の判断が4名，有害事象が2名及び被験者からの中止の申し出が1名であった．治験担当医師の判断の理由は，「PET検査に基づき効果不十分と判断」，「腫瘍関連症状の増悪によるPD判断」，「PET検査に基づくPD判断」及び「次治療（移植）実施」であった．なお，治療期を中止した13名のうち，7名が追跡調査中であり，6名が死亡した.

表2.7.6.3-6 被験者の内訳及び中止理由（ONO-4059-01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 (%)
治療期を継続	2 (66.7)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	4 (23.5)
治療期を中止	1 (33.3)	2 (66.7)	4 (100.0)	6 (85.7)	13 (76.5)
中止理由					
被験者からの治験中止の申し出	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)
PD	1 (33.3)	0	3 (75.0)	2 (28.6)	6 (35.3)
有害事象	0	2 (66.7)	0	0	2 (11.8)
治験担当医師の判断	0	0	0	4 (57.1)	4 (23.5)

出典［総括報告書5.3.3.2-2（ONO-4059-01試験）表10.1-2］

2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表2.7.6.3-7に示した.

ONO-4059を投与された17名すべての被験者が，SAF，FAS，薬力学解析対象集団，薬物動態解析対象集団に採用された．また，第1サイクルでDLTを発現しなかった被験者のうち，服薬率が80%未満の1名及びDLT発現以外の理由で中止した1名を除く15名が，DLT評価対象集団に採用された.

表 2.7.6.3-7　解析対象集団（ONO-4059-01 試験，ENR）

	160 mg QD N=3	320 mg QD N=3	480 mg QD N=4	300 mg BID N=7	全体 N=17
SAF	3	3	4	7	17
FAS	3	3	4	7	17
DLT 評価対象集団	3	3	3	6	15
第 1 サイクルで DLT を発現せず，服薬率 80%未満	0	0	1	0	1
第 1 サイクルで DLT を発現せず，DLT 発現以外の理由で中止	0	0	0	1	1
薬力学解析対象集団	3	3	4	7	17

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 10.1-1］

3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的変数及びベースラインの特性の要約を表 2.7.6.3-8 に示した．

SAF に採用された被験者 17 名における年齢の中央値（最小値～最大値）は 70（37～80）歳であった．過半数の 15 名（88.2%）が 65 歳以上であり，男性は 8 名（47.1%），女性は 9 名（52.9%）であった．ベースライン時の ECOG Performance Status は，12 名（70.6%）で 0 であり，残りの 5 名（29.4%）は 1 であった．

原疾患の診断名（サブタイプ）は，被験者全体で ABC-DLBCL・Non-GCB-DLBCL が 4 名（23.5%），DLBCL が 1 名（5.9%），MCL が 4 名（23.5%），FL が 5 名（29.4%），WM が 2 名（11.8%）及び CLL が 1 名（5.9%）であった．

CLL 患者以外のスクリーニング時の病期分類は，IVA 期が 11 名（68.8%），IIA 期が 3 名（18.8%）並びに I A 期及びIIIA 期が各 1 名（6.3%）であった．

CLL 患者 1 名のスクリーニング時の予後因子は，Rai ステージ分類で Stage III及び Binet ステージ分類で Clinical stage C と判定された．

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．すべての被験者が B-NHL 又は CLL に対する治療歴（薬物治療）を有し，前治療回数の中央値（最小値～最大値）は 2（1～11）回であった．

表 2.7.6.3-8　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-4059-01 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

表 2.7.6.3-8 人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 1）

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 (%)
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
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
NMZL	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
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)
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)

表 2.7.6.3-8 人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 2）

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 (%)
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
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

ABC-DLBCL＝活性型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，CLL＝慢性リンパ性白血病，DLBCL＝びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，FL＝濾胞性リンパ腫，GCB-DLBCL＝胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，MCL＝マントル細胞リンパ腫，NMZL＝節性辺縁帯リンパ腫，Non-GCB-DLBCL＝非胚中心びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，SLL＝小リンパ球性リンパ腫，WM＝ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症
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［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.2-1］

4) 治験薬の投与状況

治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.3-9 に示した.

データカットオフ時点で, SAF の被験者 17 名におけるサイクル数の中央値（最小値～最大値）は, 7（1～38）サイクルであり, ONO-4059 の総投与量の中央値（最小値～最大値）は 77280（3000～307200）mg であった.

第 1 サイクルでの ONO-4059 の総投与量の中央値（最小値～最大値）は 13440（3000～16800）mg であった. 第 1 サイクルでの服薬率は, 17 名中 15 名（88.2%）が 100%であり, 300 mg BID 群の 1 名（5.9%）が 90%以上 100%未満, 480 mg QD 群の 1 名（5.9%）が 80%未満であった.

表 2.7.6.3-9 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4059-01 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

表 2.7.6.3-9 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-4059-01 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

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．
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［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.3-1］

2.7.6.3.3 有効性の結果

本試験では，有効性の主要評価項目は定めなかった．

1） 抗腫瘍効果

実施医療機関の医師判定による抗腫瘍効果の要約を表 2.7.6.3-10 に示した．

被験者全体では，ORR（最良抗腫瘍効果が PR 以上と判定された割合）は 76.5%（13/17 名）であった．完全奏効率（CR，CRu 又は CRi と判定された割合）は 35.3%（6/17 名），部分奏効率（VGPR 又は PR と判定された割合）は 41.2%（7/17 名）であった．160 mg QD 群では，ORR は 100%（3/3 名）であり，完全奏効は 1 名，部分奏効は 2 名であった．320 mg QD 群では，ORR は 100%（3/3 名）であり，完全奏効は 2 名，部分奏効は 1 名であった．480 mg QD 群では，ORR は 75.0%（3/4 名）であり，部分奏効が 3 名であった．300 mg BID 群では，ORR は 57.1%（4/7 名）であり，完全奏効は 3 名，部分奏効は 1 名であった．

表 2.7.6.3-10　抗腫瘍効果の要約（ONO-4059-01 試験，FAS）

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（%）
全奏効率	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	4 (57.1)	13 (76.5)
［95%信頼区間］	[29.2, 100.0]	[29.2, 100.0]	[19.4, 99.4]	[18.4, 90.1]	[50.1, 93.2]
完全奏効率	1 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (42.9)	6 (35.3)
［95%信頼区間］	[0.8, 90.6]	[9.4, 99.2]	[0.0, 60.2]	[9.9, 81.6]	[14.2, 61.7]
部分奏効率	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (14.3)	7 (41.2)
［95%信頼区間］	[9.4, 99.2]	[0.8, 90.6]	[19.4, 99.4]	[0.4, 57.9]	[18.4, 67.1]

全奏効率：最良抗腫瘍効果が PR 以上（CR，CRu，CRi，VGPR 又は PR）と判定された割合．完全奏効率：最良抗腫瘍効果が CR，CRu，CRi と判定された割合．部分奏効率：最良抗腫瘍効果が VGPR 又は PR と判定された割合．PR はリンパ球増加症の modified PR を含む．
抗腫瘍効果は，B-NHL 患者に対しては Cheson et al（1999），WM 患者に対しては Owen et al（2013），CLL 患者に対しては NCI CLL Working Group Guidelines（2008）に基づき，実施医療機関の医師により評価された．
割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.1-1］

2）　無増悪生存期間

実施医療機関の医師判定による PFS を表 2.7.6.3-11 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-1 に示した．

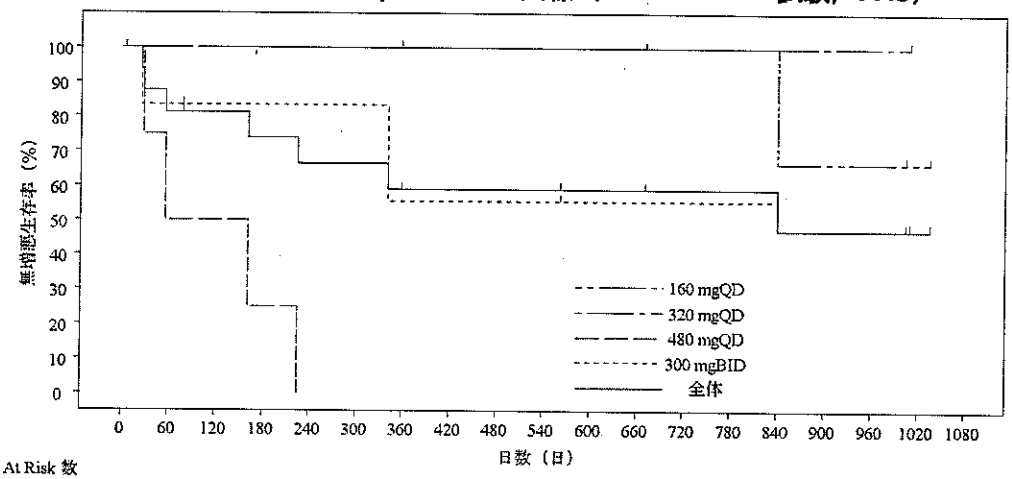
被験者全体では，PFS の中央値は 841 日（95%信頼区間：162，－）であった．160 mg QD 群，320 mg QD 群及び 300 mg BID 群では，PFS は中央値に達しなかった．480 mg QD 群における PFS の中央値は 109 日（95%信頼区間：28，225）であった．

表 2.7.6.3-11　無増悪生存期間（ONO-4059-01 試験，FAS）

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（%）
イベント数	1 (33.3)	0	4 (100.0)	2 (28.6)	7 (41.2)
PD [a]	1	0	4	2	7
死亡	0	0	0	0	0
打切り数	2 (66.7)	3 (100.0)	0	5 (71.4)	10 (58.8)
中央値［95%信頼区間］[b]	－[841.0, －]	－[－, －]	109.0 [28.0, 225.0]	－[25.0, －]	841.0 [162.0, －]
最小値～最大値 [c]	841.0～1036.0+	358.0+～1010.0+	28.0～225.0	5.0+～841.0+	5.0+～1036.0+

無増悪生存期間の単位は日数とした．
a）抗腫瘍効果は，B-NHL 患者に対しては Cheson et al（1999），WM 患者に対しては Owen et al（2013），CLL 患者に対しては NCI CLL Working Group Guidelines（2008）に基づき，実施医療機関の医師により評価された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.2-1］

図 2.7.6.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）



At Risk 数

日数（日）	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960	1020	1080
160 mgQD	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0
320 mgQD	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0
480 mgQD	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 mgBID	7	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0
全体	17	12	11	10	9	9	7	7	7	7	6	6	5	5	5	3	3	1	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.1.2-1］

3)　全生存期間

OS を表 2.7.6.3-12 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．

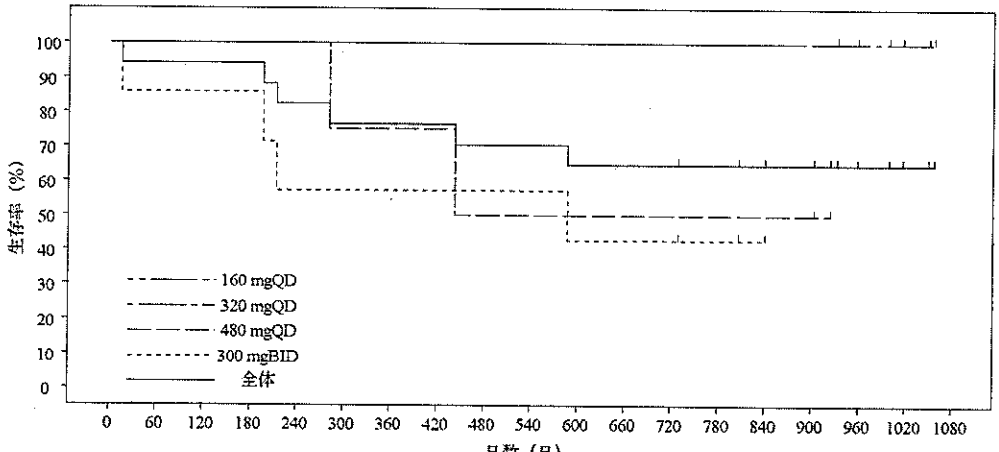
被験者全体では，OS は中央値に達しなかった．300 mg BID 群では，OS の中央値は 587 日（95%信頼区間：16，－）であり，その他のコホートでは中央値に達しなかった．

表 2.7.6.3-12　全生存期間（ONO-4059-01 試験，FAS）

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 (%)
イベント数	0	0	2 (50.0)	4 (57.1)	6 (35.3)
打切り数	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (50.0)	3 (42.9)	11 (64.7)
中央値［95%信頼区間］a)	－[－, －]	－[－, －]	－[281.0, －]	587.0 [16.0, －]	－[281.0, －]
最小値～最大値 b)	959.0+～1057.0+	932.0+～1017.0+	281.0～924.0+	16.0～841.0+	16.0～1057.0+

全生存期間の単位は日数とした．
a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
b) 打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.3-1］

図 2.7.6.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）



At Risk 数

日数（日）	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960	1020	1080
160 mgQD	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	0
320 mgQD	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	0	0
480 mgQD	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0
300 mgBID	7	6	6	6	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0
全体	17	16	16	16	14	13	13	13	12	12	11	11	11	10	9	8	4	2	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.1.3-1］

4）　奏効期間

DOR を表 2.7.6.3-13 に，DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に示した．

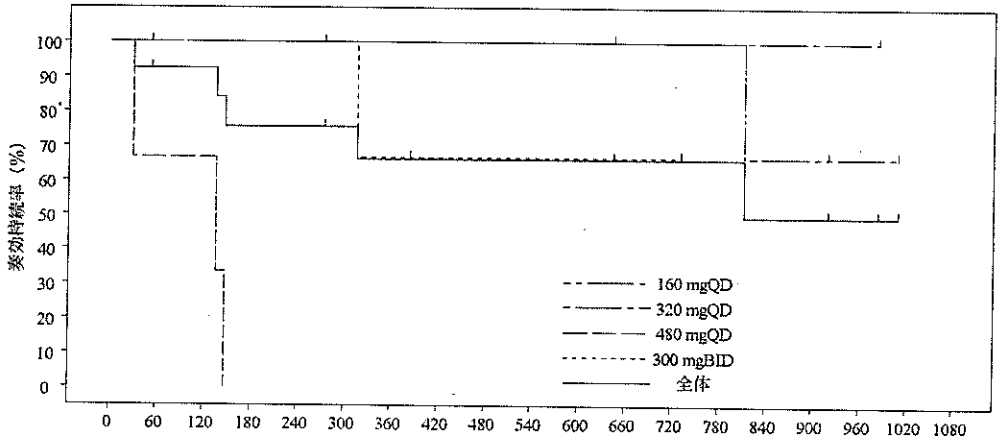
奏効（PR 以上）が認められた被験者全体 13 名では，DOR の中央値は 813 日（95%信頼区間：136，－）であった．480 mg QD 群の 3 名では 136 日（95%信頼区間：30，148）であり，160 mg QD 群及び 320 mg QD 群の各 3 名並びに 300 mg BID 群の 4 名では中央値に達しなかった．

表 2.7.6.3-13　奏効期間（ONO-4059-01 試験，FAS）

項目	160 mg QD N=3 n (%)	320 mg QD N=3 n (%)	480 mg QD N=3 n (%)	300 mg BID N=4 n (%)	全体 N=13 n (%)
イベント数	1 (33.3)	0	3 (100.0)	1 (25.0)	5 (38.5)
PD [a]	1	0	3	1	5
死亡	0	0	0	0	0
打切り数	2 (66.7)	3 (100.0)	0	3 (75.0)	8 (61.5)
中央値［95%信頼区間］[b]	−［813.0, −］	−［−, −］	136.0 [30.0, 148.0]	−［316.0, −］	813.0 [136.0, −]
最小値～最大値 [c]	813.0～1010.0+	274.0+～984.0+	30.0～148.0	53.0+～731.0+	30.0～1010.0+

奏効期間の単位は日数とした．
評価対象は最良抗腫瘍効果が PR 以上を示した被験者とした．
a）抗腫瘍効果は，B-NHL 患者に対しては Cheson et al（1999），WM 患者に対しては Owen et al（2013），CLL 患者に対しては NCI CLL Working Group Guidelines（2008）に基づき，実施医療機関の医師により評価された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「+」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.4-1］

図 2.7.6.3-3　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）



At Risk 数

日数（日）	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960	1020	1080
160 mgQD	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0
320 mgQD	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	0	0
480 mgQD	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 mgBID	4	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
全体	13	11	11	9	9	8	7	6	6	6	6	5	5	4	3	3	2	0	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.1.4-1］

5）　無イベント期間

EFS を表 2.7.6.3-14 に，EFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-4 に示した．

被験者全体では，EFS の中央値は 162 日（95%信頼区間：56，841）であった．320 mg QD 群では 764 日（95%信頼区間：85，−），480 mg QD 群では 67 日（95%信頼区間：28，

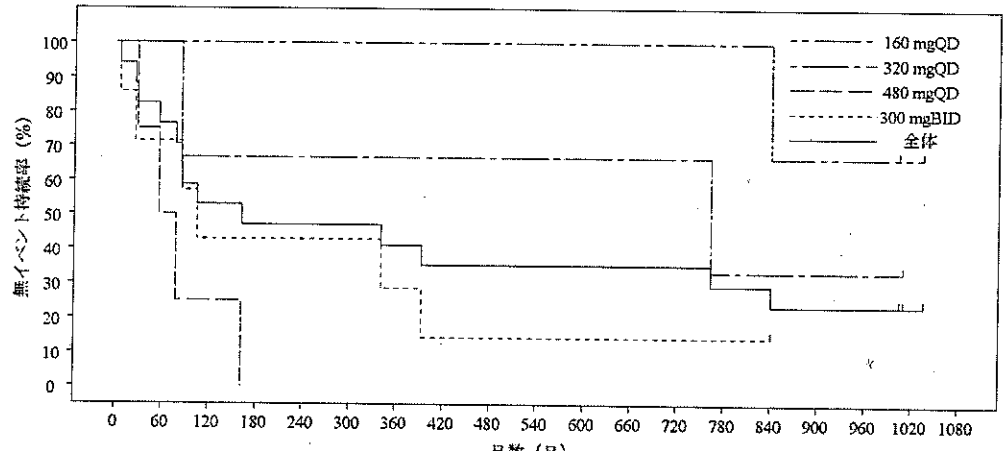
162），300 mg BID 群では 105 日（95%信頼区間：6，393）であり，160 mg QD 群では中央値に達しなかった．

表 2.7.6.3-14　無イベント期間（ONO-4059-01 試験，FAS）

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（%）
イベント数	1 (33.3)	2 (66.7)	4 (100.0)	6 (85.7)	13 (76.5)
PD [a]	1	0	1	1	3
死亡	0	0	0	0	0
投与中止	0	2	3	5	10
打切り数	2 (66.7)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	4 (23.5)
中央値［95%信頼区間］[b]	－[841.0, –]	764.0 [85.0, –]	67.0 [28.0, 162.0]	105.0 [6.0, 393.0]	162.0 [56.0, 841.0]
最小値～最大値 [c]	841.0～1036.0+	85.0～1010.0+	28.0～162.0	6.0～841.0+	6.0～1036.0+

無イベント期間の単位は日数とした．
a）抗腫瘍効果は，B-NHL 患者に対しては Cheson et al（1999），WM 患者に対しては Owen et al（2013），CLL 患者に対しては NCI CLL Working Group Guidelines（2008）に基づき，実施医療機関の医師により評価された．
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した．
c）打切りデータであれば「+」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.5-1］

図 2.7.6.3-4　無イベント期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-01 試験，FAS）



At Risk 数

日数（日）	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960	1020	1080
160 mgQD	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0
320 mgQD	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0
480 mgQD	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 mgBID	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
全体	17	13	9	8	8	8	7	6	6	6	6	6	6	5	5	3	3	1	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.1.5-1］

6) その他の有効性の解析項目

(1) 完全奏効期間

完全奏効が認められた被験者 6 名の完全奏効期間は，打切りとなった被験者（4 名）で，それぞれ 505 日，935 日，645 日，307 日であり，PD と判定された被験者（1 名）では 316 日であった．残りの 1 名は，完全奏効期間 1 日で次治療（移植）実施のために治療期を中止し，打切りとなった．

(2) 奏効に至るまでの期間

TTR を表 2.7.6.3-15 に示した．

奏効が認められた被験者全体 13 名では，TTR の中央値（最小値～最大値）は 27（26～179）日であった．160 mg QD 群の 3 名では 29（27～85）日，320 mg QD 群の 3 名では 27（27～85）日，480 mg QD 群の 3 名では 27（27～78）日，300 mg BID 群の 4 名では 69（26～179）日であった．

表 2.7.6.3-15 奏効に至るまでの期間（ONO-4059-01 試験，FAS）

	160 mg QD	320 mg QD	480 mg QD	300 mg BID	全体
奏効者数	3	3	3	4	13
平均値±標準偏差	47.0±32.9	46.3±33.5	44.0±29.4	85.8±73.8	58.1±47.4
中央値	29.0	27.0	27.0	69.0	27.0
最小値～最大値	27～85	27～85	27～78	26～179	26～179

奏効に至るまでの期間の単位は日数とした．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.1.7-1］

(3) B 症状

ベースラインで B 症状を有していた被験者は，480 mg QD 群の 1 名であり，当該被験者の B 症状は第 1 サイクル 8 日目に完全消失した．

(4) 標的病変の直交する二方向積和

標的病変の直交する二方向積和の評価では，大部分の被験者に標的病変の縮小が認められた．また，治験を継続している被験者では，標的病変が持続的に縮小していることが示された．

(5) IgM

診断名（サブタイプ）が WM の被験者 2 名で，IgM の持続的な減少が認められた．

7) 部分集団の検討

診断名（サブタイプ）別の ORR は，ABC-DLBCL・Non-GCB-DLBCL 患者で 75%（3/4 名），DLBCL 患者で 100%（1/1 名），MCL 患者で 100%（4/4 名），FL 患者で 40%（2/5 名），WM 患者で 100%（2/2 名），CLL 患者で 100%（1/1 名）であった．

診断名（サブタイプ）別の PFS の中央値は，ABC-DLBCL・Non-GCB-DLBCL 患者 4 名で 162 日（95%信頼区間：56，162）であり，MCL 患者 4 名，FL 患者 5 名及び WM 患者 2 名では中央値に達しなかった．DLBCL 患者 1 名の PFS は 341 日であり，CLL 患者 1 名は打切りであった．

診断名（サブタイプ）別の OS の中央値は，ABC-DLBCL・Non-GCB-DLBCL 患者 4 名で 239 日（95%信頼区間：16，－）であり，MCL 患者 4 名，FL 患者 5 名及び WM 患者 2 名では中央値に達しなかった．DLBCL 患者 1 名の OS は 587 日であり，CLL 患者 1 名は打切りであった．

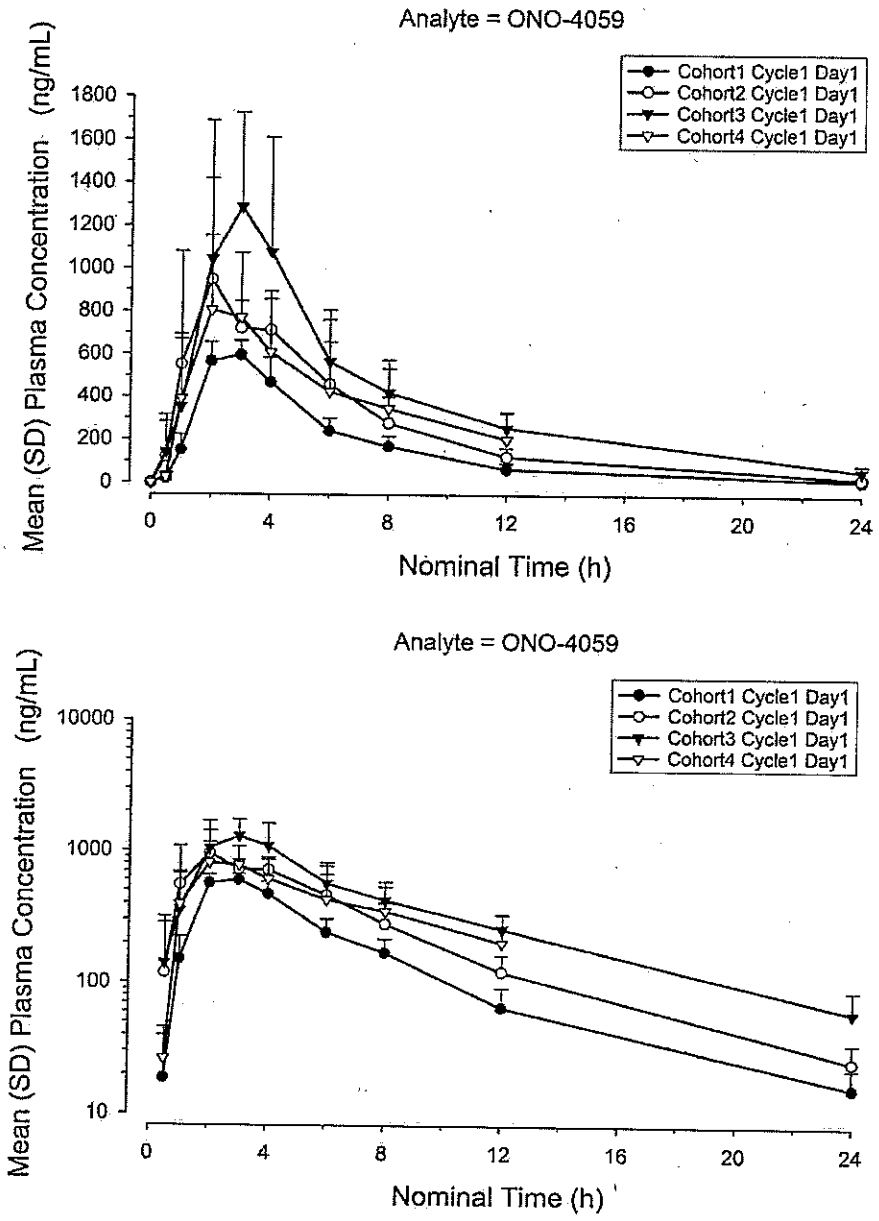
2.7.6.3.4 薬物動態及び薬力学の評価

1) ONO-4059 の薬物動態

(1) 血漿中 ONO-4059 濃度

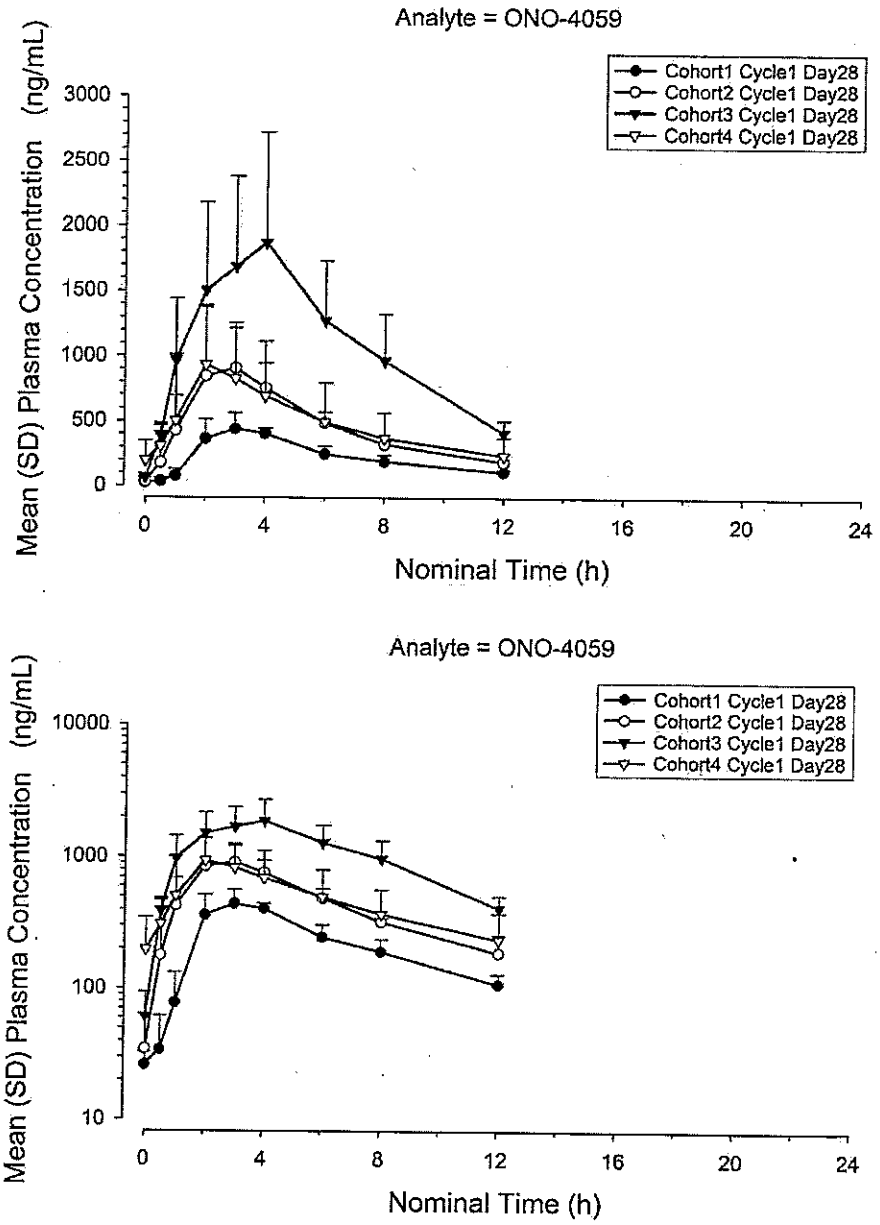
ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目における平均血漿中濃度－時間プロファイルを，それぞれ図 2.7.6.3-5 及び図 2.7.6.3-6 に示した．

図 2.7.6.3-5　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度－時間プロファイル（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）



Mean + SD
Cohort 1（N = 3），Cohort 2（N = 3），Cohort 3（N = 4），Cohort 4（N = 7）
上図：実数軸，下図：対数軸
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD），コホート 4（300 mg BID）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.8.1.1-1］

図 2.7.6.3-6　ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度－時間プロファイル（第 1 サイクル 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）



Mean + SD
Cohort 1（N = 3），Cohort 2（N = 3），Cohort 3（N = 4），Cohort 4（N = 4）
上図：実数軸，下図：対数軸
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD），コホート 4（300 mg BID）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.8.1.1-2］

(2) 血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ

ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目における血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-16 に示した.

表 2.7.6.3-16 ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（第 1 サイクル 1 及び 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）

・Day 1

Mean ± SD	Plasma ONO-4059			
	Cohort1 Cycle1 Day1	Cohort2 Cycle1 Day1	Cohort3 Cycle1 Day1	Cohort4 Cycle1 Day1
N	3	3	4	7
Cmax (ng/mL)	611 ± 62.7	1220 ± 266	1280 ± 440	886 ± 311
Tmax[a] (h)	2.85 (1.92 - 3.03)	2.00 (1.83 - 4.08)	2.93 (2.70 - 3.08)	2.85 (1.83 - 11.7)
AUC12h (ng*h/mL)	2860 ± 480	4960 ± 527	6790 ± 1930	—
AUClast (ng*h/mL)	3290 ± 555	5700 ± 578	8500 ± 1700	4750 ± 1580
AUCinf (ng*h/mL)	3410 ± 545	5890 ± 570	9130 ± 1460	5480 ± 2260[b]
T1/2 (h)	4.96 ± 1.13	4.92 ± 0.745	6.38 ± 2.80	4.37 ± 1.08[c]
[a] Median (Min - Max)				
[b] n=4, Subject b-04†, b-05†, b-10† not included in calculation of summary statistics				
[c] n=5, Subject b-04†, b-05† not included in calculation of summary statistics				

Cohort1～Cohort3 : AUClast = AUC24h
Cohort4 : AUClast = AUC12h

・Day 28

Mean ± SD	Plasma ONO-4059			
	Cohort1 Cycle1 Day28	Cohort2 Cycle1 Day28	Cohort3 Cycle1 Day28	Cohort4 Cycle1 Day28
N	3	3	4	4
Cmax (ng/mL)	484 ± 64.1	971 ± 394	1940 ± 780	961 ± 462
Tmax[a] (h)	3.00 (2.95 - 3.92)	3.00 (1.92 - 4.05)	3.61 (2.20 - 4.07)	2.06 (0.900 - 4.00)
AUClast (ng*h/mL)	2590 ± 179	5370 ± 1140	12100 ± 4400	5510 ± 2790
T1/2 (h)	4.52 ± 1.38	4.47 ± 3.02	3.07 ± 0.486	5.79 ± 2.64
[a] Median (Min - Max)				

AUClast = AUC12h
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD），コホート 4（300 mg BID）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.8.1.2-1］

†新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 反復投与時の薬物動態評価

ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC12h）の累積係数 Robs（投与 28 日目／投与 1 日目）を表 2.7.6.3-17 に示した.

薬物動態パラメータの累積係数 Robs（幾何平均値）は，Cmax が 0.76～1.48，AUC12h が 0.91～1.76 であった.

表 2.7.6.3-17 ONO-4059 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC12h の累積係数（幾何平均値及び 95%信頼区間）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）

	N	Robs（投与 28 日目／投与 1 日目）幾何平均値（95%信頼区間）	
		Cmax	AUC12h
Cohort 1	3	0.79 (0.66 - 0.95)	0.91 (0.68 - 1.22)
Cohort 2	3	0.76 (0.42 - 1.39)	1.07 (0.59 - 1.94)
Cohort 3	4	1.48 (0.85 - 2.57)	1.76 (1.06 - 2.93)
Cohort 4	4	0.90 (0.35 - 2.31)	1.05 (0.50 - 2.19)

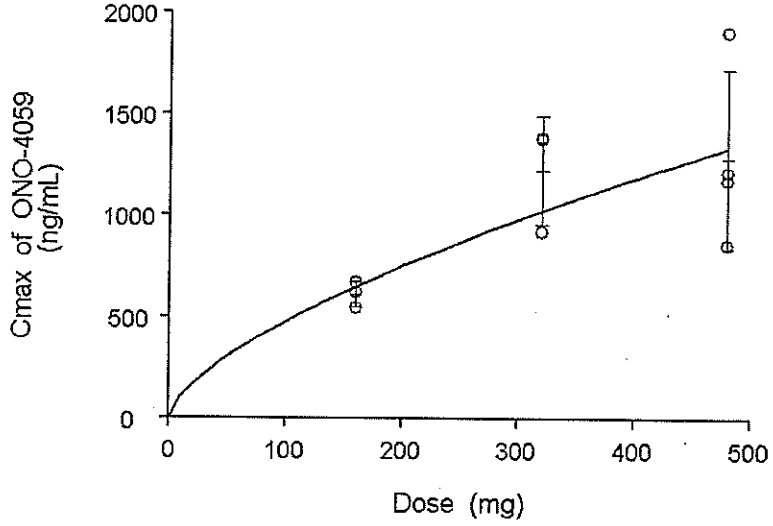
Robs：累積係数
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD），コホート 4（300 mg BID）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.8.1.3-1］

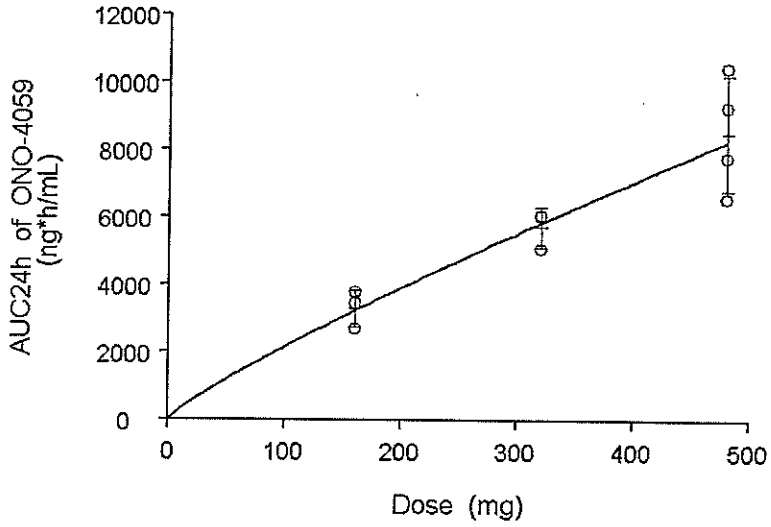
(4) 薬物動態パラメータの用量比例性の評価

ONO-4059 の 160，320 及び 480 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの，第 1 サイクルの 1 及び 28 日目における血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線を図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC）のパワーモデルによる用量比例性の解析の結果を表 2.7.6.3-18 に示した.

第 1 サイクル 1 及び 28 日目における血漿中 ONO-4059 の曝露量（Cmax 及び AUC）と投与量の関係を評価したところ，パワーモデルの回帰係数（β）の 95%信頼区間がいずれも 1 を含んでいたことから，160～480 mg の用量範囲では，血漿中 ONO-4059 の曝露量は概ね ONO-4059 の用量比に応じて増加するものと考えられた.

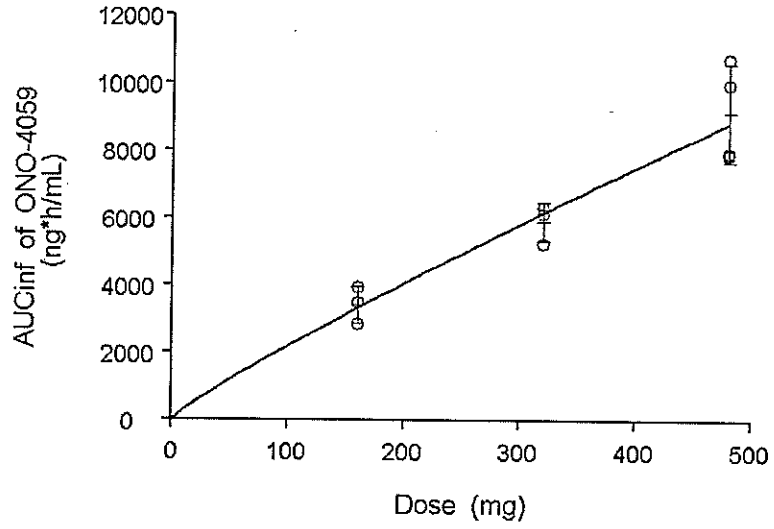
図 2.7.6.3-7　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-4059-01 試験, 薬物動態解析対象集団）





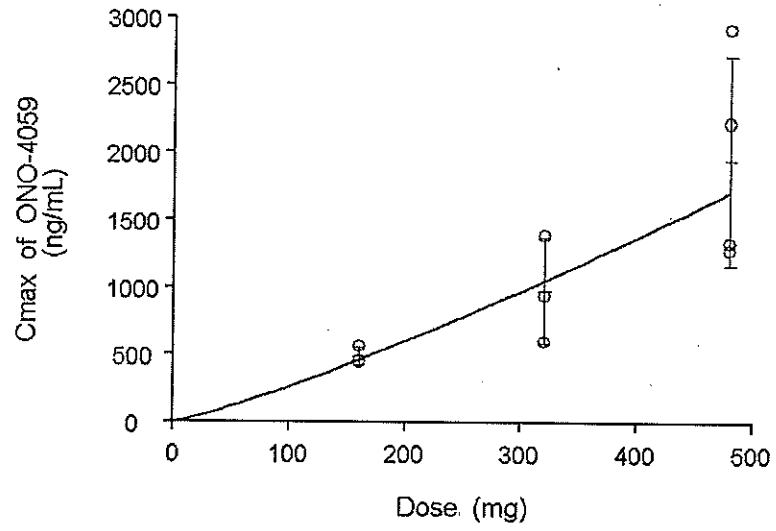
Bars：Mean ± SD
Cohort 1（N = 3），Cohort 2（N = 3），Cohort 3（N = 4）
上図：Cmax，投与量（X）に対する Cmax（Y）の回帰曲線：$Y = 23.2X^{0.656}$
下図：AUC24h，投与量（X）に対する AUC24h（Y）の回帰曲線：$Y = 42.0X^{0.856}$
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD）

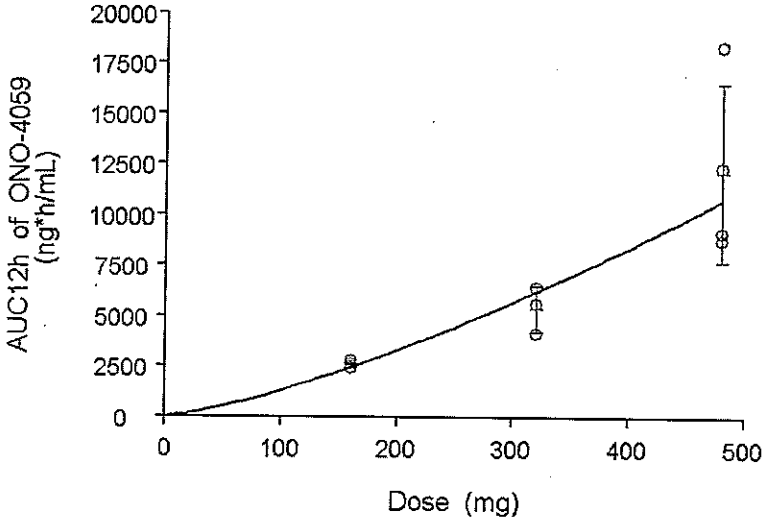
図 2.7.6.3-7　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線（第 1 サイクル 1 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）（続き）



Bars：Mean ± SD
Cohort 1（N = 3），Cohort 2（N = 3），Cohort 3（N = 4）
投与量（X）に対する AUCinf（Y）の回帰曲線：$Y = 36.5X^{0.889}$
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.8.1.4-1］

図 2.7.6.3-8　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC の投与量に対する回帰曲線（第 1 サイクル 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）





Bars：Mean ± SD
Cohort 1（N＝3），Cohort 2（N＝3），Cohort 3（N＝4）
上図：Cmax，投与量（X）に対する Cmax（Y）の回帰曲線：$Y = 1.05X^{1.20}$
下図：AUC12h，投与量（X）に対する AUC12h（Y）の回帰曲線：$Y = 2.61X^{1.35}$
コホート 1（160 mg QD），コホート 2（320 mg QD），コホート 3（480 mg QD）
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）図 11.4.8.1.4-2］

表 2.7.6.3-18　ONO-4059 を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中 ONO-4059 の Cmax 及び AUC のパワーモデルによる用量比例性の解析（第 1 サイクル 1 及び 28 日目）（ONO-4059-01 試験，薬物動態解析対象集団）

Dose	Day	薬物動態パラメータ	α	β
160 mg（Cohort1）～ 480 mg（Cohort3）	1	Cmax	23.2 (1.99 - 269)	0.656 (0.229 - 1.08)
		AUC24h	42.0 (9.48 - 186)	0.856 (0.596 - 1.11)
		AUCinf	36.5 (10.1 - 132)	0.889 (0.665 - 1.11)
	28	Cmax	1.05 (0.0441 – 24.8)	1.20 (0.647 - 1.75)
		AUC12h	2.61 (0.225 – 30.2)	1.35 (0.921 - 1.77)

点推定値（95%信頼区間）

投与量の自然対数変換値[ln(X)]と薬物動態パラメータの自然対数変換値[ln(Y)]について，最小二乗法による直線回帰[$\ln(Y) = \ln(\alpha) + \beta \times \ln(X)$，パワーモデル $Y = \alpha X^{\beta}$]を実施

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 11.4.8.1.4-1］

2)　薬力学の評価

ウェスタンブロットによる解析の結果，一部の被験者では ONO-4059 の投与開始前に BTK リン酸化蛋白質が検出されなかったものの，BTK リン酸化蛋白質が検出された被験者については ONO-4059 の投与開始後に速やかにバンドが消失し，脱リン酸化が確認された．また，診断名（サブタイプ）が CLL の被験者 1 名で，BTK リン酸化蛋白質の持続的な阻害が認められた．

2.7.6.3.5　安全性の結果

1)　用量制限毒性及び最大耐用量

データカットオフ時には，いずれのコホートでも 2 名以上に発現した DLT は認められず，MTD に達しなかった．コホート 4（300 mg BID 群）の 1 名（被験者識別コード：b-07†）に DLT（Grade 3 の肺臓炎）が発現し，当該被験者は本事象のために ONO-4059 を休薬した．肺臓炎は副腎皮質ステロイド薬などの治療により回復した．

2)　有害事象

第 1 サイクル 1 日目の ONO-4059 投与開始後から ONO-4059 の最終投与後 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とした．医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J Version 20.1 による読替えを行い，SOC 及び PT 別に分類した．有害事象の重症度は，NCI-CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した．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

†新薬承認情報提供時に置き換えた

えない」及び「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」と判定されたもの又は不明なものを副作用として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.3-19 に示した．

有害事象は，ONO-4059 が投与された B-NHL 及び CLL 患者 17 名すべての被験者で認められた．副作用は 15/17 名（88.2%）に認められた．Grade 3 以上の有害事象は 8/17 名（47.1%）に認められた．

死亡に至った有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は 7/17 名（41.2%）に認められた．投与中止に至った有害事象は 2/17 名（11.8%），休薬に至った有害事象は 6/17 名（35.3%），減量に至った有害事象は 3/17 名（17.6%）に認められた．

表 2.7.6.3-19 有害事象の要約（ONO-4059-01 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)
死亡	0	0	2 (50.0)	4 (57.1)	6 (35.3)

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

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3-20 に示した．

ONO-4059 が投与された B-NHL 及び CLL 患者 17 名で認められた有害事象のうち，被験者全体で 10%以上に発現した事象は，発疹が 6/17 名（35.3%），嘔吐が 5/17 名（29.4%），貧血，便秘，下痢，悪心，倦怠感，好中球数減少，関節痛及び不眠症が各 3/17 名（17.6%），好中球減少症，発熱，膀胱炎，上咽頭炎，咽頭炎，リンパ球数減少，血小板数減少，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，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，筋肉痛，味覚異常，頭痛及び上気道の炎症が各2/17名（11.8%）であった．各コホートで2名以上に発現した有害事象は，160 mg QD群では倦怠感及び筋肉痛が各2/3名，320 mg QD群では好中球数減少，白血球数減少及び発疹が各2/3名，480 mg QD群では貧血，嘔吐，発疹，低カリウム血症及び低リン酸血症が各2/4名，300 mg BID群では不眠症が3/7名，下痢，悪心，嘔吐及び発熱が各2/7名であった．

b） 副作用

副作用の発現頻度を表2.7.6.3-21に示した．

副作用は15/17名（88.2%）（160 mg QD群2/3名，320 mg QD群3/3名，480 mg QD群4/4名，300 mg BID群6/7名）に認められた．被験者全体で10%以上に発現した副作用は，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%），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．各コホートで2名以上に発現した副作用は，160 mg QD群では倦怠感が2/3名，320 mg QD群では好中球数減少，白血球数減少及び発疹が各2/3名，480 mg QD群では貧血，嘔吐，低リン酸血症及び発疹が各2/4名であった．300 mg BID群では，2名以上に発現した副作用は認められなかった．

c） Grade別の有害事象

Grade 3以上の有害事象の発現頻度を表2.7.6.3-20に，Grade 3以上の副作用の発現頻度を表2.7.6.3-21に示した．

Grade 3以上の有害事象は，8/17名（47.1%）（160 mg QD群1/3名，320 mg QD群2/3名，480 mg QD群2/4名，300 mg BID群3/7名）に認められた．被験者全体で10%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%），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．

Grade 3以上の副作用は，6/17名（35.3%）（160 mg QD群1/3名，320 mg QD群2/3名，480 mg QD群2/4名，300 mg BID群1/7名）に認められた．被験者全体で10%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%），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．

d） 発現時期別の有害事象

被験者全体で16/17名（94.1%）が投与1～168日目に有害事象を発現した．投与1～168日目の期間内では，1～28日目の発現［14/17名（82.4%）］が最も多く，次いで29～56日目の発現［9/14名（64.3%）］，57～84日目の発現［8/14名（57.1%）］であった．また，

15/17 名（88.2%）が，投与 1～168 日目に副作用を発現した．投与 1～168 日目の期間内では，1～28 日目の発現［13/17 名（76.5%）］が最も多く，次いで 29～56 日目及び 57～84 日目の発現［各 7/14 名（50.0%）］であった．

表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
全体	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (100.0)	2 (50.0)	7 (100.0)	3 (42.9)	17 (100.0)	8 (47.1)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (29.4)	4 (23.5)
貧血	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (17.6)	2 (11.8)
発熱性好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)
耳および迷路障害	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
難聴	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
耳出血	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
頭位性回転性めまい	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
眼障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (11.8)	0
眼瞼炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
眼脂	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
胃腸障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0	7 (100.0)	0	13 (76.5)	1 (5.9)
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
上腹部痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
痔瘻	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
虚血性大腸炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
便秘	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
下痢	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (17.6)	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
胃炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
悪心	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (28.6)	0	3 (17.6)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (28.6)	0	5 (29.4)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0

表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 1）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	2 (28.6)	0	6 (35.3)	0
倦怠感	2 (66.7)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	3 (17.6)	0
浮腫	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (11.8)	0
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	8 (47.1)	1 (5.9)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
ウイルス性結膜炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
膀胱炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
眼感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
毛包炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
上咽頭炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
咽頭炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
肛門膿瘍	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
B型肝炎再活性化	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
肋骨骨折	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0

表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 2）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
臨床検査	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (28.6)	0	7 (41.2)	4 (23.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
リンパ球数減少	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
好中球数減少	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (17.6)	3 (17.6)
血小板数減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.8)	0
白血球数減少	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (11.8)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
食欲減退	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (14.3)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
関節痛	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	2 (66.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.8)	0
頚部痛	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 3）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
急性骨髄性白血病	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
皮膚神経内分泌癌	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
神経系障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (28.6)	0	7 (41.2)	0
浮動性めまい	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
頭痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (17.6)	0
不安	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (17.6)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (17.6)	1 (5.9)
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (35.3)	1 (5.9)
咳嗽	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
上気道の炎症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (11.8)	0

表 2.7.6.3-20　有害事象の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 4）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	3 (100.0)	0	3 (75.0)	0	5 (71.4)	0	13 (76.5)	0
皮膚嚢腫	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
湿疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
汗疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
痒疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
発疹	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0	1 (14.3)	0	6 (35.3)	0
皮膚障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 12.3.3.2-1］

表 2.7.6.3-21　副作用の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
全体	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (85.7)	1 (14.3)	15 (88.2)	6 (35.3)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	4 (23.5)	3 (17.6)
貧血	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)
眼障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
眼脂	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
胃腸障害	0	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0	2 (28.6)	0	6 (35.3)	0
便秘	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.8)	0
下痢	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
悪心	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	4 (23.5)	0
倦怠感	2 (66.7)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	3 (17.6)	0
浮腫	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
ウイルス性結膜炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
毛包炎	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
感染	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
B型肝炎再活性化	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0

表 2.7.6.3-21　副作用の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 1）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
臨床検査	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (14.3)	0	6 (35.3)	4 (23.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
好中球数減少	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (17.6)	3 (17.6)
血小板数減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (11.8)	0
白血球数減少	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0	3 (17.6)	1 (5.9)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
食欲減退	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	4 (23.5)	0
関節痛	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (17.6)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
急性骨髄性白血病	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
神経系障害	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (28.6)	0	6 (35.3)	0
浮動性めまい	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	2 (11.8)	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0

表 2.7.6.3-21 副作用の発現頻度（ONO-4059-01 試験，SAF）（続き 2）

SOC PT	160 mg QD N=3		320 mg QD N=3		480 mg QD N=4		300 mg BID N=7		全体 N=17	
	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	≧Grade 3 n (%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (17.6)	1 (5.9)
咳嗽	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
上気道の炎症	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	3 (100.0)	0	3 (75.0)	0	3 (42.9)	0	11 (64.7)	0
湿疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
汗疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0
発疹	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (50.0)	0	1 (14.3)	0	6 (35.3)	0
皮膚障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.9)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.9)	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）表 12.3.3.2-2］

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった．規定された期間外に 6 名の被験者が死亡した（480 mg QD 群の 2 名及び 300 mg BID 群の 4 名）．死因は，300 mg BID 群の 1 名が「移植片対宿主病（GVHD）」，残りの 5 名が「原がん死」であった．

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，7/17 名（41.2%）に 9 件認められた．内訳は，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 件であった．このうち，マロリー・ワイス症候群（480 mg QD 群），B 型肝炎再活性化（160 mg QD 群），急性骨髄性白血病（320 mg QD 群）及び肺臓炎（300 mg BID 群）は，副作用と判断された．重篤な副作用の叙述を［総括報告書 5.3.3.2-2（ONO-4059-01 試験）14.3.3 項］に示した．

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 2/17 名（11.8%）に認められた．内訳は，急性骨髄性白血病及び皮膚神経内分泌癌が各 1 件であった．いずれも重篤な有害事象として報告され，急性骨髄性白血病（320 mg QD 群）は副作用と判断された．

b) 休薬又は減量に至った有害事象

休薬に至った有害事象は 6/17 名（35.3%）に認められた．内訳は，好中球減少症が 3 件，気管支炎，好中球数減少及び白血球数減少が各 2 件，マロリー・ワイス症候群，浮腫，発熱，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，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 件であった．減量に至った有害事象は 3/17 名（17.6%）に認められ，いずれも，当該事象の発現により休薬した後に減量して投与再開となった．内訳は，白血球数減少，好中球数減少，マロリー・ワイス症候群及び肺臓炎が各 1 件であった．

休薬又は減量に至った副作用は，好中球減少症及び B 型肝炎再活性化（160 mg QD 群の同一被験者に発現），白血球数減少及び好中球数減少（320 mg QD 群の同一被験者に発現），発疹及び浮腫（320 mg QD 群の同一被験者に発現），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（480 mg QD 群の同一被験者に発現）並びに肺臓炎（300 mg BID 群）であった．発疹を除き，いずれの事象も薬物治療あり又は処置なしで回復した．

(4) 特定の有害事象

本試験では，出血，血球減少，感染，皮疹及び下痢の各カテゴリーに関連した有害事象を特定の有害事象と定義した．特定の有害事象で最も発現の多かったカテゴリーは，皮疹が9/17 名（52.9%），次いで感染が 8/17 名（47.1%）であった．特定の副作用で最も発現の多かったカテゴリーは，皮疹が 8/17 名（47.1%）であった．

a) 出血

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．耳出血を除き，すべて副作用と判断された．Grade 3 以上の有害事象は国際標準比増加が 1/17 名（5.9%）に認められた．当該事象は，480 mg QD 群に発現し，副作用と判断された．転帰は，いずれも回復であった．

b) 血球減少

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．貧血及び好中球減少症の各 2 名は，副作用と判断された．Grade 3 以上の有害事象は 4/17 名（23.5%）に認められ，内訳は，貧血及び好中球減少症が各 2/17 名（11.8%），発熱性好中球減少症が 1/17 名（5.9%）であった．貧血の 1 名及び好中球減少症の 2 名は，副作用と判断された．転帰は，貧血の 3 名中 1 名，好中球減少症の 2 名中 1 名及び発熱性好中球減少症の 1 名では，いずれも回復であった．

c) 感染

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%），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．膀胱炎の 1 名，ウイルス性結膜炎，毛包炎，感染，B 型肝炎再活性化及び口腔ヘルペスの各 1 名は，副作用と判断された．Grade 3 以上の有害事象は，細菌性肺炎が 1/17 名（5.9%）に認められた．当該事象の治験薬との因果関係は否定された．転帰は，副鼻腔炎を除き，いずれも回復であった．

d） 皮疹

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%），痒疹，皮膚障害及び中毒性皮疹が各 1/17 名（5.9%）であった．痒疹を除き，いずれの事象も副作用と判断された．Grade 3 以上の有害事象は認められなかった．転帰は，発疹の 6 名中 2 名でそれぞれ軽快及び未回復であった以外は，いずれも回復であった．

e） 下痢

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%），虚血性大腸炎が 1/17 名（5.9%）であった．下痢で 2 名が副作用と判断された．Grade 3 以上の有害事象は認められなかった．転帰は，いずれも回復であった．

4） 臨床検査値

治験期間を通して，臨床検査値にベースラインと比較して特記すべき変動は認められなかった．

5） 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

（1） バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数に，治験期間を通して特記すべき変化は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

QT 間隔が 480 ms を超えた被験者が 1 名認められた（第 1 サイクル 1 日目の ONO-4059 の投与 2，3，4 時間後に，それぞれ 485 ms，493 ms，488 ms）．QTcF 及び QTcB が 480 ms を超えた被験者はいなかった．また，QT 間隔，QTcF 及び QTcB がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はいなかった．

（3） Performance Status

ほとんどの被験者の ECOG Performance Status は，ONO-4059 の投与開始後のすべての評価時点で 0～2 であった．

2.7.6.3.6 結論

- 再発又は難治性の B-NHL 及び CLL 患者に対し，ONO-4059 の 480 mg の 1 日 1 回投与及び 300 mg の 1 日 2 回投与までの忍容性が確認された．

- 有害事象はONO-4059が投与された17名すべての被験者で認められた．被験者全体で10%以上に発現した有害事象は，発疹が6/17名（35.3%），嘔吐が5/17名（29.4%），貧血，便秘，下痢，悪心，倦怠感，好中球数減少，関節痛及び不眠症が各3/17名（17.6%），好中球減少症，発熱，膀胱炎，上咽頭炎，咽頭炎，リンパ球数減少，血小板数減少，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，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，筋肉痛，味覚異常，頭痛及び上気道の炎症が各2/17名（11.8%）であった．
- 副作用は15/17名（88.2%）に認められた．被験者全体で10%以上に発現した副作用は，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%），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以上の有害事象は，8/17名（47.1%）に認められた．被験者全体で10%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%），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．
- 投与中止に至った有害事象は2/17名（11.8%），休薬に至った有害事象は6/17名（35.3%），減量に至った有害事象は3/17名（17.6%）に認められた．
- 死亡に至った有害事象は認められなかった．重篤な有害事象は7/17名（41.2%）に9件認められ，内訳は，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件であった．
- 特定の有害事象で最も発現の多かったカテゴリーは，皮疹に関連した有害事象が9/17名（52.9%），次いで感染に関連した有害事象が8/17名（47.1%）であった．特定の副作用で最も発現の多かったカテゴリーは，皮疹に関連した有害事象が8/17名（47.1%）であった．
- B-NHL及びCLL患者17名でのORRは76.5%（完全奏効率35.3%，部分奏効率41.2%），PFSの中央値は841日であり，OSは中央値に達しなかった．奏効が認められた被験者13名でのDORの中央値は813日であった．
- ONO-4059を1日1回で28日間反復経口投与したとき，血漿中ONO-4059の曝露量は，160～480 mgの用量範囲では概ね用量比に応じて増加するものと考えられた．
- ウェスタンブロット解析によりBTKリン酸化蛋白質が検出された被験者では，ONO-4059の投与開始後にバンドが速やかに消失し，脱リン酸化が確認された．また，CLL患者1名において，BTKリン酸化蛋白質の持続的な阻害が認められた．

2.7.6.4 A phase 1 study to evaluate the effect of inhibitors of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3 and inducers of cytochrome P450 3A (CYP3A) on GS-4059 pharmacokinetics（GS-US-401-1765）（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（GS-US-401-1765 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase 1 study to evaluate the effect of inhibitors of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and 1B3 and inducers of cytochrome P450 3A (CYP3A) on GS-4059 pharmacokinetics
治験実施計画書番号	GS-US-401-1765
治験実施医療機関	米国の 1 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の観察終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3 阻害剤であるリファンピン（RIF）単回投与が ONO-4059 の薬物動態に与える影響を評価する. ・ 強力なチトクロム P450（CYP）3A 誘導剤である RIF 反復投与が ONO-4059 の薬物動態に与える影響を評価する. 副次目的： ・ ONO-4059 を単剤又は RIF との併用で投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 探索的目的： ・ ONO-4059 の薬力学を評価する.
試験デザイン	非盲検，クロスオーバー
治験方法	本試験は，健康被験者を対象に RIF を単回投与及び反復投与したときの ONO-4059 の薬物動態に対する影響を評価した非盲検クロスオーバー第 I 相試験である. 投与スケジュール：

Study Day					
1	2-7	8	9	10-16	17
Treatment A	Washout	Treatment B	Washout	Treatment C	Treatment D

	・ 投与 A：ONO-4059（1×100 mg 錠）を絶食下で午前中に単回経口投与 ・ 投与 B：ONO-4059（1×100 mg 錠）と RIF 600 mg（2×300 mg カプセル）を絶食下で午前中に単回併用経口投与 ・ 投与 C：RIF 600 mg（2×300 mg カプセル）を絶食下で午前中に 1 日 1 回，7 日間反復経口投与 ・ 投与 D：ONO-4059（1×100 mg 錠）を絶食下で午前中に単回経口投与 試験デザインの概要を図 2.7.6.4-1 に示した.
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：15 名 解析時：15 名
対象	健康被験者
選択基準	下記の基準のすべてを満たす被験者を選択した： 1. 同意文書及び説明文書の内容を理解し，これに署名することができる被験者．治験手順の開始前に同意が得られていなければならない. 2. スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下の被験者 3. 非喫煙者．ニコチン又はニコチン含有製品の使用は治験薬初回投与の 90 日前に中止していること. 4. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の被験者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（GS-US-401-1765 試験）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	5. スクリーニング時に測定した血清クレアチニン及び実際の体重に基づくクレアチニンクリアランス（CLcr）が 90 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 法を用いる）の被験者 男性：（140－年齢）×［体重（kg）］／（72×［血清クレアチニン（mg/dL）］）＝CLcr（mL/min） 女性：（140－年齢）×［体重（kg）］×0.85／（72×［血清クレアチニン（mg/dL）］）＝CLcr（mL/min） 6. 妊娠する可能性のある女性は，スクリーニング及び実施医療機関への入院時の血清による妊娠検査が陰性でなければならない． 7. 異性間の交際をしている男性被験者及び妊娠する可能性のある女性被験者は，治験実施計画書に規定する避妊法を用いることに同意しなければならない． 8. 男性被験者は，実施医療機関への入院から治験期間中，及び治験薬の最終投与後 90 日以上の間は精子提供を控えること． 9. 治験登録前 56 日以内の献血及び治験登録前 7 日以内の血漿成分献血をしていないこと．実施医療機関への入院から治験期間中，及び治験薬の最終投与後 30 日以上の間は献血を控えること． 10. 病歴，及びバイタルサインを含む身体検査に基づき，治験責任医師が健康と判断していること． 11. スクリーニング時の臨床検査値評価（網状赤血球数，プロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間及び空腹時脂質を含む血液学的検査，生化学的検査，尿検査）が施設基準値の正常範囲内であること（治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された結果を除く）． 12. スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが基準値上限未満であること． 13. 12 誘導心電図（ECG）が正常であること．又は異常が認められても，治験責任医師が治験依頼者との協議の上，臨床的に重要でないと判断していること． 14. 治験のすべての要件を遵守する意思及び能力があること．
除外基準	下記の基準のいずれかに該当する被験者を除外した： 1. 妊娠中又は授乳中の被験者 2. 被験者の処置，評価又は治験実施計画書の遵守に影響すると治験責任医師により判断された，重篤又は活動性の内科的疾患又は精神疾患（うつ病を含む）を有する被験者．臨床的に重要な又は治療を必要とする腎疾患，心疾患，血液疾患，肝疾患，肺疾患（慢性喘息を含む），内分泌疾患（糖尿病を含む），中枢神経疾患，胃腸疾患（潰瘍を含む），血管疾患，代謝疾患（甲状腺障害，副腎疾患），免疫不全疾患，活動性の感染又は悪性腫瘍がこれに含まれる． 3. 治験薬投与前 30 日以内に何らかの試験薬を投与された被験者 4. 被験者の治験手順の遵守又は被験者の安全に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師により判断された，アルコール又は薬物の乱用が認められる被験者 5. スクリーニング又は－1 日目／入院の時点でアルコールを含む薬物乱用検査が陽性の被験者 6. ヒト免疫不全ウイルス-1 抗体検査，B 型肝炎ウイルス表面抗原検査又は C 型肝炎ウイルス抗体検査が陽性の被験者 7. 静脈切開を制限する静脈確保が困難な被験者 8. 治験薬の投与開始（1 日目）前 14 日以内に抗凝固療法又は抗血小板療法（アセチルサリチル酸含有製剤を含む）を用いた被験者 9. 治験薬の投与開始（1 日目）前 28 日以内に，植物性医薬品を含む処方箋医薬品又は over-the-counter（OTC）医薬品を用いた被験者（ビタミン類，イブプロフェン及びホルモン避妊薬を除く）

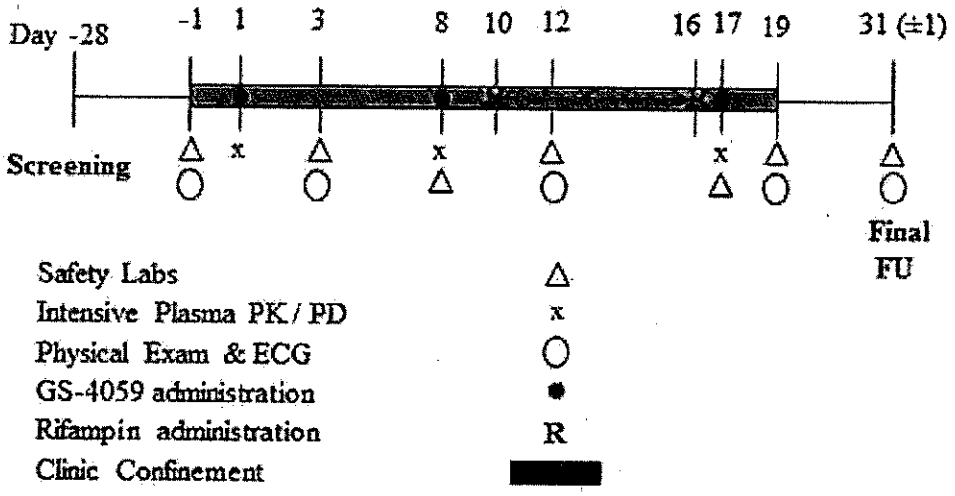
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（GS-US-401-1765 試験）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	10. スクリーニング前 3 カ月以内に全身性ステロイド，免疫抑制療法若しくは化学療法による治療を受けた被験者，又は治験期間中にこれらの薬剤（副腎皮質ステロイド，免疫グロブリン，その他の免疫療法又はサイトカイン療法など）の投与が予期される被験者 11. 重大かつ重篤な皮膚疾患（発疹，食物アレルギー，湿疹，乾癬，蕁麻疹などを含むが，これに限定されない）を有する被験者 12. 重大な薬物感受性又は薬物アレルギー（アナフィラキシー，肝毒性など）を有する被験者 13. 治験薬，その代謝物又は製剤中の添加剤に対する過敏症の既往のある被験者 14. 重大な心疾患（ECG 及び／又は病歴に基づく心筋梗塞の既往，心室頻拍，うっ血性心不全又は左室駆出率 40%未満の拡張型心筋症の既往を含む），又は QT 延長症候群若しくは 1～30 歳の健康な個人の原因不明の死亡の家族歴を有する被験者 15. 心血管疾患，心筋症及び／又は心伝導異常のある又はその既往を有する被験者 16. 失神，動悸又は原因不明のめまいのある被験者 17. 除細動器又はペースメーカーを植え込んでいる被験者 18. ジルベール症候群を含む肝疾患のある被験者 19. 長期（6 週間超）の治療を必要とする重度の消化性潰瘍，胃食道逆流症又はその他の胃酸分泌過多状態を有する被験者 20. 胃吸収を永続的に変更する内科療法又は外科療法（胃又は腸の手術など）を受けた被験者．胆嚢摘出術の既往は除外しない． 21. 治験の要件を遵守できない，又は何らかの理由で治験参加にふさわしくないと治験責任医師が判断した被験者
治験薬 用量，投与方法及び製造番号	投与 A：ONO-4059（1×100 mg 錠）を絶食下で午前中に単回経口投与 投与 B：ONO-4059（1×100 mg 錠）と RIF 600 mg（2×300 mg カプセル）を絶食下で午前中に単回併用経口投与 投与 C：RIF 600 mg（2×300 mg カプセル）を絶食下で午前中に 1 日 1 回，7 日間反復経口投与 投与 D：ONO-4059（1×100 mg 錠）を絶食下で午前中に単回経口投与 ONO-4059 バッチ番号：[redacted]
治験期間	投与期間：10 日間 治験期間：32 日間
併用療法	治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した： ・ 植物性医薬品及び抗血小板薬又は抗凝固薬（アセチルサリチル酸含有製剤を含む）を含むすべての処方箋医薬品及び OTC 医薬品（ビタミン類，イブプロフェン及びホルモン避妊薬を除く）．ただし，ECG 測定に伴う軽微な皮膚刺激の治療のための局所ヒドロコルチゾンクリーム又は AD 軟膏の短期使用は許容した．被験者が禁止薬剤の使用を求めた場合，使用の要求を治験依頼者が検討し，承認された場合には被験者は治験参加を継続できることとした． ・ すべての非合法及び非承認の薬物の使用．処方した医師の監督外での処方箋医薬品の使用を含む．
評価基準	有効性：本試験では有効性の評価は行わなかった． 薬物動態／薬力学：該当する場合，以下の血漿中薬物動態パラメータを各薬剤について算出した：AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，Clast，Tlast，λz，CL/F，T1/2 及び Vz/F．ONO-4059 の薬力学を評価するために，好塩基球活性化試験（BAT）より得られる CD63 発現阻害率，及びブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）占有試験より得られる BTK 占有率を用いて探索的なバイオマーカー解析を行った．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（GS-US-401-1765 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	安全性：安全性は，治験期間中の様々な時点での臨床検査及び定期的な身体検査（バイタルサインを含む）の所見並びに有害事象の記録によって評価した．併用薬の使用は治験期間を通して評価した．
統計的手法	第 I 相用量漸増試験（ONO-4059POE001）より得られた予備的データに基づき ONO-4059 AUCinf の被験者間標準偏差を 0.46 としたとき，片側有意水準を 0.05 とする 2 つの片側検定の範囲が，薬物動態に変化がない場合に 70%～143%の範囲に収まる確率（検出力）が 80%を超えるように評価可能被験者数を 13 名（登録被験者数 15 名）とした． 有効性：本試験では有効性の評価は行わなかった． 薬物動態／薬力学：ONO-4059 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは投与別に一覧表を作成し，記述統計量を用いて要約した．投与を固定効果，被験者をランダム効果とし，混合効果モデルを用いた分散分析を，自然対数変換した ONO-4059 の薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmax）に適用した．ONO-4059 を RIF との併用で投与したときと単剤で投与したとき，及び ONO-4059 を RIF の 7 日間反復投与後に投与したときと単剤で投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータについて，幾何最小二乗平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した． バイオマーカーデータは標準記述統計量を用いて要約した．CD63 発現率，ベースラインの CD63 発現率，CD63 発現阻害率，遊離 BTK，総 BTK 及び補正した遊離 BTK の濃度並びに経時的 BTK 占有率の結果を時点ごと及び投与ごとに示した． 安全性：安全性のデータは被験者ごとに一覧表を作成し，事象／異常の発現頻度又は記述統計量（該当する場合）を用いて投与別に要約した．試験治療下で発現した有害事象は，投与，器官別大分類及び基本語別に要約した．臨床検査値，及び留意すべき臨床検査に関する投与前の値からの変化を，計画された来院時の投与別に要約した．試験治療下で発現した臨床検査値異常の重症度別の発現頻度を投与別に要約した．バイタルサイン及び ECG データについて，被験者ごとに一覧表を作成し，投与別に要約した．

図 2.7.6.4-1　試験デザインの概要（GS-US-401-1765 試験）



Erratum: Day 8 should also have the designation "R".

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Figure 7-1］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した．合計 15 名の被験者が本試験に登録され，14 名が治験薬の投与（投与 A から D まで）及び治験を完了した．1 名が 10 日目の治験薬投与前に同意撤回により治験を中止したため，投与 C（RIF 600 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与）及び投与 D（投与 C 後に ONO-4059 100 mg を単回投与）を受けなかった．

表 2.7.6.4-2 被験者の内訳（GS-US-401-1765 試験）

Subject Disposition	Treatment Sequence A-B-C-D (N = 15) n (%)
Enrolled	15
Number of Subjects Receiving ≥ 1 Dose of Study Drug	
A	15 (100)
B	15 (100)
C	14 (93.3)
D	14 (93.3)
Completed Study Drug	
Yes	14 (93.3)
No	1 (6.7)
Reason for Discontinuing Study Drug	
Subject Decision	1 (6.7)
Completed Study	
Yes	14 (93.3)
No	1 (6.7)
Reason for Discontinuing Study	
Withdrew Consent	1 (6.7)

Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Subject $_{d\text{-}01}$† withdrew consent and discontinued the study on Study Day 10 before receiving Treatments C and D.
Source: Section 15.1, Table 1

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 8-2］

2) 解析対象集団

解析対象集団に含まれる被験者数を表 2.7.6.4-3 に示した．

各解析対象集団は下記のように定義した．

All Enrolled Analysis Set は本試験に登録された被験者の集団とした．

†新薬承認情報提供時に置き換えた

薬物動態解析対象集団は，ONO-4059 を少なくとも 1 回投与され，薬物濃度の測定値が少なくとも 1 回ある被験者の集団とした．

Safety Set（SAF）は，治験薬（ONO-4059 又は RIF）を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした．

探索的な解析を行ったバイオマーカー解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，いずれかの来院時のバイオマーカーの測定値が少なくとも 1 回ある被験者の集団とした．

表 2.7.6.4-3　解析対象集団（GS-US-401-1765 試験）

Analysis Set, n (%)	Treatment Sequence A-B-C-D (N = 15)
Pharmacokinetic	15 (100)
Safety	15 (100)

Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Source: Section 15.1, Table 1

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 8-4］

3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.6.4-4 に示した．被験者全体の年齢の中央値［第一四分位数（Q1），第三四分位数（Q3）］は 33（27，35）歳であり，9 名（60.0%）が男性，9 名（60.0%）が白人であった．5 名（33.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 名（6.7%）がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島先住民であった．5 名（33.3%）がヒスパニック又はラテン系であった．ベースラインの BMI の中央値（Q1，Q3）は 26.0（24.6，28.2），kg/m^2，CLcr の中央値（Q1，Q3）は 116.13（105.05，126.43） mL/min であった．

表 2.7.6.4-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：SAF

Characteristic	Treatment Sequence A-B-C-D (N = 15)
Age (years)	
Mean (StD)	31 (6.2)
Median (Q1, Q3)	33 (27, 35)
Min, Max	18, 41
Sex, n (%)	
Male	9 (60.0)
Female	6 (40.0)
Race, n (%)	
Black or African American	5 (33.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (6.7)
White	9 (60.0)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	5 (33.3)
Not Hispanic or Latino	10 (66.7)
BMI (kg/m^2)	
Mean (StD)	26.0 (2.49)
Median (Q1, Q3)	26.0 (24.6, 28.2)
Min, Max	20.3, 29.4
Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Method) (mL/min)	
Mean (StD)	118.04 (14.305)
Median (Q1, Q3)	116.13 (105.05, 126.43)
Min, Max	99.58, 149.19

Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Body mass index (BMI) = (weight [kg]/ height [m^2])
Source: Section 15.1, Tables 2 and 3

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 8-3］

4）　治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.4-5 に示した．合計 15 名の被験者が投与 A 及び B において ONO-4059 及び RIF のすべての投与を受けた．1 名が投与 C 及び D を受ける前に同意を撤回し，治験を中止した．したがって，14 名が投与 C 及び D において ONO-4059 及び RIF のすべての投与を受けた．

表 2.7.6.4-5　治験薬の投与状況（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：SAF

Treatments	GS-4059 100 mg			RIF 600 mg	
	A (N = 15)	B (N = 15)	D (N = 14[a])	B (N = 15)	C (N = 14[a])
N	15	15	14	15	14
Mean (StD)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)	7 (0.0)
Median (Q1, Q3)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	7 (7, 7)
Minimum, Maximum	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	7, 7

Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
a Subject $_{d\text{-}01}$† withdrew consent and discontinued the study on Study Day 10 before receiving Treatment C and D.
Section 15.1, Table 4

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 11-1］

2.7.6.4.3　有効性の結果

本試験では有効性の評価は行わなかった.

2.7.6.4.4　薬物動態／薬力学の結果

1)　OATP1B1/1B3 阻害剤 RIF 単回投与の ONO-4059 の薬物動態に対する影響

ONO-4059 100 mg を単剤で（投与 A）又は RIF 600 mg 単回投与との併用で（投与 B）単回経口投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータの統計的比較を表 2.7.6.4-6 に示した.

ONO-4059 の Tmax の中央値は，ONO-4059 を単剤投与したときと RIF 単回投与と併用投与したときとで類似していた．ONO-4059 の T1/2 の中央値は，ONO-4059 を RIF 単回投与と併用投与したときにいくぶん短縮したが，全体的な曝露量の減少に至らなかったことから，この T1/2 の軽微な短縮は臨床的な意義はないと考えられた.

RIF の単回投与により，ONO-4059 の Cmax，AUClast 及び AUCinf がわずかに増加した（それぞれ 29.78%，11.23%及び 11.15%）．これらのデータは，ONO-4059 が OATP1B1/1B3 の特異的基質ではないことを示している.

†新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.4-6　健康被験者を対象に ONO-4059 100 mg を単剤で又は RIF 600 mg 単回投与との併用で単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータ（GS-US-401-1765 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	Single-Dose GS-4059 + Single-Dose RIF	Single-Dose GS-4059	GLSM Ratio (%) (90%CI)
	N = 15	N = 15	
C_{max} (ng/mL), Mean (StD)	412.3 (50.1)	323.4 (58.5)	129.78 (111.44, 151.13)
AUC_{last} (h*ng/mL), Mean (StD)	1932.3 (32.5)	1710.6 (26.8)	111.23 (101.47,121.92)
AUC_{inf} (h*ng/mL), Mean (StD)	1950.0 (32.2)	1729.3 (26.8)	111.15 (101.46, 121.77)
T_{max} (h), Median (Q1, Q3)	2.00 (1.50, 2.00)	2.00 (1.50, 3.00)	–
t½ (h), Median (Q1, Q3)	5.43 (5.22, 6.28)	6.76 (6.19, 7.73)	–

Section 15.1, Table 7

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 10-1］

2)　CYP3A 誘導剤 RIF 反復投与の ONO-4059 の薬物動態に対する影響

ONO-4059 100 mg を単剤で（投与 A）又は RIF 600 mg 反復投与後に（投与 D）単回経口投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータの統計的比較を表 2.7.6.4-7 に示した.

ONO-4059 の Tmax の中央値は，ONO-4059 を単剤投与したときと RIF 反復投与後に投与したときとで類似していた．ONO-4059 の T1/2 の中央値も，ONO-4059 を単剤投与したときと RIF 反復投与後に投与したときとで類似していた.

RIF の反復投与により，ONO-4059 の Cmax，AUClast 及び AUCinf が減少し（それぞれ 69.64%，71.55%及び 70.80%），GLSM 比の 90%CI の上限が 70%を下回った．RIF の反復投与に伴って ONO-4059 の T1/2 に変化がみられないことから，観察された薬物相互作用は，肝臓中の CYP3A4 ではなく，消化管中の CYP3A4 及び／又は P-糖蛋白質（P-gp）を介した相互作用と示唆された.

表 2.7.6.4-7　健康被験者を対象に ONO-4059 100 mg を単剤で又は RIF 600 mg 反復投与後に単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータ（GS-US-401-1765 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

PK Parameter	Single-Dose GS-4059 Following Multiple-Dose RIF N = 14[a]	Single-Dose GS-4059 N = 15	GLSM Ratio (%) (90%CI)
C_{max} (ng/mL), Mean (StD)	102.7 (56.2)	323.4 (58.5)	30.36 (25.97, 35.50)
AUC_{last} (h*ng/mL), Mean (StD)	512.8 (37.8)	1710.6 (26.8)	28.45 (25.89, 31.25)
AUC_{inf} (h*ng/mL), Mean (StD)	531.4 (37.3)	1729.3 (26.8)	29.20 (26.59, 32.06)
T_{max} (h), Median (Q1, Q3)	2.50 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 3.00)	–
t½ (h), Median (Q1, Q3)	6.38 (5.23, 7.38)	6.76 (6.19, 7.73)	–

a　Subject d-01† withdrew consent and discontinued the study on Study Day 10 before receiving Treatment C and D.
Section 15.1, Table 7

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 10-2］

3)　薬力学の評価

ONO-4059 の薬力学は CD63 BAT 及び BTK 占有試験を用いて評価した．CD63 陽性好塩基球の発現阻害率の経時的変化を図 2.7.6.4-2 に，補正した遊離 BTK 濃度の経時的変化を図 2.7.6.4-3 に示した．

ONO-4059 による好塩基球活性化阻害率の評価は，測定した 3 日間すべてで類似の傾向を示した．投与開始から阻害率が上昇し，投与後 3～6 時間に最大に達し，投与後 6～24 時間及び 48 時間にかけて漸減した．1 日目と 8 日目の差は小さく，エラーバーは重複していた．RIF の反復投与により 17 日目の ONO-4059 曝露量が減少していた．曝露量の減少に応じて，好塩基球活性化阻害率は 17 日目では 1 日目及び 8 日目と比較して低かった．これらのデータは，ONO-4059 100 mg の単回投与により，BTK 阻害効果の薬力学バイオマーカーである好塩基球活性化が阻害されることを示している．ONO-4059 曝露量が低下している場合（RIF の反復投与後）では好塩基球活性化の阻害が減弱された．

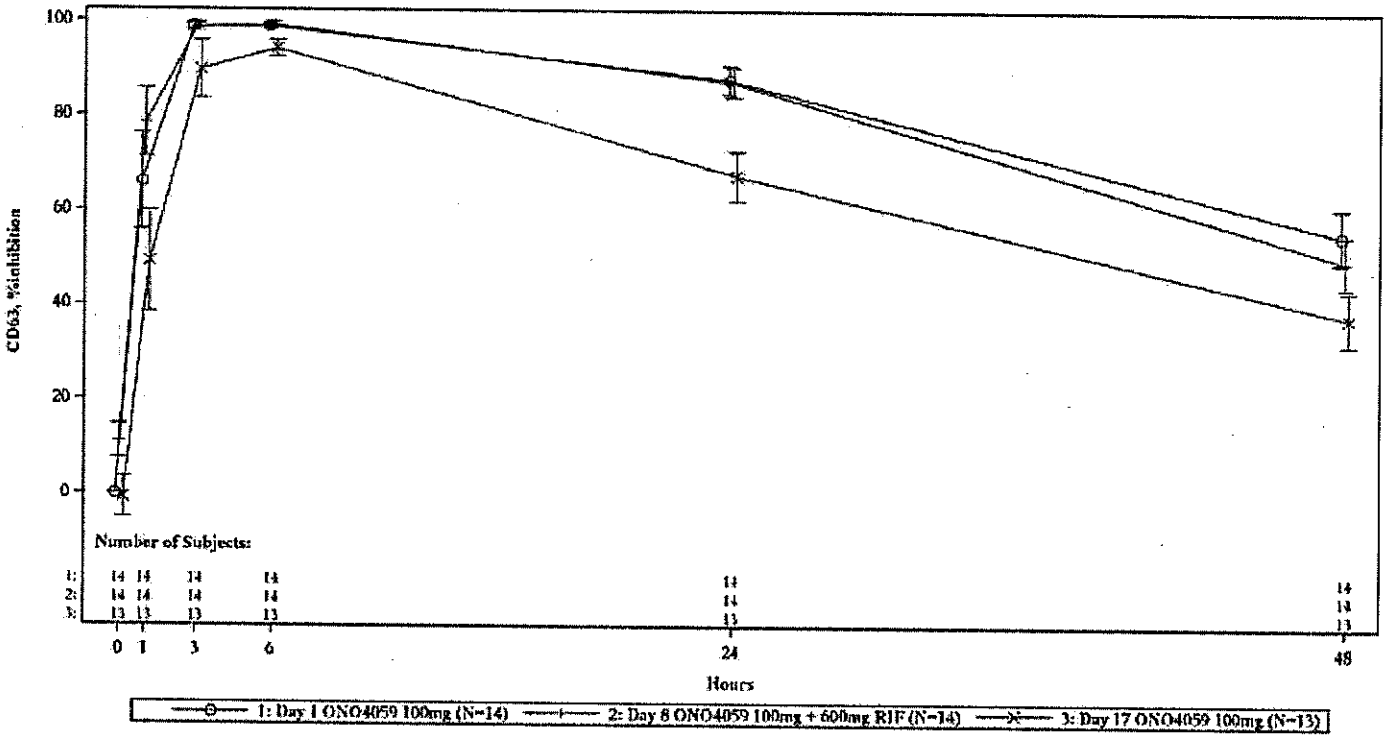
遊離 BTK 及び総 BTK の濃度は 1 日目，8 日目及び 17 日目の複数の時点で評価を行った．データは 8 日目と 17 日目のみが評価可能であった．ONO-4059 による BTK 占有率の経時的推移は 8 日目と 17 日目で類似していた．遊離 BTK は投与後 3～6 時間は検出不能であり，8 日目では投与後 24 時間まで検出不能であった．RIF の反復投与により 17 日目の ONO-4059 曝露量が減少していた．曝露量の減少に応じて，14 名中 4 名で投与後 24 時間に定量下限を上回る濃度の遊離 BTK が検出可能であった．これらのデータは，ONO-4059 100 mg の単回投与により完全に BTK を占有し，投与後 3～24 時間に遊離 BTK が検出できないことを示している．ONO-4059 曝露量が少ない場合（RIF の反復投与後）では阻害持続時間が短く，投与後 24 時間の時点で数名の被験者で遊離 BTK の検出が可能であった．

†新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6 個々の試験のまとめ
チラブルチニブ塩酸塩

ONO-4059 単回投与による 2 つの薬力学バイオマーカーである BTK 占有及び好塩基球活性化阻害は類似した時間経過を示した．両アッセイの最大 BTK 阻害効果は投与後 3～6 時間に達成された．

図 2.7.6.4-2　CD63 陽性好塩基球の発現阻害率の経時的変化（平均値±標準誤差）（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：バイオマーカー解析対象集団

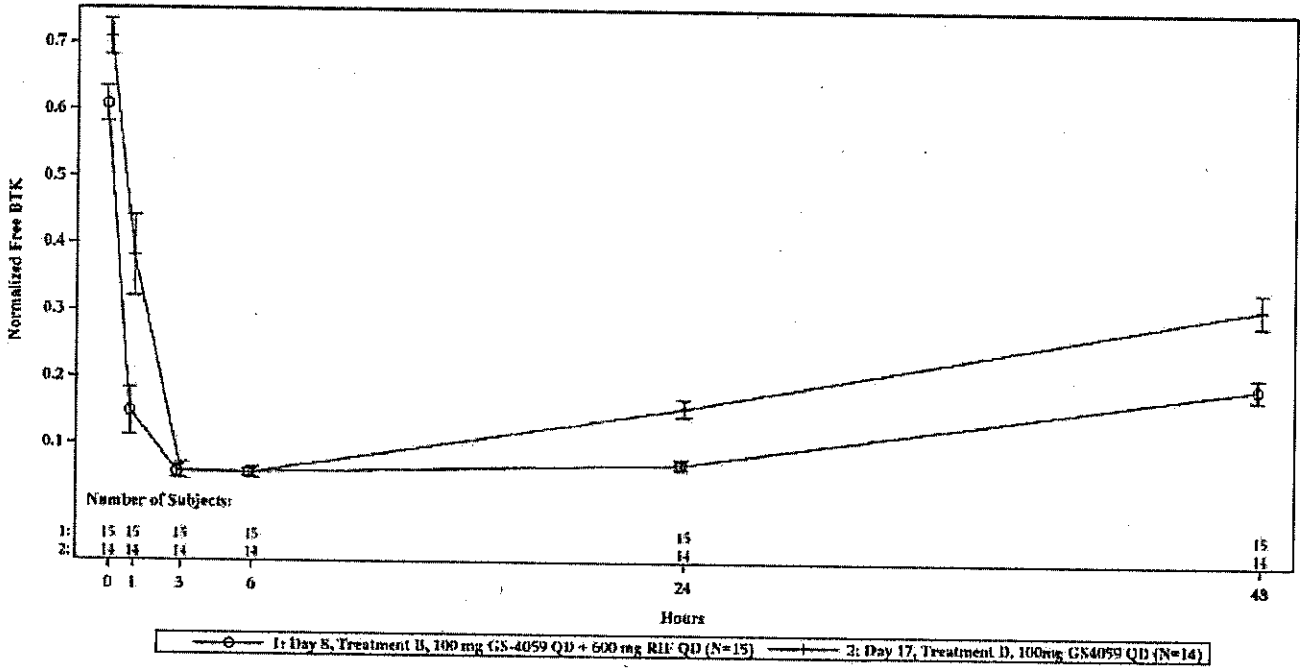


Note: % CD63+ cells @t = % CD63+ (CCR3+) (FceR1) (% CD63+ (CCR3+) (No Stim). if %CD63+ cells @ t < 0 then set it to 0.
Note: CD63+, % baseline @t = 100* (% CD63+ cells @t / % CD63+ cells @baseline)
Note: CD63+, % inhibition @t = 100 (CD63+, % baseline @t
Note: exclusion criterion: 1) % CD63 (CCR3+) (FceR1) < 10% at baseline. 2) Total Basophil cell counts < 100. 3) Out of 30 hr stability window.
Note: Day 1: treatment A (100mg GS-4059 QD).
Note: Day 8: treatment B (100mg GS-4059 QD + 600 mg RIF QD).
Note: Day 17: treatment D (100mg GS-4059 QD)

Source: Appendix 16.1.10, GS-US-401-1765 BDS Report, Figure 1.3.2

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Figure 10-4］

図 2.7.6.4-3　補正した遊離 BTK 濃度の経時的変化（平均値±標準誤差）（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：バイオマーカー解析対象集団



Note: Normalized free BTK @t = Free BTK @t / Total BTK @t
Note: LLOQ=12 ng/mL for both Free BTK and Total BTK. The LOD of Free BTK level = 6.8 ng/mL.
Note: Day 8(Treatment B): 100 mg GS-4059 QD + 600 mg RIF QD . Day 17(Treatment D): 100 mg GS-4059 QD.
Note: Exclusion criterion: 1) Exclude the subject if the baseline Total BTK < LLOQ or Free BTK < LLOQ.
Note: Exclusion criterion: 2) Exclude the post-baseline samples if Total BTK < LLOQ.
Source: Appendix 16.1.10, GS-US-401-1765 BDS Report. Figure 2.4.2

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Figure 10-5］

2.7.6.4.5 安全性の結果

試験治療下で発現した有害事象及び臨床検査値異常を収集した.

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は, ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1 を用いて読み替えた. 日本語への翻訳には, 対応する MedDRA 日本語版（MedDRA ver 18.1J）を使用した.

(1) 有害事象の要約

全体的な有害事象の要約を表 2.7.6.4-8 に示した. 治験期間中に合計 9/15 名（60.0%）の被験者に有害事象が認められた. 有害事象は投与 B（ONO-4059 100 mg 単回投与＋RIF 600 mg 単回投与）及び投与 C（RIF 600 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与）期間中の被験者で比較的発現頻度が高く, それぞれ 6/15 名（40.0%）及び 5/14 名（35.7%）であった. 合計 8/15 名（53.3%）の被験者に, 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた. 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は, 投与 B 期間中の 6/15 名（40.0%）, 投与 C 期間中の 4/14 名（28.6%）及び投与 D（RIF 600 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与後に ONO-4059 100 mg 単回投与）期間中の 1/14 名（7.1%）に認められた. 治験手順との因果関係ありと判断された有害事象, 治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象, Grade 2 以上の有害事象, 重篤な有害事象及び死亡は本試験では認められなかった.

表 2.7.6.4-8　全体的な有害事象の要約（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：SAF

Subjects Experiencing, n (%)	A (N = 15)	B (N = 15)	C (N = 14)	D (N = 14)	Total (N = 15)
Any TEAE	1 (6.7)	6 (40.0)	5 (35.7)	1 (7.1)	9 (60.0)
TEAE Related to Study Drug	0	6 (40.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	8 (53.3)
TEAE Related to Study Procedure	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Premature Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4 TEAE	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent SAE	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent SAE Related to Study Drug	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

A TEAE was any AE occurring on or after the first dose date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug or leading to premature discontinuation of study drug.
Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Source: Section 15.1, Table 9

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 11-2］

(2)　有害事象の分析

有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.4-9 に，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.4-10 に示した．

最も発現頻度が高かった有害事象は着色尿であり，投与 B（ONO-4059 100 mg 単回投与＋RIF 600 mg 単回投与）期間中の 6/15 名（40.0%），投与 C（RIF 600 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与）期間中の 2/14 名（14.3%）に認められ，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された．それ以外の有害事象は食欲減退，腹部不快感，便秘，下痢，変色便，歯肉出血，頭痛，口腔咽頭痛及び傾眠が各 1 名で認められ，投与 C 期間中に最も多く報告された．このうち治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は食欲減退，腹部不快感，下痢，変色便及び頭痛であった．

表 2.7.6.4-9 有害事象の項目別発現頻度（基本語別）（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：SAF

Subjects Experiencing, n (%)	A (N = 15)	B (N = 15)	C (N = 14)	D (N = 14)	Total (N = 15)
Any TEAE	1 (6.7)	6 (40.0)	5 (35.7)	1 (7.1)	9 (60.0)
着色尿	0	6 (40.0)	2 (14.3)	0	7 (46.7)
食欲減退	1 (6.7)	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
腹部不快感	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
便秘	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
下痢	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
変色便	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
歯肉出血	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
頭痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
口腔咽頭痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
傾眠	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)

A TEAE was any AE occurring on or after the first dose date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug or leading to premature discontinuation of study drug.
Adverse events were mapped according to MedDRA 18.1.
Multiple AEs were counted only once per subject in each treatment for each preferred term.
Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Source: Section 15.1, Table 11

事象名：MedDRA ver 18.1J
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 11-3］

表 2.7.6.4-10 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（GS-US-401-1765 試験）
解析対象集団：SAF

Subjects Experiencing, n (%)	A (N = 15)	B (N = 15)	C (N = 14)	D (N = 14)	Total (N = 15)
Any TEAE	0	6 (40.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	8 (53.3)
着色尿	0	6 (40.0)	2 (14.3)	0	7 (46.7)
食欲減退	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
腹部不快感	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
下痢	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
変色便	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
頭痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)

A TEAE was any AE occurring on or after the first dose date up to 30 days after permanent discontinuation of study drug or leading to premature discontinuation of study drug.
Adverse events were mapped according to MedDRA 18.1.
Multiple AEs were counted only once per subject in each treatment for each preferred term.
Treatment A: single-dose GS-4059 100 mg. Treatment B: single-dose GS-4059 100 mg + RIF 600 mg. Treatment C: once daily doses of RIF 600 mg for 7 days. Treatment D: single-dose GS-4059 100 mg after Treatment C without washout.
Source: Section 15.1, Table 14

事象名：MedDRA ver 18.1J
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-1（GS-US-401-1765 試験）Table 11-4］

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に死亡，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった．

3) 臨床検査値

Grade 3 以上の臨床検査値異常を発現した被験者はいなかった．臨床検査値異常は投与 D（RIF 600 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与後に ONO-4059 100 mg 単回投与）期間中に発現頻度が 12/14 名（85.7%）と最も高く，そのうち Grade 1 が 10/14 名（71.4%），Grade 2 が 2/14 名（14.3%）であった．投与 D 期間中に認められた Grade 1 の臨床検査値異常は貧血［5/14 名（35.7%）］，活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び CLcr 増加［それぞれ 4/14 名（28.6%）］並びにコレステロール高値及びクレアチニン増加［それぞれ 1/14 名（7.1%）］であり，Grade 2 の臨床検査値異常は好中球数減少［2/14 名（14.3%）］であった．

4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

投与前のバイタルサインからの平均変化量は全体にわずかであった．治験期間中に臨床的に重要な ECG 異常は報告されなかった．

2.7.6.4.6 結論

- RIF 単回投与と併用投与したときの ONO-4059 曝露量にわずかな増加が観察されたが，臨床的な意義はないと考えられ，したがって OATP1B1/1B3 阻害剤の併用を妨げるものではなかった．
- 強力な CYP3A 誘導剤である RIF の反復投与後では，ONO-4059 の T1/2 は変化しなかったが，ONO-4059 曝露量（Cmax 及び AUC）が減少した．RIF（プレグナン X 受容体作動薬）のような強力な CYP3A4/P-gp 誘導剤と ONO-4059 の併用投与は，長期臨床試験では避けることを検討すべきである．
- ONO-4059 100 mg の単回投与により，好塩基球活性化が阻害されるとともに，投与後 3～24 時間の遊離 BTK は検出不能であった．ONO-4059 による 2 つの薬力学バイオマーカーの変化は類似した時間経過を示し，最大の BTK 阻害効果は投与後 3～6 時間に達成された．RIF 反復投与後に投与したときの ONO-4059 曝露量は減少し，それに伴って好塩基球活性化阻害作用が低下し，BTK 占有持続時間も短縮した．
- ONO-4059 100 mg を単剤で単回投与又は RIF 単回投与と単回併用投与したときの忍容性は良好であった．Grade 2 以上の有害事象，治験薬の投与中止又は治験の中止に至った

2.7.6 個々の試験のまとめ
チラブルチニブ塩酸塩

有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった．最も発現頻度が高かった有害事象は着色尿であった．

2.7.6.5 A phase 1 study of capsule and tablet formulations of ONO/GS-4059 to determine the relative bioavailability, food effect, and interaction with omeprazole in healthy volunteers（GS-US-401-1767）（参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）

項目	内容
治験の標題	A phase 1 study of capsule and tablet formulations of ONO/GS-4059 to determine the relative bioavailability, food effect, and interaction with omeprazole in healthy volunteers
治験実施計画書番号	GS-US-401-1767
治験実施医療機関	米国の 1 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の観察終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （主要評価項目のための最後の被験者の観察終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的 ・ ONO-4059 の 2 種類の錠剤をカプセル剤と比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する. ・ ONO-4059 の薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価する. ・ 代表的なプロトンポンプ阻害剤（PPI）であるオメプラゾールの ONO-4059 の薬物動態に対する影響を評価する. 副次目的 ・ 健康被験者を対象に，ONO-4059 を単剤又はオメプラゾールとの併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 探索的目的 ・ ONO-4059 の薬力学を評価する.
試験デザイン	部分盲検，単回投与，クロスオーバー，複数コホート
治験方法	本試験は，健康被験者を対象に ONO-4059 のカプセル剤及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（コホート 1），食事の影響（コホート 2 及び 4）及びオメプラゾールとの相互作用（コホート 3 及び 5）を評価した，部分盲検，単回投与，クロスオーバー，複数コホート，第 I 相試験である．コホート 4 及び 5 はアダプティブとし，それぞれ該当する前のコホートの利用可能な薬物動態データ及び安全性データの検討に基づいて被験者の登録を決定した. 試験デザインの概要を図 2.7.6.5-1～図 2.7.6.5-3 に示した.
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：最大 88 名 コホート 1（相対的バイオアベイラビリティ）：16 名（目標評価可能被験者数 14 名） コホート 2（食事の影響）：24 名（1 群当たりの目標評価可能被験者数 10 名） コホート 3（オメプラゾールの影響）：24 名（1 群当たりの目標評価可能被験者数 10 名） コホート 4（アダプティブ，食事の影響）：12 名（目標評価可能被験者数 10 名） コホート 5（アダプティブ，オメプラゾールの影響）：12 名（目標評価可能被験者数 10 名） 解析時：合計 76 名を無作為化し，Safety Set（SAF）及び薬物動態解析対象集団に含めた. コホート 1：16 名 コホート 2：24 名 コホート 3：24 名 コホート 4：12 名 なお，コホート 1 及び 3 の薬物動態データ及び安全性データの検討に基づき，

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）（続き 1）

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）（続き）	コホート 5（アダプティブ，オメプラゾールの影響）への被験者の登録はしないこととした.
対象	健康被験者
選択基準	下記の基準のすべてを満たす被験者を選択した： 1. 同意文書及び説明文書の内容を理解し，これに署名することができる被験者．治験手順の開始前に同意が得られていなければならない. 2. スクリーニング時に 18 歳以上 45 歳以下の被験者 3. 非喫煙者．ニコチン又はニコチン含有製品の使用は治験薬初回投与の 90 日前に中止していること. 4. スクリーニング時の体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の被験者 5. スクリーニング時に測定した血清クレアチニン及び実際の体重に基づくクレアチニンクリアランス（CLcr）が 90 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 法を用いる）の被験者 男性：（140－年齢）×［体重（kg）］／（72×［血清クレアチニン（mg/dL）］）＝CLcr（mL/min） 女性：（140－年齢）×［体重（kg）］×0.85／（72×［血清クレアチニン（mg/dL）］）＝CLcr（mL/min） 6. 妊娠する可能性のある女性は，スクリーニング及び実施医療機関への入院時の血清による妊娠検査が陰性でなければならない. 7. 異性間の交際をしている男性被験者及び妊娠する可能性のある女性被験者は，治験実施計画書に規定する避妊法を用いることに同意しなければならない. 8. 男性被験者は，実施医療機関への入院から治験期間中，及び治験薬の最終投与後 90 日以上の間は精子提供を控えること. 9. 治験登録前 56 日以内の献血及び治験登録前 7 日以内の血漿成分献血をしていないこと．実施医療機関への入院から治験期間中，及び治験薬の最終投与後 30 日以上の間は献血を控えること. 10. 病歴，及びバイタルサインを含む身体検査に基づき，治験責任医師が健康と判断していること. 11. スクリーニング時の臨床検査値評価（網状赤血球及び空腹時脂質を含む血液学的検査，生化学的検査，尿検査）が施設基準値の正常範囲内であること（治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された結果を除く）. 12. スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが基準値上限未満であること. 13. 12 誘導心電図（ECG）が正常であること．又は異常が認められても，治験責任医師が治験依頼者との協議の上，臨床的に重要でないと判断していること. 14. 治験のすべての要件を遵守する意思及び能力があること.
除外基準	下記の基準のいずれかに該当する被験者を除外した： 1. 妊娠中又は授乳中の被験者 2. 被験者の処置，評価又は治験実施計画書の遵守に影響すると治験責任医師により判断された，重篤又は活動性の内科的疾患又は精神疾患（うつ病を含む）を有する被験者．臨床的に重要な又は治療を必要とする腎疾患，心疾患，血液疾患，肝疾患，肺疾患（慢性喘息を含む），内分泌疾患（糖尿病を含む），中枢神経疾患，胃腸疾患（潰瘍を含む），血管疾患，代謝疾患（甲状腺障害，副腎疾患），免疫不全疾患，活動性の感染又は悪性腫瘍がこれに含まれる. 3. 治験薬投与前 30 日以内に何らかの試験薬を投与された被験者 4. 被験者の治験手順の遵守又は被験者の安全に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師により判断された，アルコール又は薬物の乱用が認められる被験者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）（続き 2）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>5. スクリーニング又は−2 日目／入院の時点でアルコールを含む薬物乱用検査が陽性の被験者
6. ヒト免疫不全ウイルス-1 抗体検査，B 型肝炎ウイルス表面抗原検査又は C 型肝炎ウイルス抗体検査が陽性の被験者
7. 静脈切開を制限する静脈確保が困難な被験者
8. −2 日目の前 28 日以内に抗凝固療法又は抗血小板療法（アセチルサリチル酸含有製剤を含む）を用いた被験者
9. −2 日目の前 28 日以内に，ビタミン類，アセトアミノフェン，イブプロフェン及びホルモン避妊薬を除く，すべての処方箋医薬品若しくは over-the-counter（OTC）医薬品（胃内 pH に影響を及ぼす制酸剤，ヒスタミン H2 受容体拮抗薬，PPI を含む），又は植物性医薬品を用いた被験者
10. スクリーニング前 3 カ月以内に全身性ステロイド，免疫抑制療法若しくは化学療法による治療を受けた被験者，又は治験期間中にこれらの薬剤（副腎皮質ステロイド，免疫グロブリン，その他の免疫療法又はサイトカイン療法など）の投与が予期される被験者
11. 重大かつ重篤な皮膚疾患（発疹，食物アレルギー，湿疹，乾癬，蕁麻疹などを含むが，これに限定されない）を有する被験者
12. 重大な薬物感受性又は薬物アレルギー（アナフィラキシー，肝毒性など）を有する被験者
13. 治験薬，その代謝物又は製剤中の添加剤に対する過敏症の既往のある被験者
14. 重大な心疾患（ECG 及び／又は病歴に基づく心筋梗塞の既往，心室頻拍，うっ血性心不全又は左室駆出率 40%未満の拡張型心筋症の既往を含む）を有する被験者又は QT 延長症候群の家族歴若しくは 1〜30 歳に健康であるにもかかわらず原因不明で死亡した家族を有する被験者
15. 心血管疾患，心筋症及び／又は心伝導異常のある又はその既往を有する被験者
16. 失神，動悸又は原因不明のめまいのある被験者
17. 除細動器又はペースメーカーを植え込んでいる被験者
18. ジルベール症候群を含む肝疾患のある被験者
19. 長期（6 週間超）の治療を必要とする重度の消化性潰瘍，胃食道逆流症又はその他の胃酸分泌過多状態の既往又は現症を有する被験者
20. 胃吸収を永続的に変更する内科療法又は外科療法（胃又は腸の手術など）を受けた被験者．胆嚢摘出術の既往は除外しない．
21. 治験の要件を遵守できない，又は何らかの理由で治験参加にふさわしくないと治験責任医師が判断した被験者</td></tr>
<tr><td>治験薬
用量，投与方法及び製造番号</td><td>コホート 1：
コホート 1 に登録された被験者を，1 日目に開始する以下の 8 つの投与順序のいずれかに 1:1:1:1:1:1:1:1 の割合で無作為化した．
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>1 日目</th><th>8 日目</th><th>15 日目</th><th>22 日目</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>A</td><td>D</td><td>C</td></tr>
<tr><td>3</td><td>A</td><td>B</td><td>D</td><td>C</td></tr>
<tr><td>4</td><td>B</td><td>A</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>5</td><td>C</td><td>D</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>7</td><td>C</td><td>D</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>8</td><td>D</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
</table>
投与 A：ONO-4059 100 mg（1×100 mg カプセル）を絶食下で単回経口投与
投与 B：ONO-4059 100 mg に合わせたプラセボ（以下プラセボ）（1×カプセル）を絶食下で単回経口投与
投与 C：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 低薬物含有（ONO-4059 を ■%w/w 含有）（カプセル形）錠］を絶食下で単回経口投与
投与 D：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 高薬物含有（ONO-4059 を ■%w/w 含有）（円形）錠］を絶食下で単回経口投与</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）（続き 3）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬
用量，投与方法及び製造番号（続き）</td><td>
コホート 2：
コホート 2 に登録された被験者を 2 つのグループ（A 又は B）のいずれかに割り付け，各グループ内で，1 日目に開始する以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1:1 の割合で無作為化した．
<table>
<tr><th>グループ
投与順序</th><th>1 日目</th><th>8 日目</th></tr>
<tr><td>グループ A</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1A</td><td>E</td><td>F</td></tr>
<tr><td>2A</td><td>F</td><td>E</td></tr>
<tr><td>グループ B</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1B</td><td>G</td><td>H</td></tr>
<tr><td>2B</td><td>H</td><td>G</td></tr>
</table>
投与 E：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 低薬物含有（カプセル形）錠］を絶食下で単回経口投与
投与 F：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 低薬物含有（カプセル形）錠］を食後（高脂肪食）に単回経口投与
投与 G：ONO-4059 75 mg（3×25 mg カプセル）を絶食下で単回経口投与
投与 H：ONO-4059 75 mg（3×25 mg カプセル）を食後（高脂肪食）に単回経口投与

コホート 3：
コホート 3 に登録された被験者を，1 日目に開始する以下の 2 つのグループ／投与順序のいずれかに 1:1 の割合で無作為化した．
<table>
<tr><th>グループ</th><th>1 日目</th><th>4～7 日目</th><th>8 日目</th></tr>
<tr><td>グループ A</td><td>I</td><td>J</td><td>K</td></tr>
<tr><td>グループ B</td><td>L</td><td>M</td><td>N</td></tr>
</table>
投与 I：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 低薬物含有（カプセル形）錠］を絶食下で単回経口投与
投与 J：オメプラゾール 20 mg（1×20 mg カプセル）を絶食下で 1 日 1 回 4 日間経口投与
投与 K：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 低薬物含有（カプセル形）錠］とオメプラゾール 20 mg（1×20 mg カプセル）を絶食下で単回併用経口投与
投与 L：ONO-4059 75 mg（3×25 mg カプセル）を絶食下で単回経口投与
投与 M：オメプラゾール 20 mg（1×20 mg カプセル）を絶食下で 1 日 1 回 4 日間経口投与
投与 N：ONO-4059 75 mg（3×25 mg カプセル）とオメプラゾール 20 mg（1×20 mg カプセル）を絶食下で単回併用経口投与

コホート 4：
アダプティブな本コホートへの被験者の登録は，コホート 1 及び 2 の利用可能な薬物動態データ及び安全性データの検討に基づいて行った．コホート 4 に登録された被験者を，1 日目に開始する以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1:1 の割合で無作為化した．
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>1 日目</th><th>8 日目</th></tr>
<tr><td>1</td><td>O</td><td>P</td></tr>
<tr><td>2</td><td>P</td><td>O</td></tr>
</table>
投与 O：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 高薬物含有（円形）錠］を絶食下で単回経口投与
投与 P：ONO-4059 100 mg［1×100 mg 高薬物含有（円形）錠］を食後（高脂肪食）に単回経口投与
</td></tr>
</table>

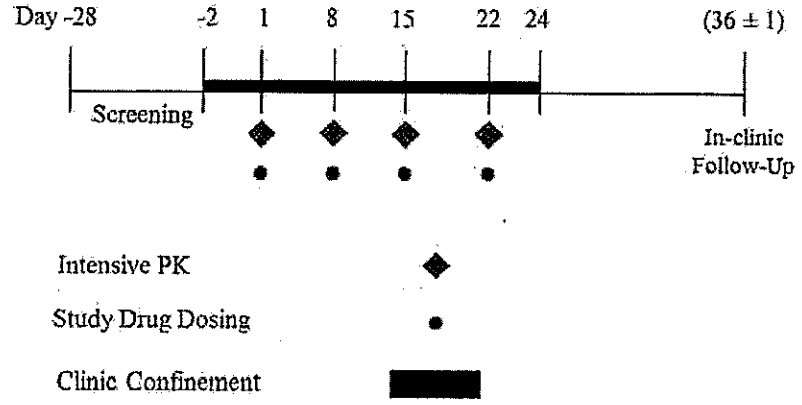
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）（続き 4）

項目	内容
治験薬 用量，投与方法及び製造番号（続き）	バッチ番号： ONO-4059 100 mg 低薬物含有（カプセル形）錠：[redacted] ONO-4059 100 mg 高薬物含有（円形）錠：[redacted] ONO-4059 100 mg カプセル：[redacted] ONO-4059 25 mg カプセル：[redacted] プラセボカプセル：[redacted] オメプラゾール 20 mg カプセル：[redacted]
治験期間	コホート 1：投与期間 4 日間，全治験期間 38 日間 コホート 2：投与期間 2 日間，全治験期間 24 日間 コホート 3：投与期間 6 日間，全治験期間 24 日間 コホート 4：投与期間 2 日間，全治験期間 24 日間
併用療法	治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した： ・ ビタミン類，アセトアミノフェン，イブプロフェン及びホルモン避妊薬を除く，すべての処方箋医薬品及び OTC 医薬品（胃内 pH に影響を及ぼす制酸剤，ヒスタミン H2 受容体拮抗薬，PPI を含む），植物性医薬品並びに抗血小板薬又は抗凝固薬（アセチルサリチル酸含有製剤を含む）．ただし，ECG 測定に伴う軽微な皮膚刺激の治療のための局所ヒドロコルチゾンクリーム又は AD 軟膏の短期使用は認めた．被験者が禁止薬剤の使用を求めた場合，使用の可否を治験依頼者が検討し，承認された場合には被験者は治験参加を継続できることとした． ・ すべての非合法及び非承認の薬物の使用．処方した医師の監督外での処方箋医薬品の使用を含む．
評価基準	評価項目 有効性：本試験では有効性の評価は行わなかった． 薬物動態：血漿中 ONO-4059 濃度を測定するために血液検体を採取した．以下の血漿中薬物動態パラメータを各薬剤について算出した：AUCinf，AUClast，Cmax；Tmax 及び T1/2 安全性：安全性は，臨床検査，定期的な身体検査，バイタルサインの測定，ECG，並びに有害事象及び併用薬のモニタリングによって評価した． 薬力学：ONO-4059 の探索的な薬力学バイオマーカーを測定するために血液検体を採取した．なお，これらの検体の探索的分析は実施しなかった．
統計的手法	有効性：本試験では有効性の評価は行わなかった． 薬物動態：ONO-4059 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを各コホートの投与ごとに示し，記述統計量を用いて要約した． コホート 1 については，試験製剤と標準製剤での ONO-4059 の相対的バイオアベイラビリティを評価するために，投与，投与順序及び投与期を固定効果，被験者をランダム効果とし，クロスオーバーデザインに適切な線形混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）分散分析（ANOVA）を，自然対数変換した各検体の薬物動態パラメータに適用した．試験製剤及び標準製剤を投与したときの ONO-4059 の主要な薬物動態パラメータについて，幾何最小二乗平均（GLSM）比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した． コホート 2 については，ONO-4059 に対する食事の影響を，自然対数変換した薬物動態パラメータをグループ（A 又は B）内の食後及び絶食下で比較することによって評価した．パラメトリック（正規理論）混合効果 ANOVA モデルを自然対数変換した薬物動態パラメータに適用した．混合効果モデルには固定効果としての投与，投与順序及び投与期並びにランダム効果としての被験者を含めた．食後及び絶食下で投与したときの ONO-4059 の主要な薬物動態パラメータについて，GLSM 比の両側 90%CI を線形混合効果モデルを用いて算出した．コホート 4 についても同様の解析を行った． コホート 3 については，グループ（A 又は B）内での ONO-4059 の薬物動態に対するオメプラゾールの影響を評価するために，ONO-4059 のオメプラゾールとの併用投与と単剤投与を比較した．固定順序デザインに適切な線形混合効果モデルを用いたパラメトリック（正規理論）ANOVA を自然対数変換した各検

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（GS-US-401-1767 試験）（続き 5）

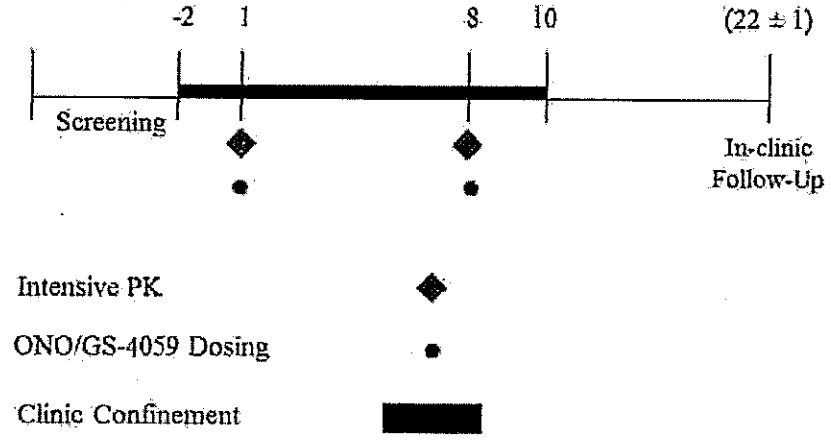
項目	内容
統計的手法（続き）	体の薬物動態パラメータに適用した．オメプラゾールと併用投与したときと単剤投与したときの ONO-4059 の主要な薬物動態パラメータについて，GLSM 比の両側 90%CI を算出した． 安全性：有害事象のデータは被験者ごとに一覧表を作成し，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1 を用いて投与，器官別大分類及び基本語別に要約した．臨床検査値について，被験者ごとの一覧表を作成した．留意すべき臨床検査について，臨床検査値及び投与前の値からの変化を計画された来院時の投与ごとに記述統計量を用いて要約した．試験治療下で発現した臨床検査値異常の発現頻度を投与別に要約した．バイタルサイン及び ECG データについて，被験者ごとに一覧表を作成し，投与別に要約した．併用薬の使用については被験者ごとに一覧表を作成した．

図 2.7.6.5-1　試験デザインの概要（コホート 1）（GS-US-401-1767 試験）



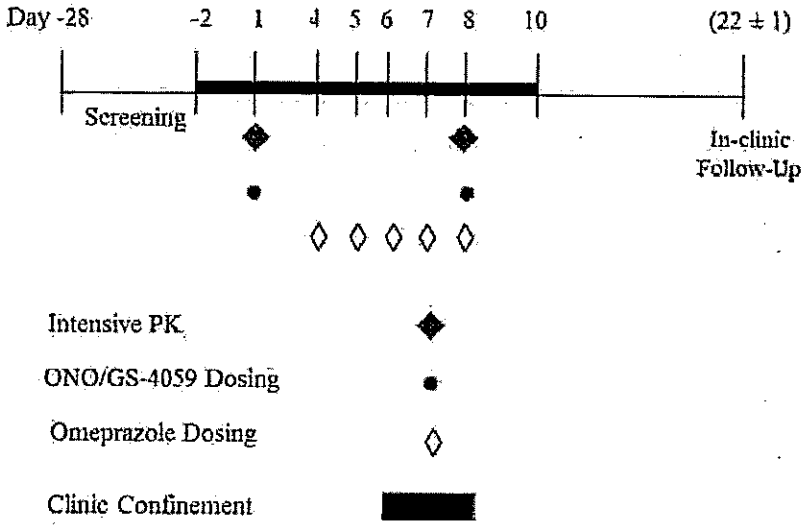
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Figure 7-1］

図 2.7.6.5-2　試験デザインの概要（コホート 2 及び 4）（GS-US-401-1767 試験）



出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Figure 7-2］

図 2.7.6.5-3　試験デザインの概要（コホート 3）（GS-US-401-1767 試験）



出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Figure 7-3］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した．合計 76 名の被験者が本試験に登録された．その内訳はコホート 1 が 16 名，コホート 2 及び 3 がそれぞれ 24 名，コホート 4 が 12 名であった．76 名全員が治験薬の投与及び治験を終了した．

各解析対象集団は下記のように定義した．

All Enrolled Analysis Set は本試験に登録された被験者の集団とした．

SAF は，無作為化され治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした．SAF の被験者は，投与ごとに解析した．

薬物動態解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，評価可能な薬物濃度の測定値が少なくとも 1 回ある被験者の集団とした．

表 2.7.6.5-2 被験者の内訳（GS-US-401-1767 試験）
解析対象集団：SAF

	Cohort 1 (N = 16)	Cohort 2 (N = 24)	Cohort 3 (N = 24)	Cohort 4 (N = 12)	Overall (N = 76)
Enrolled Analysis Set	16	24	24	12	76
Safety Analysis Set	16	24	24	12	76
GS-4059 PK Analysis Set	16 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	12 (100.0)	76 (100.0)
Completed Study Drug					
Yes	16 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	12 (100.0)	76 (100.0)
No	0	0	0	0	0
Completed Study					
Yes	16 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	12 (100.0)	76 (100.0)
No	0	0	0	0	0

Source: Section 15.1, Table 1.1

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 8-2］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.6.5-3 に示した．被験者全体の年齢の中央値は 35 歳（範囲：18～45 歳）であった．被験者の 55.3%が男性であった．被験者の大部分（86.8%）は白人であり，11.8%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1.3%が「その他」であった．被験者の大部分（97.4%）はヒスパニック又はラテン系であった．ベースライン時の BMI の中央値（第一四分位数，第三四分位数）は 26.2（23.8，28.6）kg/m^2 であり，推算糸球体ろ過量の中央値（第一四分位数，第三四分位数）は 124.8（112.1，137.6）mL/min であった．

表 2.7.6.5-3　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1767 試験）
解析対象集団：SAF

	Cohort 1 (N = 16)	Cohort 2 (N = 24)	Cohort 3 (N = 24)	Cohort 4 (N = 12)	Overall (N = 76)
Age at Day -2 (Years)					
N	16	24	24	12	76
Mean (SD)	36 (7.5)	36 (6.8)	35 (7.5)	33 (7.1)	35 (7.2)
Median	35	35	37	33	35
Q1, Q3	33, 43	31, 42	31, 41	25, 40	31, 41
Min, Max	20, 44	21, 45	18, 45	23, 41	18, 45
Sex					
Male	8 (50.0)	14 (58.3)	14 (58.3)	6 (50.0)	42 (55.3)
Female	8 (50.0)	10 (41.7)	10 (41.7)	6 (50.0)	34 (44.7)
Race					
Black or African American	4 (25.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (25.0)	9 (11.8)
White	12 (75.0)	23 (95.8)	22 (91.7)	9 (75.0)	66 (86.8)
Other	—	—	1 (4.2)	—	1 (1.3)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	15 (93.8)	24 (100.0)	24 (100.0)	11 (91.7)	74 (97.4)
Not Hispanic or Latino	1 (6.3)	0	0	1 (8.3)	2 (2.6)

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 8-3］

表 2.7.6.5-3　人口統計学的変数及びベースラインの特性（GS-US-401-1767 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

	Cohort 1 (N = 16)	Cohort 2 (N = 24)	Cohort 3 (N = 24)	Cohort 4 (N = 12)	Overall (N = 76)
Weight (kg)					
N	16	24	24	12	76
Mean (SD)	73.9 (11.34)	73.9 (12.39)	73.6 (11.60)	76.5 (11.52)	74.2 (11.60)
Median	71.7	73.8	74.1	75.0	73.8
Q1, Q3	67.8, 81.1	64.4, 86.5	64.1, 83.0	68.3, 86.0	64.9, 85.5
Min, Max	55.3, 93.9	52.7, 92.3	50.8, 94.8	56.1, 93.6	50.8, 94.8
Height (cm)					
N	16	24	24	12	76
Mean (SD)	166.7 (8.11)	167.4 (9.48)	168.2 (7.65)	172.3 (8.65)	168.3 (8.55)
Median	165.5	168.8	167.8	174.8	168.5
Q1, Q3	160.0,173.8	158.0, 175.3	162.3, 174.5	165.0, 178.8	160.5, 175.5
Min, Max	153.5, 180.0	154.0, 184.0	153.0, 180.5	157.5, 186.0	153.0, 186.0
Body Mass Index (kg/m^2)					
N	16	24	24	12	76
Mean (SD)	26.4 (2.21)	26.2 (2.68)	25.9 (2.66)	25.7 (3.39)	26.1 (2.67)
Median	26.4	26.5	25.8	24.9	26.2
Q1, Q3	24.7, 28.4	24.1, 28.6	23.8, 28.2	22.9, 29.2	23.8, 28.6
Min, Max	22.6, 29.6	21.1, 29.8	20.5, 29.8	21.5, 30.1	20.5, 30.1
eGFR by Cockcroft-Gault (mL/min)					
N	16	24	24	12	76
Mean (SD)	120.4 (17.59)	129.0 (18.55)	126.1 (21.64)	128.8 (28.84)	126.2 (21.06)
Median	121.6	125.4	125.7	122.3	124.8
Q1, Q3	109.1, 132.4	116.6, 140.0	112.3, 137.1	112.9, 142.7	112.1, 137.6
Min, Max	87.7, 148.7	92.1, 164.3	92.5, 173.5	93.0, 198.0	87.7, 198.0

eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: Section 15.1, Table 2.1

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 8-3］

3)　治験薬の投与状況

すべての被験者に，治験実施計画書に規定された用量の治験薬すべてが投与された．

2.7.6.5.3　有効性の結果

本試験では有効性の評価は行わなかった．

2.7.6.5.4 薬物動態の結果

1) ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠及び高薬物含有錠と ONO-4059 100 mg カプセルの相対的バイオアベイラビリティ（コホート 1）

ONO-4059 を 1×100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠（試験製剤）又は 1×100 mg カプセル（標準製剤）として絶食下で単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-4 に示した．各比較における GLSM 比がほぼ 100%であることが示すように，ONO-4059 を 100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠として，又は 100 mg カプセルとして投与したときの ONO-4059 の薬物動態（AUCinf，AUClast 及び Cmax）に差異は認められなかった．これらの結果が示すように，試験製剤である錠剤と標準製剤であるカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは類似していた．

表 2.7.6.5-4 1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠（試験製剤）又は 1×ONO-4059 100 mg カプセル（標準製剤）を投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 1）（GS-US-401-1767 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

GS-4059 PK Parameters	Mean (% CV)		% GLSM Ratio (90% CI)
	Test	Reference	
	GS-4059 100-mg Low Drug Load Tablet (Fasted State) (N = 16)	GS-4059 100-mg Capsule (Fasted State) (N = 16)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1470.0 (33.3)	1468.1 (32.3)	100.05 (96.25, 104.00)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1447.6 (33.6)	1446.1 (32.8)	99.99 (96.28, 103.83)
C_{max} (ng/mL)	239.6 (39.7)	239.7 (39.7)	101.33 (93.19, 110.17)
T_{max} (h)[a]	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.50, 3.50)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.98 (5.94, 8.05)	6.96 (6.23, 7.63)	
	GS-4059 100-mg High Drug Load Tablet (Fasted State) (N = 16)	GS-4059 100-mg Capsule (Fasted State) (N = 16)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1503.6 (31.3)	1468.1 (32.3)	102.87 (98.97, 106.93)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1477.5 (31.6)	1446.1 (32.8)	102.69 (98.89, 106.64)
C_{max} (ng/mL)	214.1 (33.4)	239.7 (39.7)	91.90 (84.52, 99.92)
T_{max} (h)[a]	2.50 (2.00, 3.00)	3.00 (2.50, 3.50)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	7.12 (6.19, 8.37)	6.96 (6.23, 7.63)	

GLSM: geometric least squares mean
a median (Q1, Q3)
Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]
Document Source: Table 5.5. v9.2. [redacted]20[redacted]:15:11

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 10-1］

2)　ONO-4059 の薬物動態に対する食事の影響（コホート 2 及び 4）

ONO-4059 100 mg を 1×100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠として，又は ONO-4059 75 mg を 3×25 mg カプセルとして，食後（高脂肪食）又は絶食下で単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 に示した．ONO-4059 の食後（高脂肪食）投与では，製剤にかかわらず（100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠，又は 25 mg カプセル），ONO-4059 の Tmax の中央値はわずかに遅延した．この Tmax の遅延は臨床的な意義はないと判断された．100 mg 低薬物含有錠又は 100 mg 高薬物含有錠を高脂肪食と共に投与したときの ONO-4059 の Cmax は絶食下で投与したときと比較してわずかに増加し（低薬物含有錠及び高薬物含有錠でそれぞれ約 19%及び 38%の増加），AUCinf はごくわずかに増加した（それぞれ約 13%及び約 11%の増加）．25 mg カプセルを高脂肪食と共に投与したとき，絶食下で投与したときと比較して Cmax 及び AUCinf はわずかに減少した（それぞれ約 37%及び約 11%の減少）．他試験（ONO-4059POE001 試験）において，B 細胞悪性腫瘍の患者を対象に広い範囲の ONO-4059 用量／曝露量が良好な忍容性を示していることから，ONO-4059 の薬物動態に対する食事の影響は臨床的な意義はないと判断された．したがって，ONO-4059 は食事に関係なく投与できると考えられる．

表 2.7.6.5-5　1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠若しくは高薬物含有錠又は 3×ONO-4059 25 mg カプセルを食後又は絶食下で投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 2 及び 4）（GS-US-401-1767 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	Mean (% CV)		
	Test	Reference	
GS-4059 PK Parameters	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg Low Drug Load Tablet) (High-Fat Meal) (N = 12)	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg Low Drug Load Tablet) (Fasted State) (N = 12)	% GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1748.9 (20.6)	1558.8 (21.9)	112.79 (107.34, 118.51)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1734.0 (20.9)	1541.6 (22.1)	113.10 (107.76, 118.70)
C_{max} (ng/mL)	299.8 (22.9)	260.4 (36.7)	119.22 (102.18, 139.09)
T_{max} (h)[a]	3.00 (2.50, 4.00)	1.50 (1.50, 2.00)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.23 (5.35, 7.08)	7.04 (5.51, 7.73)	
	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg High Drug Load Tablet) (High-Fat Meal) (N = 12)	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg High Drug Load Tablet) (Fasted State) (N = 12)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1603.1 (21.5)	1445.4 (22.6)	111.19 (101.88, 121.36)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1586.7 (21.6)	1428.2 (22.8)	111.44 (101.98, 121.78)
C_{max} (ng/mL)	278.7 (26.4)	202.4 (24.6)	138.00 (117.72, 161.77)
T_{max} (h)[a]	4.00 (2.50, 4.00)	2.50 (1.75, 3.50)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.60 (5.75, 7.28)	7.34 (6.03, 8.69)	
	GS-4059 75 mg (3 × 25-mg Capsules) (High-Fat Meal) (N = 12)	GS-4059 75 mg (3 × 25-mg Capsules) (Fasted State) (N = 12)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1454.7 (35.9)	1477.0 (29.9)	89.34 (65.10, 122.61)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1434.4 (36.5)	1460.8 (30.1)	88.25 (63.29, 123.06)
C_{max} (ng/mL)	165.0 (34.2)	238.3 (39.5)	63.30 (42.34, 94.62)
T_{max} (h)[a]	5.00 (4.00, 6.00)	2.00 (1.50, 2.50)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	5.52 (5.26, 6.74)	7.08 (6.14, 7.75)	

GLSM: geometric least squares mean
a median (Q1, Q3)
Source: Section 15.1, Tables 5.6 and 5.8

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 10-2］

3)　ONO-4059 の薬物動態に対するオメプラゾールの影響（コホート 3）

ONO-4059 100 mg を 1×100 mg 低薬物含有錠として，又は ONO-4059 75 mg を 3×25 mg カプセルとして，オメプラゾール 20 mg との併用（20 mg 1 日 1 回で 4 日間の事前投与を含む）又は併用なしで絶食下で単回経口投与したときの ONO-4059 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示した．ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠と制酸剤であるオメプラゾール 20 mg（20 mg 1 日 1 回で 4 日間の事前投与を含む）との併用投与では，ONO-4059 の薬物動態に有

意な変化は認められなかった．100 mg 高薬物含有錠とオメプラゾールとの併用投与は評価しなかったが，本試験の相対的バイオアベイラビリティコホート及び食事の影響コホートにおいて低薬物含有錠と高薬物含有錠の薬物動態が類似していることから，低薬物含有錠とオメプラゾールの併用投与の結果との類似が予期された．ONO-4059 25 mg カプセルとオメプラゾール 20 mg との併用投与では，AUC には注目すべき変化は認められず，Cmax がわずかに減少したが（約 20%），臨床的な意義はないと判断された．したがって，ONO-4059 は PPI であるオメプラゾールのような制酸剤と併用投与できると考えられる．

表 2.7.6.5-6　1×ONO-4059 100 mg 低薬物含有錠又は 3×ONO-4059 25 mg カプセルをオメプラゾールとの併用又は併用なしで投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータ（コホート 3）（GS-US-401-1767 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

	Mean (% CV)		
	Test	Reference	
GS-4059 PK Parameters	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg Low Drug Load Tablet) + Omeprazole 20 mg (1 × 20-mg Capsule) (Fasted State) (N = 12)	GS-4059 100 mg (1 × 100-mg Low Drug Load Tablet) (Fasted State) (N = 12)	% GLSM Ratio (90% CI)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1526.9 (31.3)	1456.6 (31.4)	104.59 (98.73, 110.80)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1509.6 (31.5)	1440.2 (31.7)	104.64 (98.82, 110.79)
C_{max} (ng/mL)	245.1 (43.7)	279.1 (54.0)	91.54 (75.36, 111.20)
T_{max} (h)[a]	3.00 (2.00, 3.50)	1.75 (1.50, 2.50)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.28 (5.90, 7.31)	6.31 (5.96, 7.74)	
	GS-4059 75 mg (3 × 25-mg Capsules) + Omeprazole 20 mg (1 × 20-mg Capsule) (Fasted State) (N = 12)	GS-4059 75 mg (3 × 25-mg Capsules) (Fasted State) (N = 12)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	1278.7 (33.0)	1223.9 (36.8)	105.67 (101.65, 109.84)
AUC_{last} (h•ng/mL)	1259.0 (33.0)	1204.9 (37.5)	105.91 (101.67, 110.33)
C_{max} (ng/mL)	170.1 (40.8)	209.2 (43.0)	80.18 (68.66, 93.62)
T_{max} (h)[a]	2.50 (2.00, 3.00)	2.00 (1.50, 2.00)	
$t_{1/2}$ (h)[a]	7.62 (6.57, 8.33)	7.05 (6.21, 7.46)	

GLSM: geometric least squares mean
a median (Q1, Q3)
Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]
Document Source: Table 5.7. v9.2. [redacted]20[redacted]15:12

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 10-3］

2.7.6.5.5 安全性の結果

本項に示す有害事象及び臨床検査値異常はすべて試験治療下で発現したものであり，ここでは有害事象及び臨床検査値異常と呼ぶ.

1) 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 18.1 を用いて読み替えた．日本語への翻訳には，対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した.

(1) 有害事象の要約

全体的な有害事象の要約を表 2.7.6.5-7 に示した．治験期間中に Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった．全体として，ONO-4059 単剤投与中の被験者 8/76 名（10.5%）［100 mg 投与中の被験者 6/52 名（11.5%）及び 75 mg 投与中の被験者 2/24 名（8.3%）］，ONO-4059 とオメプラゾールの併用投与中の被験者 2/24 名（8.3%），オメプラゾール単剤投与中の被験者 4/24 名（16.7%）並びにプラセボ投与中の被験者 3/16 名（18.8%）に有害事象が発現した．ONO-4059 の 3 種類の 100 mg 製剤を比較したコホート 1 では，有害事象の発現頻度は低薬物含有錠投与中の被験者［1/16 名（6.3%）］で高薬物含有錠及びカプセル投与中の被験者［各 3/16 名（18.8%）］と比較して低かった．治験期間中に報告されたすべての有害事象は，絶食下で治験薬を投与した際に発現した.

表 2.7.6.5-7　全体的な有害事象の要約（GS-US-401-1767 試験）
解析対象集団：SAF

	GS-4059 Alone			GS-4059 75/100 mg + Omeprazole 20 mg (N = 24)	Omeprazole 20 mg Alone (N = 24)	Placebo (N = 16)	Overall (N = 76)
	GS-4059 100 mg (N = 52)	GS-4059 75 mg (N = 24)	All (N = 76)				
Subjects Experiencing Any:							
Treatment-Emergent Adverse Event	6 (11.5%)	2 (8.3%)	8 (10.5%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)	3 (18.8%)	15 (19.7%)
Grade 3 or 4 Treatment-Emergent Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Drug	0	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (2.6%)
Treatment-Emergent Adverse Event Related to Study Procedures	0	1 (4.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent Serious Adverse Event Related to Study Drug	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Premature Study Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0	0

Adverse events were mapped according to MedDRA 18.1.
Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]
Document Source: Table 6.1, v9.2.[redacted]20[redacted]15:11

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 11-1］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象の項目別発現頻度

有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-8 に示した．治験期間中に最も発現頻度が高かった有害事象は頭痛であり，ONO-4059 単剤投与中の被験者全体の 4/76 名（5.3%），ONO-4059 とオメプラゾールの併用投与中の被験者 1/24 名（4.2%），オメプラゾール単剤投与中の被験者 1/24 名（4.2%）に認められた．プラセボ投与中の被験者に頭痛は認められなかった．いずれかの投与期で 2 名以上に発現した頭痛以外の有害事象は悪心のみであり，ONO-4059 単剤投与中の被験者 2/76 名（2.6%）に認められた．ONO-4059 とオメプラゾールの併用投与中，オメプラゾール単剤投与中及びプラセボ投与中の被験者に悪心は認められなかった．ONO-4059 の個々の製剤を単剤投与された被験者の 2 名以上に発現した有害事象は頭痛及び悪心のみであり，100 mg 高薬物含有錠投与中の被験者 2/16 名（12.5%）及び 100 mg カプセル投与中の被験者 2/16 名（12.5%）にそれぞれ認められた．すべての有害事象の程度は Grade 1 又は 2 であった．

表 2.7.6.5-8　有害事象の項目別発現頻度（GS-US-401-1767 試験）
解析対象集団：SAF

	GS-4059 Alone			GS-4059 75/100 mg + Omeprazole 20 mg (N = 24)	Omeprazole 20 mg Alone (N = 24)	Placebo (N = 16)	Overall (N = 76)
	GS-4059 100 mg (N = 52)	GS-4059 75 mg (N = 24)	All (N = 76)				
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	6 (11.5%)	2 (8.3%)	8 (10.5%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)	3 (18.8%)	15 (19.7%)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event by System Organ Class:							
心臓障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
動悸	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
眼障害	0	1 (4.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
羞明	0	1 (4.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	3 (5.8%)	0	3 (3.9%)	0	2 (8.3%)	1 (6.3%)	6 (7.9%)
消化不良	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (2.6%)
悪心	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)	0	0	0	2 (2.6%)
腹痛	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.3%)
上腹部痛	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.3%)
便秘	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
下痢	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.3%)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.3%)
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	1 (4.2%)	0	0	2 (2.6%)
無力症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	1 (4.2%)	0	0	2 (2.6%)
熱感	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.3%)

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 11-2］

表 2.7.6.5-8　有害事象の項目別発現頻度（GS-US-401-1767 試験）（続き）
解析対象集団：SAF

	GS-4059 Alone			GS-4059 75/100 mg + Omeprazole 20 mg (N = 24)	Omeprazole 20 mg Alone (N = 24)	Placebo (N = 16)	Overall (N = 76)
	GS-4059 100 mg (N = 52)	GS-4059 75 mg (N = 24)	All (N = 76)				
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
背部痛	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	3 (5.8%)	2 (8.3%)	5 (6.6%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	2 (12.5%)	10 (13.2%)
頭痛	3 (5.8%)	1 (4.2%)	4 (5.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	6 (7.9%)
浮動性めまい	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	1 (4.2%)	0	1 (6.3%)	3 (3.9%)
失神寸前の状態	0	1 (4.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)
振戦	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	1 (4.2%)	0	2 (2.6%)
月経困難症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	1 (4.2%)	0	2 (2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (6.3%)	2 (2.6%)
咳嗽	0	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (1.3%)
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (2.6%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.3%)
皮膚腫瘤	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)

Adverse events were mapped according to MedDRA 18.1.
Multiple AEs were counted once only per subject in each treatment for each system organ class and AE preferred term.
Data Extracted: CRF data: [redacted]20[redacted]
Document Source: Table 6.2. v9.2. [redacted]20[redacted]:15:11

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-2（GS-US-401-1767 試験）Table 11-2］

b) 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

2 名の被験者に，治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた．そのうちの 1 名は ONO-4059［75 mg（3×25 mg カプセル）］とオメプラゾールの併用投与中に無力症及び浮動性めまいを発現し，他の 1 名はオメプラゾール単剤投与中に頭痛を発現した．被験者の 1 名に失神寸前の状態が認められ，治験責任医師により ONO-4059［75 mg（3×25 mg カプセル）］投与中の治験手順との因果関係ありと判断された．すべての治験薬又は治験手順との因果関係ありと判断された有害事象の程度は Grade 1 であった．

2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に死亡，重篤な有害事象，並びに治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象は認められなかった．

3) 臨床検査値

治験期間中に発現した臨床検査値異常の大部分は Grade 1 又は 2 であった．Grade 3 の尿潜血が 5 名の女性被験者に認められたが，いずれも月経によるものであった．

4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについて，治験期間中に投与前と比べて一定の変化の傾向は認められなかった．

治験期間を通して，ECG について試験治療下で発現した臨床的に重要な異常は認められなかった．ホルター心モニタ中に，絶対値（triplicate ECG の平均）が 450 msec 以上の Fridericia 法で補正した QT 間隔(QTcF) の延長を試験治療下で示した被験者はいなかった．ベースライン（1 日目投与前）からの 30 msec 以上の QTcF 間隔の延長が 3 名に認められ，その内訳は ONO-4059 投与中の被験者が 2 名［いずれも 100 mg 投与中（低薬物含有錠及び高薬物含有錠各 1 名）］及びオメプラゾール投与中の被験者が 1 名であった．ベースラインからの 60 msec 以上の QTcF 間隔の延長を示した被験者はいなかった．QTcF 間隔の延長を示した ONO-4059 投与中の被験者のうちの 1 名（100 mg 低薬物含有錠）及びオメプラゾール投与中の被験者 1 名では，延長は単一時点でのみ観察され，臨床的な意義はないと判断された．ONO-4059 投与中の他の 1 名（100 mg 高薬物含有錠）の被験者は複数の時点で QTcF 間隔の延長が観察された．本被験者についての治験責任医師による安全性 ECG 評価はすべての時点で正常であった．本被験者には治験中の有害事象及び関連する病歴はなかった．1 名の被験者で，プラセボ投与中の絶対値が 200 msec 以上の PR 間隔の延長が認められたが，試験治療下で PR

間隔が 220 msec 以上の被験者はいなかった．試験治療下で測定値が 120 msec 以上の QRS 間隔の延長を示した被験者はいなかった．

2.7.6.5.6　　結論

本試験の主な結論を以下に示した．

- ONO-4059 100 mg 錠（低薬物含有及び高薬物含有）の相対的バイオアベイラビリティは ONO-4059 100 mg カプセルと類似していた．
- ONO-4059 の薬物動態に対して，臨床的に意義のある食事の影響は，製剤／用量にかかわらず認められなかった．したがって，ONO-4059 は食事と関係なく投与できると考えられる．
- 代表的 PPI であるオメプラゾールの，ONO-4059 の薬物動態に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった．したがって，ONO-4059 は制酸剤と併用できると考えられる．
- ONO-4059 は，単剤投与でもオメプラゾールとの併用投与でも，健康被験者において全体的に良好な忍容性を示した．

2.7.6.6 ONO-4059 臨床薬理試験　日本人健康成人男性を対象とした食事の影響及び薬物相互作用試験（ONO-4059-04 試験）（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-4059-04 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-4059 臨床薬理試験　日本人健康成人男性を対象とした食事の影響及び薬物相互作用試験
治験実施計画書番号	ONO-4059-04
治験実施医療機関	日本の 1 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終検査日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相試験
目的	日本人の健康成人男性を対象に，ONO-4059 の薬物動態に及ぼす食事の影響，ONO-4059 の薬物動態が CYP3A 阻害剤から受ける影響，及び CYP3A 基質の薬物動態に及ぼす ONO-4059 の影響を検討する．
試験デザイン	パート A：非盲検，クロスオーバー パート B：非盲検，自己対照比較 パート C：非盲検，自己対照比較
治験方法	以下の 3 パートで構成 ・パート A（ONO-4059 の薬物動態に及ぼす食事の影響）： ONO-4059 投与間で 2 日間以上の休薬期間をおき，ONO-4059 320 mg の空腹時単回投与と食後単回投与をクロスオーバー試験法にて比較した． ・パート B（ONO-4059 の薬物動態が CYP3A 阻害剤から受ける影響）： ONO-4059 20 mg の食後単回投与と，CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール 200 mg）の 1 日 1 回 4 日間食後投与後の ONO-4059 20 mg 食後単回投与を自己対照試験法にて比較した． ・パート C（CYP3A 基質の薬物動態に対する ONO-4059 の影響）： CYP3A 基質（ミダゾラム 2 mg）の空腹時単回投与と，ONO-4059 320 mg の 1 日 1 回 5 日間食後投与後のミダゾラム 2 mg 空腹時単回投与を自己対照試験法にて比較した．
被験者数	・計画時： パート A：12 名（2 群各 6 名），パート B：12 名，パート C：12 名 ・解析時： パート A：12 名（2 群各 6 名），パート B：12 名，パート C：12 名
対象	日本人健康成人
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1.　日本人の健康成人男性 2.　年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 3.　BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上，25.0 kg/m^2 未満（小数第 2 位を切捨て） 4.　第 1 期入院時から治験薬最終投与後少なくとも 90 日間の二重避妊に同意した者 避妊については，男性被験者の精管切除又はコンドーム，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 5.　本試験の内容を理解し，書面による本試験への参加の同意が得られた者
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1.　呼吸器系，循環器系，精神系，神経系，消化器系，免疫系，肝臓，腎臓，造血機能若しくは内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者，又はこれらの既往を有する者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-4059-04 試験）（続き 1）

項目	内容
除外基準（続き）	ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として問題ないと判定した場合は組入れを可能とする（季節性アレルギー性鼻炎を有しているが抗原の飛散期ではなく，同意取得日から第 2 期退院時の検査終了までに治療を行う予定がない場合など）． 2. 薬物アレルギーのある者 3. ONO-4059，イトラコナゾール及びミダゾラムのいずれかに対して過敏症の既往歴のある者 4. 食物に対する重篤なアレルギーを有する者又は既往のある者 5. 薬物依存若しくはアルコール依存の者又はそれらの既往のある者 6. 採血により気分が悪くなったり体調を崩したことがある者 7. 他のすべての未承認薬の投与（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）終了後から第 1 期入院時まで 120 日を経過していない者 8. 活動性感染症を有する者 9. 活動性出血若しくは日常的に出血が認められる者又は出血リスクを有する者 10. 急性狭隅角緑内障のある者 11. 日常的に胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）が認められる者又は第 1 期入院前 7 日以内に急性の胃腸症状を呈した者 12. 日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合又はビール中瓶 2 本）以上］ 13. 第 1 期入院前 90 日以内に週 10 本を超える喫煙をしている者 14. 第 1 期入院前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）若しくは 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，又は第 1 期入院前 90 日以内に輸血をした者 15. 同意取得日から第 2 期退院時の検査終了まで，過度の運動及び過度の飲酒を控えられない者 16. 入院期間中に禁煙ができない者 17. 第 1 期入院前 7 日から第 2 期退院時の検査終了まで，グレープフルーツ，オレンジ，リンゴ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者 18. 入院期間中にアルコール又はそれを含有する飲食物，カフェイン又はそれを含有する飲食物の摂取を控えられない者 19. 第 1 期入院前 90 日以内から第 2 期退院時の検査終了まで，全身性副腎皮質ホルモン又は免疫抑制剤を投与された者，若しくはこれらの投与を行う予定の者 20. 第 1 期入院前 28 日以内から第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンを接種された者，又は接種を行う予定の者（不活化ワクチンの接種は許容される） 21. 第 1 期入院前 7 日から第 2 期退院時の検査終了まで，CYP3A の阻害剤及び誘導剤を投与された者，若しくはこれらの投与を行う予定の者 22. 第 1 期入院前 14 日から第 2 期退院時の検査終了まで，治験実施計画書に規定された治験薬及び併用薬（イトラコナゾール及びミダゾラム）以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤，ワクチンを含む）の使用及び理学療法などの治療を控えられない者 22. ただし，実際に使用した場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬及び併用薬の安全性及び薬物動態を評価する上で，本試験の対象として問題ないと判定し（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用などで全身への影響が想定されない場合など），かつ薬剤の使用をやむを得ないと判断した場合は組入れを可能とする． 23. 治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，理学的検査，心電図検査，胸部 CT 検査，臨床検査，尿中薬物検査及び免疫検査の結果から本試験の対象として不適当と判定した者 24. その他，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判定した者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（ONO-4059-04 試験）（続き 2）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬
用量，投与方法及び製造番号</td><td>
治験薬の剤形，含有量，ロット番号：
<table>
<tr><th>製剤</th><th>剤形</th><th>含量</th><th>使用するパート</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>ONO-4059
80 mg 錠</td><td>錠剤</td><td>1 錠中にチラブルチニブとして 80 mg 含有</td><td>パート A
パート C</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>ONO-4059
10 mg カプセル</td><td>カプセル剤</td><td>1 カプセル中にチラブルチニブとして 10 mg 含有</td><td>パート B</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>イトラコナゾール
カプセル 50 mg※</td><td>カプセル剤</td><td>1 カプセル中にイトラコナゾールとして 50 mg 含有</td><td>パート B</td><td>—</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム
経口液剤</td><td>液剤</td><td>1 mL 中にミダゾラムとして 2 mg 含有</td><td>パート C</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
※治験実施施設にて準備

用法・用量及び投与期間：
<table>
<tr><th></th><th></th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th></th></tr>
<tr><td>パート A</td><td>ONO-4059</td><td>320 mg QD×1 日（空腹時又は食後，経口）</td><td>320 mg QD×1 日（食後又は空腹時，経口）</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">パート B</td><td>ONO-4059</td><td>20 mg QD×1 日（食後，経口）</td><td>—</td><td>20 mg QD×1 日（食後，経口）</td></tr>
<tr><td>イトラコナゾール</td><td>—</td><td>200 mg QD×3 日（食後，経口）</td><td>200 mg QD×1 日（食後，経口）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">パート C</td><td>ONO-4059</td><td>—</td><td>320 mg QD×4 日（食後，経口）</td><td>320 mg QD×1 日（食後，経口）</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム</td><td>2 mg QD×1 日（空腹時，経口）</td><td>—</td><td>2 mg QD×1 日※（空腹時，経口）</td></tr>
</table>
各パートの第 1 期投与後に 2 日間以上の休薬期間を設けた．
※ONO-4059 投与後 2 時間に投与
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>パート A　第 1 期：2 日間，第 2 期：2 日間
パート B　第 1 期：2 日間，第 2 期：5 日間
パート C　第 1 期：2 日間，第 2 期：6 日間</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>原則として第 1 期入院前 14 日から ONO-4059 又はイトラコナゾールの最終の投与終了後 6 日まで，治験実施計画書に規定された治験薬及び併用薬（イトラコナゾール及びミダゾラム）以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤，ワクチンを含む）の使用及び理学療法などの治療を禁止した．
治験責任医師又は治験分担医師が治験薬及び併用薬の安全性及び薬物動態を評価する上で，本試験の対象として問題ないと判定し（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用などで全身への影響が想定されない場合など），かつ薬剤の使用をやむを得ないと判断した場合は，第 1 期入院前 14 日から ONO-4059 又はイトラコナゾールの最終の投与終了後 6 日までの期間であっても治験実施計画書に規定された治験薬及び併用薬（イトラコナゾール及びミダゾラム）以外の薬剤の使用又は治療を許容することとした．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（ONO-4059-04 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準	有効性：本試験では有効性の評価は行わなかった． 薬物動態：パート A は，血漿中 ONO-4059 濃度，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータについて空腹時投与及び食後投与の比較により，食事が ONO-4059 の薬物動態に与える影響を評価した．パート B は，血漿中 ONO-4059 及びイトラコナゾールとその代謝物濃度，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータについてイトラコナゾール併用及び非併用の比較により，イトラコナゾールが ONO-4059 の薬物動態に与える影響を評価した．パート C は，血漿中 ONO-4059 及びミダゾラム濃度，血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ，血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータについて ONO-4059 併用及び非併用の比較により，ONO-4059 がミダゾラムの薬物動態に与える影響を評価した． 安全性：診察，自覚症状，バイタルサイン［血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温］，体重，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固検査，尿検査）により安全性を評価した．
統計的手法	解析対象集団：ONO-4059，イトラコナゾール又はミダゾラムが 1 回以上投与された被験者の集団を Safety Set（SAF），SAF に含まれる被験者で，GCP 不遵守例ではなく，1 時点以上，血漿中薬物濃度の分析結果が得られている被験者の集団を薬物動態解析対象集団とした． 人口統計学的変数及びベースラインの特性：SAF を対象とし，各パートの人口統計学的変数及び被験者特性について，頻度分布及び要約統計量を算出した． 薬物動態の解析：薬物動態解析対象集団を対象とし，パート A では，血漿中 ONO-4059 濃度の要約統計量を各食事条件及び各評価時点において算出し，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約統計量を各食事条件において算出した．そして，空腹時投与時及び食後投与時の血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータを比較し，血漿中 ONO-4059 の食事による影響を評価した．パート B では，血漿中 ONO-4059 濃度及びイトラコナゾールとその代謝物濃度の要約統計量を各期及び各評価時点において算出し，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約統計量を各期において算出した．そして，イトラコナゾール併用及び非併用の血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータを比較し，イトラコナゾールによる影響を評価した．パート C では，血漿中 ONO-4059 濃度及びミダゾラム濃度の要約統計量を各期及び各評価時点において算出し，血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約統計量を各期において算出した．そして，ONO-4059 併用及び非併用の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータを比較し，ONO-4059 による影響を評価した． 安全性の解析：SAF を対象とし，有害事象及び副作用について集計し，臨床検査値のうちの定量値の項目は，各時点における要約統計量を算出した．定性値の項目は頻度分布を算出した．また，各時点における臨床検査値の異常値の頻度分布を算出した．バイタルサインは，各時点における要約統計量を算出した．

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール：パート A（ONO-4059-04 試験）

投与期	SCR [2]	第 1 期／第 2 期												中止時
実施日 [1]		投与開始前日	投与開始 1 日目										2 日目	
時刻			投与前	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	21:00	9:00	
経過時間（h）				0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	
同意取得	X														
治験薬投与 [3]				X [4]											
食事（投与時）			X [5]												
自覚症状		X	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X
診察	X	X	X					X						X	X
血圧・脈拍数（臥位）	X		X			X		X	X	X			X	X	X
呼吸数，体温	X		X					X						X	X
体重	X		X												
身長，BMI	X														
12 誘導心電図	X														
胸部 CT 検査	X														
臨床検査（採血，随時尿）	X		X											X	X
尿中薬物検査（随時尿），免疫検査（採血）	X														
有害事象				X	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X
薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬剤及び併用療法 [6]	X	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X

1. 各期とも投与開始前日に入院させ，2 日目の検査終了後に退院させた．
2. スクリーニング検査は，第 1 期入院前 30 日～入院前に実施した．第 1 期入院までに，各被験者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認し，本試験参加のための入院の適否を判定した．
3. 治験薬は 9 時を目安に投与した．治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．
4. 治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持させた．
5. 治験薬投与時の食事は，群 A では第 2 期，群 B では第 1 期のみとした．規定の食事（標準食）は，治験薬投与前 30 分から摂取を開始させ，治験薬投与までに終了させた．
6. 第 1 期入院前 14 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．ただし，全身性副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤の投与は，第 1 期入院前 90 日～第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンの接種は，第 1 期入院前 28 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.6-3　治験スケジュール：パート B（ONO-4059-04 試験）

投与期		第 I 期													第 2 期					
実施日[1]	SCR[2]	投与開始前日	投与開始 1 日目											2 日目	1 日目		2 日目		3 日目	
時刻			投与前	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	21:00	9:00	投与前	9:00	投与前	9:00	投与前	9:00
経過時間（h）				0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24		0		0		0
同意取得	X																			
治験薬（ONO-4059）投与[3]				X[4]																
イトラコナゾール投与[3]																X		X		X
食事（投与時）[5]			X												X		X		X	
自覚症状		X																		
診察	X	X	X					X						X	X		X		X	
血圧・脈拍数（臥位）	X		X			X		X						X	X		X		X	
呼吸数，体温	X		X																	
体重	X		X																	
身長，BMI	X																			
12 誘導心電図	X																			
胸部 CT 検査	X																			
臨床検査（採血，随時尿）	X		X											X						
尿中薬物検査（随時尿），免疫検査（採血）	X																			
有害事象				X																
ONO-4059 薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
イトラコナゾール薬物動態（採血）																				
併用薬剤及び併用療法[6]	X																			

1. 第 1 期投与開始前日に入院させ，第 2 期投与開始 5 日目の検査終了後に退院させた．
2. スクリーニング検査は，第 1 期入院前 30 日～入院前に実施した．第 1 期入院までに，各被験者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認し，本試験参加のための入院の適否を判定した．
3. 治験薬（ONO-4059）及び併用薬（イトラコナゾール）はいずれも 9 時を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．治験薬及びイトラコナゾール投与前 10 時間から投与後 4 時間まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬及びイトラコナゾール投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．
4. 治験薬及びイトラコナゾール投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持させた．
5. 治験薬及びイトラコナゾール投与時の食事（標準食）は，投与前 30 分から摂取を開始させ，投与までに終了させた．
6. 第 1 期入院前 14 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．ただし，全身性副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤の投与は，第 1 期入院前 90 日～第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンの接種は，第 1 期入院前 28 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 9.5.1.1-2］

表 2.7.6.6-3　治験スケジュール：パート B（ONO-4059-04 試験）（続き）

投与期	第 2 期												中止時
実施日[1]	4 日目											5 日目	
時刻	投与前	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	21:00	9:00	
経過時間（h）		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	
同意取得													
治験薬（ONO-4059）投与[3]		X[4]											
イトラコナゾール投与[3]		X[4]											
食事（投与時）[5]	X												
自覚症状	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X
診察	X					X						X	X
血圧・脈拍数（臥位）	X			X		X						X	X
呼吸数，体温												X	X
体重												X	X
身長，BMI													
12 誘導心電図													
胸部 CT 検査													
臨床検査（採血，随時尿）	X											X	X
尿中薬物検査（随時尿），免疫検査（採血）													
有害事象	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X
ONO-4059 薬物動態（採血）	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
イトラコナゾール薬物動態（採血）	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
併用薬剤及び併用療法[6]	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	X	X

1. 第 1 期投与開始前日に入院させ，第 2 期投与開始 5 日目の検査終了後に退院させた．
2. スクリーニング検査は，第 1 期入院前 30 日～入院前に実施した．第 1 期入院までに，各被験者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認し，本試験参加のための入院の適否を判定した．
3. 治験薬（ONO-4059）及び併用薬（イトラコナゾール）はいずれも 9 時を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．治験薬及びイトラコナゾール投与前 10 時間から投与後 4 時間まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬及びイトラコナゾール投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．
4. 治験薬及びイトラコナゾール投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持させた．
5. 治験薬及びイトラコナゾール投与時の食事（標準食）は，投与前 30 分から摂取を開始させ，投与までに終了させた．
6. 第 1 期入院前 14 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．ただし，全身性副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤の投与は，第 1 期入院前 90 日～第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンの接種は，第 1 期入院前 28 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 9.5.1.1-2］

表 2.7.6.6-4　治験スケジュール：パート C（ONO-4059-04 試験）

投与期		第 1 期														第 2 期					
実施日 [1]	SCR [2]	投与開始前日	投与開始 1 日目												2 日目	1 日目		2 日目		3 日目	
時刻			投与前	10:00	10:15	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	22:00	10:00	投与前	8:00	投与前	8:00	投与前	8:00
経過時間（h）				0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24		0		0		0
同意取得	X																				
治験薬（ONO-4059）投与 [3]																	X		X		X
ミダゾラム投与 [3]				X [4]																	
食事（投与時）[5]			X													X		X		X	
自覚症状		X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
診察	X	X	X				X		X						X	X		X		X	
血圧・脈拍数（臥位）	X		X				X		X						X	X		X		X	
呼吸数，体温	X		X																		
体重	X		X																		
身長，BMI	X																				
12 誘導心電図	X																				
胸部 CT 検査	X																				
臨床検査（採血，随時尿）	X		X													X					
尿中薬物検査（随時尿），免疫検査（採血）	X																				
有害事象				X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ONO-4059 薬物動態（採血）																					
ミダゾラム薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
併用薬剤及び併用療法 [6]	X	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1. 第 1 期投与開始前日に入院させ，第 2 期投与開始 6 日目の検査終了後に退院させた．
2. スクリーニング検査は，第 1 期入院前 30 日～入院前に実施した．第 1 期入院までに，各被験者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認し，本試験参加のための入院の適否を判定した．
3. 治験薬（ONO-4059）は 8 時，併用薬（ミダゾラム）は 10 時を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．治験薬投与前 10 時間（ミダゾラム投与前 12 時間）から治験薬投与後 6 時間（ミダゾラム投与後 4 時間）まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬及びミダゾラム投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．
4. 治験薬及びミダゾラム投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持させた．
5. 第 1 期投与開始 1 日目の朝食（標準食）は，ミダゾラム投与の 2 時間前までに摂取させた．第 2 期の治験薬投与時の食事（標準食）は，治験薬投与前 30 分から摂取を開始させ，治験薬投与までに終了させた．
6. 第 1 期入院前 14 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．ただし，全身性副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤の投与は，第 1 期入院前 90 日～第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンの接種は，第 1 期入院前 28 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 9.5.1.1-3］

表 2.7.6.6-4　治験スケジュール：パート C（ONO-4059-04 試験）（続き）

投与期	第 2 期																		中止時
実施日[1]	4 日目		5 日目														6 日目		
時刻	投与前	8:00	投与前	8:00	9:00	10:00	10:15	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	14:00	16:00	18:00	22:00	8:00	10:00	
経過時間（h）		0		0	1	2	2.25	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	14	24	26	
同意取得																			
治験薬（ONO-4059）投与[3]		X		X[4]															
ミダゾラム投与[3]						X[4]													
食事（投与時）[5]	X		X																
自覚症状																		X	X
診察	X		X						X		X							X	X
血圧・脈拍数（臥位）	X		X						X		X							X	X
呼吸数，体温																		X	X
体重																		X	X
身長，BMI																			
12 誘導心電図																			
胸部 CT 検査																			
臨床検査（採血，随時尿）			X															X	X
尿中薬物検査（随時尿），免疫検査（採血）																			
有害事象																		X	X
ONO-4059 薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
ミダゾラム薬物動態（採血）			X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
併用薬剤及び併用療法[6]																		X	X

1. 第 1 期投与開始前日に入院させ，第 2 期投与開始 6 日目の検査終了後に退院させた．
2. スクリーニング検査は，第 1 期入院前 30 日～入院前に実施した．第 1 期入院までに，各被験者が選択基準を満たし除外基準に抵触しないことを確認し，本試験参加のための入院の適否を判定した．
3. 治験薬（ONO-4059）は 8 時，併用薬（ミダゾラム）は 10 時を目安に，各時点におけるすべての検査終了後に投与した．治験薬投与前 10 時間（ミダゾラム投与前 12 時間）から治験薬投与後 6 時間（ミダゾラム投与後 4 時間）まで規定の食事及び水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬及びミダゾラム投与前後 1 時間は規定の食事摂取時及び投与時以外の飲水も禁止した．
4. 治験薬及びミダゾラム投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持させた．
5. 第 1 期投与開始 1 日目の朝食（標準食）は，ミダゾラム投与の 2 時間前までに摂取させた．第 2 期の治験薬投与時の食事（標準食）は，治験薬投与前 30 分から摂取を開始させ，治験薬投与までに終了させた．
6. 第 1 期入院前 14 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．ただし，全身性副腎皮質ホルモン及び免疫抑制剤の投与は，第 1 期入院前 90 日～第 2 期退院時の検査終了まで，生ワクチンの接種は，第 1 期入院前 28 日～第 2 期退院時の検査終了までとした．

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 9.5.1.1-3］

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

本試験では，全体で 70 名が同意取得され，パート A の群 A 及び群 B に各 6 名，パート B 及びパート C に各 12 名，合計 36 名が割付けられた．パート B の第 2 期で 1 名が有害事象のため治験中止となったが，それ以外のパートの被験者はすべて治験を完了した．また，被験者の管理において不遵守事項は認められなかった．

2) 解析対象集団

本試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-5 に示した．いずれの解析対象集団も解析除外例は認められず，各パートで各 12 名，合計 36 名の被験者を SAF 及び薬物動態解析対象集団とした．

表 2.7.6.6-5 解析対象集団（ONO-4059-04 試験）

	パート A		パート B		パート C	
	群 A (N = 6)	群 B (N = 6)	第 1 期 (N = 12)	第 2 期 (N = 12)	第 1 期 (N = 12)	第 2 期 (N = 12)
解析対象集団						
SAF	6	6	12	12	12	12
薬物動態解析対象集団	6	6	12	12	12	12
被験者の取扱い						
不適格例	0	0	0	0	0	0
GCP 不遵守例	0	0	0	0	0	0
中止又は脱落例	0	0	0	1	0	0
処置違反例	0	0	0	0	0	0
薬物動態評価項目未観察例	0	0	0	0	0	0

パート A 群 A：第 1 期（空腹時），第 2 期（食後）
群 B：第 1 期（食後），第 2 期（空腹時）
パート B 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）
パート C 第 1 期（ONO-4059 非併用），第 2 期（ONO-4059 併用）
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.1-1，表 11.1-2，表 11.1-3］

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

各パートの人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-6 に示した．

表 2.7.6.6-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ONO-4059-04 試験，SAF）

	パート A		パート B	パート C
	群 A (N = 6) n (%)	群 B (N = 6) n (%)	(N = 12) n (%)	(N = 12) n (%)
性別				
男性	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
年齢（歳）				
20 - 24	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
25 - 29	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)
30 - 34	0	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
35 - 39	0	1 (16.7)	2 (16.7)	0
40 - 45	0	1 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
Mean (SD)	22.2 (3.0)	29.5 (8.2)	29.6 (8.2)	26.4 (7.4)
Median	21.5	27.5	28.5	24.0
Min - Max	20 - 28	21 - 42	21 - 44	20 - 42
身長（cm）				
<160	1 (16.7)	0	1 (8.3)	0
160 - <170	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	4 (33.3)
170 - <180	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (33.3)	7 (58.3)
>=180	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Mean (SD)	168.43 (5.80)	168.17 (5.78)	169.62 (7.00)	171.30 (4.20)
Median	169.00	167.40	169.20	171.00
Min - Max	158.2 - 173.8	161.4 - 175.8	158.7 - 180.8	165.8 - 180.6
体重（kg）				
<50	0	0	1 (8.3)	0
50 - <60	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (25.0)	5 (41.7)
60 - <70	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	6 (50.0)
>=70	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Mean (SD)	58.27 (2.77)	61.43 (2.89)	62.19 (6.45)	61.44 (6.01)
Median	58.20	61.90	62.15	62.40
Min - Max	55.3 - 61.1	57.2 - 64.4	49.3 - 71.9	52.6 - 71.9
BMI（kg/m^2）				
18.5 - <22.0	5 (83.3)	3 (50.0)	7 (58.3)	11 (91.7)
22.0 - <25.0	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
Mean (SD)	20.52 (1.30)	21.75 (1.96)	21.57 (1.85)	20.87 (1.68)
Median	20.55	21.40	21.80	21.25
Min - Max	18.6 - 22.2	19.6 - 24.2	18.7 - 24.9	18.6 - 24.7

パート A　群 A：第 1 期（空腹時），第 2 期（食後）
　　群 B：第 1 期（食後），第 2 期（空腹時）
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.2-1，表 11.2-2，表 11.2-3］

4)　治験薬の投与状況

パート B の 1 名において，第 2 期の治験薬投与前に治験が中止されたため，第 1 期のみ治験薬が投与された．それ以外の被験者については，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された．

2.7.6.6.3 有効性の結果

本試験では有効性の評価は行わなかった.

2.7.6.6.4 薬物動態の結果

1) パートA

日本人の健康成人を対象に，ONO-4059 投与間で 2 日間以上の休薬期間をおき，ONO-4059 320 mg の空腹時単回投与と食後単回投与をクロスオーバー試験法にて比較し，ONO-4059 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した.

血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-7 に，食事による血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータへの影響の評価を表 2.7.6.6-8 に示した.

空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 1.74（1.40～2.17），AUClast が 1.36（1.19～1.56），AUCinf が 1.29（1.14～1.45），T1/2 が 0.67（0.54～0.83）であった．また，Tmax の空腹時投与に対する食後投与の算術平均値の差（90%信頼区間）は 0.792（0.0776～1.51）であった．空腹時投与時に対する食後投与時の薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれず，90%信頼区間の下限値はいずれも 1 を上回っていた.

以上から，服薬時の食事条件は ONO-4059 の薬物動態に影響を与え，ONO-4059 320 mg を食後投与にすることで血漿中 ONO-4059 曝露は空腹時投与に比べ増加することが確認された.

表 2.7.6.6-7 血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（パート A）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

	要約統計量	ONO-4059 320 mg	
		空腹時	食後
n		12	12
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	991 (380)	1640 (272)
Tmax (h)	Median (Min, Max)	1.25 (1.00 - 4.00)	2.50 (1.00 - 4.00)
AUClast (ng･h/mL)	Mean (SD)	4620 (1520)	6110 (1230)
AUCinf (ng･h/mL)	Mean (SD)	4900 (1460)	6160 (1240)
T1/2 (h)	Mean (SD)	6.07 (2.71)	3.75 (0.349)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	71.2 (23.0)	54.2 (12.3)

出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.1.1-1］

表 2.7.6.6-8　食事による血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータへの影響の評価（パート A）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	ONO-4059 320 mg 投与方法	n	幾何平均値	幾何平均値の比（食後／空腹時）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Cmax (ng/mL)	空腹時	12	930	1.74	1.40	2.17
	食後	12	1620			
AUClast (ng·h/mL)	空腹時	12	4400	1.36	1.19	1.56
	食後	12	5990			
AUCinf (ng·h/mL)	空腹時	12	4700	1.29	1.14	1.45
	食後	12	6040			
T1/2 (h)	空腹時	12	5.62	0.67	0.54	0.83
	食後	12	3.74			

モデル式：log（薬物動態パラメータ）＝投与方法効果＋時期効果＋群効果＋被験者＋ε

薬物動態パラメータ	ONO-4059 320 mg 投与方法	n	算術平均値	算術平均値の差（食後－空腹時）	算術平均値の差の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Tmax (h)	空腹時	12	1.71	0.792	0.0776	1.51
	食後	12	2.50			

モデル式：薬物動態パラメータ＝投与方法効果＋時期効果＋群効果＋被験者＋ε
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.1.2-1，表 11.4.1.1.2-2］

2)　パート B

日本人の健康成人を対象に，ONO-4059 20 mg の食後単回投与と，CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール 200 mg）の 1 日 1 回 4 日間食後投与後の ONO-4059 20 mg 食後単回投与を自己対照試験法にて比較し，ONO-4059 の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）の影響を検討した．

血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-9 に，血漿中 ONO-4059 のイトラコナゾール併用による薬物動態パラメータへの影響の評価を表 2.7.6.6-10 に示した．

第 1 期（イトラコナゾール非併用）に対する第 2 期（イトラコナゾール併用）の ONO-4059 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 1.24（1.14～1.35），AUClast が 1.44（1.35～1.53），AUCinf が 1.49（1.39～1.59），T1/2 が 1.11（1.05～1.17）であった．また，Tmax の第 1 期（イトラコナゾール非併用）に対する第 2 期（イトラコナゾール併用）の算術平均値の差（90%信頼区間）は 0.364（0.0879～0.639）であった．ONO-4059 単独投与時に対するイトラコナゾール併用時の ONO-4059 の薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれず，90%信頼区間の下限値はいずれも 1 を上回っていた．

以上から，ONO-4059 の薬物動態に CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）が影響を与え，血漿中 ONO-4059 曝露は CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）併用により増加することが確認された．

表 2.7.6.6-9　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（パート B）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

	要約統計量	ONO-4059 20 mg	
		第 1 期	第 2 期
n		12	11 a)
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	66.1 (14.2)	79.4 (17.9)
Tmax (h)	Median (Min, Max)	4.00 (3.00 - 4.00)	4.00 (3.00 - 4.00)
AUClast (ng·h/mL)	Mean (SD)	382 (72.8)	549 (80.9)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean (SD)	425 (79.9)	634 (97.8)
T1/2 (h)	Mean (SD)	6.92 (0.783)	7.82 (0.943)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	48.5 (8.77)	32.3 (5.18)

投与時期：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）
a) 第 2 期は，薬物動態解析対象集団 12 名のうち，第 2 期の投与前に中止した被験者 1 名を除く，11 名で算出した．
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.2.1-1］

表 2.7.6.6-10　血漿中 ONO-4059 のイトラコナゾール併用による薬物動態パラメータへの影響の評価（パート B）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	ONO-4059 20 mg 投与時期	n	幾何平均値	幾何平均値の比（第 2 期／第 1 期）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Cmax (ng/mL)	第 1 期	11	62.4	1.24	1.14	1.35
	第 2 期	11	77.5			
AUClast (ng·h/mL)	第 1 期	11	377	1.44	1.35	1.53
	第 2 期	11	543			
AUCinf (ng·h/mL)	第 1 期	11	422	1.49	1.39	1.59
	第 2 期	11	627			
T1/2 (h)	第 1 期	11	7.00	1.11	1.05	1.17
	第 2 期	11	7.76			

log（薬物動態パラメータ）に基づく paired t-test の適用

薬物動態パラメータ	ONO-4059 20 mg 投与時期	n	算術平均値	算術平均値の差（第 2 期－第 1 期）	算術平均値の差の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Tmax (h)	第 1 期	11	3.55	0.364	0.0879	0.639
	第 2 期	11	3.91			

薬物動態パラメータに基づく paired t-test の適用
投与時期：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）
薬物動態解析対象集団 12 名のうち，第 2 期の投与前に中止した被験者 1 名を除く，11 名で評価した．
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.2.2-1，表 11.4.1.2.2-2］

3)　パートC

日本人の健康成人を対象に，CYP3A 基質（ミダゾラム 2 mg）の空腹時単回投与と，ONO-4059 320 mg の 1 日 1 回 5 日間食後投与後のミダゾラム 2 mg 空腹時単回投与を自己対照試験法にて比較し，CYP3A 基質（ミダゾラム）の薬物動態に対する ONO-4059 の影響を検討した．

血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-11 に，血漿中ミダゾラムの ONO-4059 併用による薬物動態パラメータへの影響の評価を表 2.7.6.6-12 に示した．

第 1 期（ONO-4059 非併用）に対する第 2 期（ONO-4059 併用）のミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax が 0.74（0.65～0.84），AUClast が 0.79（0.69～0.90），AUCinf が 0.79（0.69～0.90），T1/2 が 0.97（0.85～1.12）であった．また，Tmax の第 1 期（ONO-4059 非併用）に対する第 2 期（ONO-4059 併用）の算術平均値の差（差の 90%信頼区間）は-0.0417（-0.363～0.280）であった．ミダゾラム単独投与時に対する ONO-4059 320 mg 併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれず，90%信頼区間の上限値はいずれも 1 を下回っていた．

以上から，CYP3A 基質（ミダゾラム）の薬物動態に ONO-4059 の併用が影響を与え，血漿中ミダゾラム曝露は ONO-4059 併用により減少することが確認された．

表 2.7.6.6-11　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約（パート C）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

	要約統計量	ミダゾラム 2 mg	
		第 1 期	第 2 期
n		12	12
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	8.91 (2.12)	6.51 (1.13)
Tmax (h)	Median (Min, Max)	1.00 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.500 - 2.00)
AUClast (ng･h/mL)	Mean (SD)	30.3 (8.72)	23.5 (5.29)
AUCinf (ng･h/mL)	Mean (SD)	30.7 (8.97)	23.8 (5.29)
T1/2 (h)	Mean (SD)	3.88 (1.13)	3.72 (0.867)
CL/F (L/h)	Mean (SD)	70.2 (20.7)	87.6 (18.0)

投与時期：第 1 期（ONO-4059 非併用），第 2 期（ONO-4059 併用）
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.3.1-1］

表 2.7.6.6-12　血漿中ミダゾラムの ONO-4059 併用による薬物動態パラメータへの影響の評価（パート C）（ONO-4059-04 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	ミダゾラム 2 mg 投与時期	n	幾何平均値	幾何平均値の比（第 2 期／第 1 期）	幾何平均値の比の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Cmax (ng/mL)	第 1 期	12	8.68	0.74	0.65	0.84
	第 2 期	12	6.41			
AUClast (ng･h/mL)	第 1 期	12	29.2	0.79	0.69	0.90
	第 2 期	12	23.0			
AUCinf (ng･h/mL)	第 1 期	12	29.6	0.79	0.69	0.90
	第 2 期	12	23.3			
T1/2 (h)	第 1 期	12	3.71	0.97	0.85	1.12
	第 2 期	12	3.62			

log（薬物動態パラメータ）に基づく paired t-test の適用

薬物動態パラメータ	ミダゾラム 2 mg 投与時期	n	算術平均値	算術平均値の差（第 2 期－第 1 期）	算術平均値の差の 90%信頼区間	
					下限値	上限値
Tmax (h)	第 1 期	12	1.13	-0.0417	-0.363	0.280
	第 2 期	12	1.08			

薬物動態パラメータに基づく paired t-test の適用
投与時期：第 1 期（ONO-4059 非併用），第 2 期（ONO-4059 併用）
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 11.4.1.3.2-1，表 11.4.1.3.2-2］

2.7.6.6.5　安全性の結果

1）　有害事象

各パートで第 1 期 1 日目の治験薬又は併用薬投与後から第 2 期退院時の検査終了までに発生した有害事象を対象とした．治験責任医師又は治験分担医師が記載した有害事象名について，MedDRA/J Version 21.0 を用いて PT 及び SOC への読替えを行った．有害事象の重症度は NCI-CTCAE v4.0 日本語訳を用いて評価した．因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」及び「明らかに関連あり」の 4 段階で評価され，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定されたものを副作用として集計した．

（1）　有害事象の要約

本試験における有害事象の要約を表 2.7.6.6-13 に示した．

パート A について，有害事象は空腹時投与で 1/12 名（8.3%），食後投与で 1/12 名（8.3%）に認められ，これらの有害事象はいずれも ONO-4059 の副作用と判断された．

パート B について，有害事象は第 1 期（イトラコナゾール非併用）では認められず，第 2 期（イトラコナゾール併用）で 4/12 名（33.3%）に認められ，いずれの有害事象も ONO-

4059 の副作用と判断されなかった．投与中止に至った有害事象は第 2 期で 1/12 名（8.3%）に認められ，この有害事象は ONO-4059 の副作用と判断されなかった．

パート C について，有害事象は第 1 期（ONO-4059 非併用）で認められず，第 2 期（ONO-4059 併用）で 9/12 名（75.0%）に認められ，いずれの有害事象も ONO-4059 の副作用と判断された．

いずれのパートにおいても死亡，重篤な有害事象及び有害事象による休薬又は減量は認められなかった．

表 2.7.6.6-13　有害事象の要約（ONO-4059-04 試験，SAF）

	パート A		パート B		パート C	
	空腹時投与 (N = 12) n (%)	食後投与 (N = 12) n (%)	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)
有害事象	1 (8.3)	1 (8.3)	0	4 (33.3)	0	9 (75.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (8.3)	0	0
副作用 a)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	- b)	9 (75.0)
重篤な副作用 a)	0	0	0	0	- b)	0
投与中止に至った副作用 a)	0	0	0	0	- b)	0
死亡	0	0	0	0	0	0

a) ONO-4059 の副作用
b) 第 1 期では該当しない
パート B 投与時期：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）
パート C 投与時期：第 1 期（ONO-4059 非併用），第 2 期（ONO-4059 併用）
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 12.2.1-1，表 12.2.1-2，表 12.2.1-3］

(2)　有害事象の分析

a)　有害事象の項目別発現頻度

パート A の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-14 に示した．

有害事象は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ異なる被験者で下痢が 1/12 名（8.3%）に認められた．いずれも ONO-4059 の Grade 1 の副作用と判断され，無処置にて回復した．

表 2.7.6.6-14　有害事象及び副作用の発現頻度（パート A）（ONO-4059-04 試験，SAF）

SOC PT	有害事象 空腹時投与 (N = 12) n (%)	有害事象 食後投与 (N = 12) n (%)	副作用 空腹時投与 (N = 12) n (%)	副作用 食後投与 (N = 12) n (%)
全体	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
胃腸障害	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
下痢	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)

同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は 1 名として集計した．
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 12.2.2.1-1］

パート B の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-15 に示した．

有害事象は第 1 期には発現せず，第 2 期のイトラコナゾール単独投与中に上咽頭炎が 2/12 名（16.7%），異物感及び関節痛が各 1/12 名（8.3%）に認められた．これらのうち，異物感 1/12 名（8.3%）はイトラコナゾールの副作用と判断された．ONO-4059 の副作用は認められなかった．

有害事象の重症度は，上咽頭炎及び関節痛の各 1/12 名（8.3%）は Grade 2 であったが，それ以外の異物感及び上咽頭炎の各 1/12 名（8.3%）は Grade 1 であった．Grade 2 の上咽頭炎の 1 名はアセトアミノフェンが 300～900 mg/day で投与され，同じく Grade 2 の関節痛の 1 名もアセトアミノフェンが 300 mg/day で投与され，いずれも回復した．Grade 1 の有害事象はすべて無処置であり，上咽頭炎の 1 名は軽快し，異物感の 1 名は回復した．なお，Grade 2 の上咽頭炎の 1 名は第 2 期の ONO-4059 投与前に治験が中止された．

表 2.7.6.6-15　有害事象及び副作用の発現頻度（パート B）（ONO-4059-04 試験，SAF）

	有害事象		副作用 (ONO-4059)		副作用 (イトラコナゾール)
SOC PT	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)
全体	0	4 (33.3)	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
異物感	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (16.7)	0	0	0
上咽頭炎	0	2 (16.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	0	0	0
関節痛	0	1 (8.3)	0	0	0

投与時期：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）
同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は 1 名として集計した．
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 12.2.2.2-1］

パート C の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.6-16 に示した．

有害事象は第 1 期には発現しなかった．第 2 期の ONO-4059 単独投与時に高比重リポ蛋白減少が 9/12 名（75.0%），上咽頭炎及び点状出血が各 1/12 名（8.3%）に認められ，第 2 期の最終投与日（ONO-4059 及びミダゾラムの併用投与時）に異汗性湿疹が 1/12 名（8.3%）に認められた．これらのうち，高比重リポ蛋白減少の 9/12 名（75.0%），上咽頭炎及び点状出血の各 1/12 名（8.3%）は ONO-4059 の副作用と判断された．ミダゾラムによる副作用は認められなかった．

有害事象の重症度は，上咽頭炎の 1/12 名（8.3%）は Grade 2 であったが，それ以外の有害事象はすべて Grade 1 であった．Grade 2 の上咽頭炎の 1 名はアセトアミノフェンが 300～600 mg/day で投与され，回復した．Grade 1 の有害事象はすべて無処置であり，高比重リポ蛋白減少の 2 名は軽快し，それ以外の有害事象は回復した．

表 2.7.6.6-16　有害事象及び副作用の発現頻度（パート C）（ONO-4059-04 試験，SAF）

SOC PT	有害事象		副作用（ミダゾラム）		副作用（ONO-4059）
	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)	第 1 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)	第 2 期 (N = 12) n (%)
全体	0	9 (75.0)	0	0	9 (75.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
上咽頭炎	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
臨床検査	0	9 (75.0)	0	0	9 (75.0)
高比重リポ蛋白減少	0	9 (75.0)	0	0	9 (75.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
異汗性湿疹	0	1 (8.3)	0	0	0
点状出血	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)

投与時期：第 1 期（ONO-4059 非併用），第 2 期（ONO-4059 併用）
同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合には，当該事象の発現者数は 1 名として集計した．
出典［治験総括報告書 5.3.3.4-3（ONO-4059-04 試験）表 12.2.2.3-1］

b)　比較的頻度の高い有害事象についての検討

本試験において 2 名以上に認められた有害事象は，高比重リポ蛋白減少の 9 名，上咽頭炎の 3 名，下痢の 2 名であった．これらのうち，ONO-4059 の副作用と判断されたのは，高比重リポ蛋白減少の 9 名（パート C の第 2 期），上咽頭炎の 1 名（パート C の第 2 期），下痢の 2 名（パート A の空腹時投与，食後投与の各 1 名）であった．

c)　薬物濃度と有害事象の関係についての検討

本試験では，薬物濃度と有害事象の関係についての検討は行わなかった．

2)　死亡，その他の重篤な有害事象

本試験において，死亡，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

3)　臨床検査値

各パートの基準値を逸脱した臨床検査のうち，有害事象と判断された高比重リポ蛋白減少 9 名については，1)（2）有害事象の分析に示した．

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

異常変動は認められず，有害事象と判断された事象は認められなかった．

2.7.6.6.6 結論

ONO-4059 320 mg を健康被験者に単回経口投与した際の薬物動態は以下の通りであった：

- ONO-4059 の薬物動態は食事の影響を受けた．空腹時投与に比べ食後投与の Cmax は 1.74 倍，AUClast は 1.36 倍に増加した．
- ONO-4059 の薬物動態は強力な CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）の影響を受けた．イトラコナゾール非併用時に比べ併用時の Cmax は 1.24 倍に，AUClast は 1.44 倍に増加した．
- ONO-4059 は CYP3A4 基質（ミダゾラム）の薬物動態に影響を与えた．ONO-4059 非併用時に比べ併用時のミダゾラムの Cmax は 0.74 倍に，AUClast は 0.79 倍に減少した．

ONO-4059 320 mg を健康被験者に単回経口投与した際の忍容性は良好であった：

- ONO-4059 と因果関係がない有害事象で 1 名が投与中止したが，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．
- Grade 2 の有害事象が 3 名で認められたが，いずれも薬剤処置で回復した．それ以外の有害事象はすべて Grade 1 であり，無処置で回復又は軽快した．

2.7.6.7 ONO-4059 第Ⅰ／Ⅱ相試験　再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4059-02）（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）

項目	内容
治験の標題	ONO-4059 第Ⅰ／Ⅱ相試験　再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）に対する多施設共同非盲検非対照試験
治験実施計画書番号	ONO-4059-02
治験実施医療機関	日本の 12 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の患者の同意取得日）：2017 年 10 月 [redacted] 日 （データカットオフ時点）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰ／Ⅱ相
目的	主目的： 第Ⅰ相試験パート 再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）を対象に ONO-4059 の忍容性を確認し，第Ⅱ相試験パートの用量を決定する．また，ONO-4059 の薬物動態を検討する． 第Ⅱ相試験パート 第Ⅰ相試験パートで決定した ONO-4059 の用量にて，再発又は難治性の PCNSL に対する有効性［主要評価項目：全奏効率（ORR），中央判定委員会による判定（中央判定）］及び安全性を検討する． 副目的： 再発又は難治性の PCNSL に対する ONO-4059 の有効性及び安全性について多角的に検討する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
治験方法	本試験は，PCNSL 患者に初めて ONO-4059 を投与する試験であり，被験者の安全性を確保するため，段階的に投与量を増加する試験デザインとした．また，本試験の対象は，標準治療が確立していない再発又は難治性の PCNSL 患者であるため，患者への利益を考慮してプラセボ対照群を設定しない非対照，非盲検で実施した．なお，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）にて，ONO-4059 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，治験実施計画書第 7 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日改訂）で「朝食前投与群」を追加した． 第Ⅰ相試験パート 28 日間を 1 サイクルとし ONO-4059 をコホート 1 では 320 mg，コホート 2 では 480 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した．コホート 1 から開始し，コホート移行ルールに従いコホート 2 まで増量した． <コホート移行ルール> 同一コホートに登録された 3 名の被験者で，ONO-4059 初回投与後 28 日間（サイクル 1）の評価終了時に以下に示すコホート移行ルールを適用した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 1）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>各用量での用量制限毒性（DLT）発現者数</th><th>増量ルール</th></tr>
<tr><td>3 名中 0 名，又は 6 名中 1 名</td><td>コホート 1：コホート 2 で次の 3 名に投与する
コホート 2：第 I 相試験パート完了（480 mg までの用量で忍容性ありと判断）</td></tr>
<tr><td>3 名中 1 名</td><td>同用量に 3 名を追加する</td></tr>
<tr><td>3 名中 2 名以上，又は 6 名中 2 名以上</td><td>コホート 1：増量を中止し，同用量を最大投与量※とする
コホート 2：第 I 相試験パート完了（同用量を最大投与量とする）</td></tr>
</table>
※投与された最大量
なお，本試験では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 II 相試験パート開始時点で，第 II 相試験の用量を投与している被験者は，第 II 相試験パートへ移行することとした．また，コホート 1 に登録された被験者のうち，コホート 2 の忍容性が確認された時点で ONO-4059 の投与を継続している被験者は，コホート 2 の用量に増量できるものとした．
<u>第 II 相試験パート</u>
28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を第 I 相試験パートで決定した用量で 1 日 1 回経口投与した．
なお，第 I 相試験パート完了後も本剤の投与を継続している場合及び第 II 相試験パートにて本剤の投与を継続している場合において，有効性への期待又は安全性への懸念がある場合には，担当医師の判断により下記に示す朝食前投与群の投与方法に変更可能とした．
本試験では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．
【朝食前投与群】
28 日間を 1 サイクルとし ONO-4059 を 480 mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 1 日 1 回経口投与した．原則として，ONO-4059 服薬後は食事まで 1 時間空けることを推奨した．</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：
<u>第 I 相試験パート</u>
2 コホートの評価を計画し，各コホート 3 名又は 6 名の DLT 評価症例を組み入れることとした．
<u>第 II 相試験パート</u>
20 名（第 I 相試験パートにおいて第 II 相試験パートの用量を投与された被験者を含む）
【朝食前投与群】15 名（ONO-4059 の用量 480 mg）
解析時：
Enrolled Set（ENR）：44 名［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た，登録時の用法・用量ごとの被験者数（以下同様）320 mg 群 20 名，480 mg 群 7 名，480 mg 朝食前投与群 17 名］
Full Analysis Set（FAS）：44 名（320 mg 群 20 名，480 mg 群 7 名，480 mg 朝食前投与群 17 名）
Safety Set（SAF）：44 名（320 mg 群 20 名，480 mg 群 7 名，480 mg 朝食前投与群 17 名）
DLT 評価対象集団：6 名（320 mg 群 3 名，480 mg 群 3 名）
薬物動態解析対象集団：23 名（320 mg 群 3 名，480 mg 群 3 名，480 mg 朝食前投与群 17 名）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 2）

項目	内容
対象	再発又は難治性の PCNSL 患者
選択基準	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. ONO-4059 投与開始前 14 日以内のガドリニウム造影核磁気共鳴画像（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（KPS）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 ONO-4059 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，ONO-4059 投与開始時から ONO-4059 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 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）［AST（GOT）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）［ALT（GPT）］が施設基準値上限の 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［Modification of Diet in Renal Disease 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. ONO-4059 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. ONO-4059 の投与開始前 14 日以内に放射線療法を受けた患者

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 3）

項目	内容
除外基準（続き）	8. ONO-4059 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 ONO-4059 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. ONO-4059 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. ONO-4059 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. ONO-4059 の投与開始時に抗凝固薬を使用している患者 12. ONO-4059 の投与開始前 14 日以内にチトクロム P450（CYP）3A4 誘導剤，P-糖蛋白質（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（ニューヨーク心臓協会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. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）及びサイトメガロウイルスを含む活動性の感染症又は ONO-4059 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，ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 抗体検査，B 型肝炎ウイルス表面蛋白（HBs）抗原検査又は C 型肝炎ウイルス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 B 型肝炎ウイルスコア蛋白抗体検査のいずれかが陽性かつ B 型肝炎ウイルス-デオキシリボ核酸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 ONO-4059 を含むブルトン型チロシンキナーゼ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
治験薬 用量，投与方法及び製造番号	ONO-4059 錠（80 mg/錠）：1 錠中にチラブルチニブとして 80 mg を含有 第 I 相試験パート ONO-4059 の用量（1 日投与量）は，コホート 1 では 320 mg，コホート 2 では 480 mg とし，1 日 1 回経口投与した． 28 日間を 1 サイクルとして DLT 評価期間（サイクル 1）が終了した後，継続投与期への移行基準を満たした場合，同一の用量で継続投与期に移行できるものとした．また，コホート 1 に登録された被験者のうち，コホート 2 の忍容性が確認された時点で ONO-4059 の投与を継続している被験者は，コホート 2 の用量に増量できるものとした．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 4）

項目	内容
治験薬 用量，投与方法及び製造番号（続き）	第Ⅱ相試験パートの用量決定 第Ⅰ相試験パートにて，コホート 2 まで増量でき，480 mg までの用量で忍容性ありと判断した場合はコホート 2 の用量を第Ⅱ相試験パートの用量とすることとした．コホート 1 の用量が最大耐用量の場合はコホート 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 28 日間を 1 サイクルとして，ONO-4059 を第Ⅰ相試験パートで決定した用量で 1 日 1 回経口投与した．なお，第Ⅰ相試験パート完了後も本剤の投与を継続している場合及び第Ⅱ相試験パートにて本剤の投与を継続している場合において，有効性への期待又は安全性への懸念がある場合には，担当医師の判断により下記に示す朝食前投与群の投与方法に変更可能とした． 朝食前投与群については，28 日間を 1 サイクルとし ONO-4059 を 480 mg の用量で空腹時（原則朝食前）に 1 日 1 回経口投与した．原則として，ONO-4059 服薬後は食事まで 1 時間空けることを推奨した． ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]
治療期間	28 日間を 1 サイクルとして ONO-4059 を 1 日 1 回経口投与し，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．試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示した．
併用療法	ONO-4059 投与期間中に禁止される治療法及び許容される治療法： ONO-4059 の投与期間中は，以下に示す治療法を禁止とした． ・ プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える全身性副腎皮質ホルモン（ただし，皮膚障害などの有害事象が認められた患者への投与は許容される）．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/日以下の投与は許容する． ・ 悪性腫瘍に対する治療（化学療法，緩和的な照射を除く放射線療法，免疫療法，造血幹細胞移植など） ・ 抗凝固薬（ただし，血栓塞栓性イベントを発現した患者への投与は許容される） ・ CYP3A4 誘導剤，P-gp 誘導剤又は強力な CYP3A4 阻害剤 ・ サイクル 1 における造血因子製剤（第Ⅰ相試験パートのみ） ・ 他の未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む） 上記で規定された治療法を除き，被験者の安全性を考慮して，すべての治療法を実施できるものとした． なお，ONO-4059 は主に CYP3A にて代謝されることが明らかにされており，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）において強力な CYP3A4 阻害剤との併用により，ONO-4059 の曝露量が増加した［時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）が約 1.5 倍，最高血漿中濃度（Cmax）が約 1.2 倍］．そのため，中程度以下の CYP3A4 阻害剤を併用する場合においても，ONO-4059 の曝露量が増加する可能性があることから，特に注意して使用することとした．また，*in vitro* の試験結果から，ONO-4059 は複数の CYP 分子種及びトランスポーターを阻害したことから，CYP3A4/5，有機アニオントランスポーター3，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1，多剤・毒性化合物排出輸送体 1，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2 若しくは P-gp で代謝又は輸送される薬剤と併用する場合，注意して使用することとした． ONO-4059 投与終了後，観察期間中に禁止される治療法及び許容される治療法： 治療期終了の 28 日後までは，以下の治療法を禁止とした．ただし，治療期終了時（中止時）の検査を終了し，医療上やむを得ない場合は除くこととした． ・ プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える全身性副腎皮質ホルモン（ただし，皮膚障害などの有害事象が認められた患者への投与は許容される）．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/日以下の投与は許容する．

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 5）

項目	内容
併用療法（続き）	・ 悪性腫瘍に対する治療（化学療法，緩和的な照射を除く放射線療法，免疫療法，造血幹細胞移植など） ・ 他の未承認薬（臨床研究による投与，未承認の配合薬，新剤形薬も含む） 上記で規定された治療法を除き，被験者の安全性を考慮して，すべての治療法を実施できるものとした． 薬剤の予防的投与： ONO-4059 の臨床試験において認められた有害事象を踏まえ，ONO-4059 投与前に以下の薬剤を予防的に投与することを推奨した． ・ 抗菌薬 抗菌薬（シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン系薬剤，アモキシシリン，又はスルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤など）を予防的に投与する． ・ アシクロビル ヘルペス性感染症の既往のある全被験者にアシクロビルを予防的に投与する（禁忌例を除く）． ・ 抗ヒスタミン薬 抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン，クロルフェニラミンなど）を予防的に投与する． ・ 副腎皮質ホルモン ONO-4059 投与期間中及び投与終了後，観察期間中に禁止される治療法にて規定している用量を超えない範囲で副腎皮質ホルモンを予防的に投与する．
評価基準	有効性： 主要評価項目：ORR（中央判定） 副次評価項目： 1. ORR［実施医療機関の医師による判定（医師判定）］ 2. 最良総合効果 3. 奏効期間（DOR） 4. 無病生存期間（DFS） 5. 奏効に至るまでの期間（TTR） 6. 無増悪生存期間（PFS） 7. 全生存期間（OS） 8. 標的病変における二方向積和の変化率 9. 標的病変における二方向積和の最大変化率 10. 欧州がん研究・治療機構（EORTC）の生活の質（QOL）に関する質問票のコアモジュール（EORTC QLQ-C30） 11. EORTC の QOL に関する質問票の脳腫瘍モジュール（EORTC QLQ-BN20） 12. EuroQol 5 項目法（EQ-5D）の 3 段階版（EQ-5D-3L） 安全性： 1. 有害事象，副作用 2. 一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿定性検査など） 3. バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温）及び体重 4. 12 誘導心電図 5. KPS

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 6）

項目	内容
評価基準（続き）	薬物動態： 1.　血漿中 ONO-4059 濃度測定（第 I 相試験パート及び第 II 相試験パートの朝食前投与群のみ）（中央測定） ・　第 I 相試験パート サイクル 1 の 1 日目（ONO-4059 投与直前，ONO-4059 投与後 30 分，1，2，3，4，6，8 及び 12 時間），2 日目，8 日目及び 15 日目（ONO-4059 投与直前），28 日目（ONO-4059 投与直前，ONO-4059 投与後 30 分，1，2，3，4，6，8 及び 12 時間）に血漿中 ONO-4059 濃度測定のための採血を行い，血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ［Cmax，Cmax 到達時間（Tmax），血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），消失半減期（T1/2）及び見かけのクリアランス（CL/F）］を算出した． ・　第 II 相試験パート（朝食前投与群） サイクル 1 の 1 日目（ONO-4059 投与直前，ONO-4059 投与後 2 時間），8 日目及び 15 日目（ONO-4059 投与直前），28 日目（ONO-4059 投与直前，ONO-4059 投与後 2 時間）に血漿中 ONO-4059 濃度測定のための採血を行い，血漿中 ONO-4059 濃度を評価した． なお，最初に登録された 6 名については，第 I 相試験パートと同じスケジュールで血漿中 ONO-4059 濃度測定のための採血を行い，血漿中 ONO-4059 濃度の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC，T1/2，CL/F）を算出した． 2.　脳脊髄液中 ONO-4059 濃度測定（第 I 相試験パート）（中央測定） 脳脊髄液（CSF）中 ONO-4059 濃度は別途定める手順書に従い薬物濃度測定施設において測定した． サイクル 1 の 1 日目（ONO-4059 投与後 2～4 時間），2 日目（ONO-4059 投与直前），及び 28 日目（ONO-4059 投与直前，ONO-4059 投与後 2～4 時間）に CSF 中 ONO-4059 濃度測定のための CSF 採取を行った．ただし，サイクル 1 の 28 日目における ONO-4059 投与後 2～4 時間のみ任意項目とした．
統計的手法	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ時点として，回収した症例報告書のデータを基に解析を実施した． 解析対象集団の定義を以下に示す． SAF：SAF は以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． ・　治験薬が 1 回以上投与されている． ・　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例ではない． ・　除外基準の 22 に抵触していない． FAS：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．FAS は以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． ・　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）を満たしている． ・　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． DLT 評価対象集団：第 I 相試験パートに登録された SAF に含まれる被験者で，以下に示す項目のいずれかに合致した被験者の集団とした． ・　サイクル 1 で DLT を発現している． ・　サイクル 1 で治験薬の服薬率 80%以上，かつ投与を中止していない． 薬物動態解析対象集団：GCP 不遵守例ではなく，SAF に含まれる被験者で血漿中又は CSF 中 ONO-4059 の薬物濃度測定結果が 1 時点以上得られた被験者の集団とした．

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 7）

項目	内容
統計的手法（続き）	有効性： 1. 有効性の主要な解析 FAS にて，登録時の用法・用量ごと及び全体で ORR（中央判定）を算出した．また，ORR の両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した． 2. 有効性の副次的な解析 FAS にて以下の解析を行った．ただし，EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-BN20 及び EQ-5D-3L は，SAF にて解析を行った． ・ ORR（医師判定），完全奏効率（CRR）及び最良総合効果に対して，登録時の用法・用量ごと及び全体で割合を算出した．また，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した． ・ DOR 及び DFS に対して，登録時の用法・用量ごと及び全体で Kaplan-Meier 曲線を表示した．また，Kaplan-Meier 法を用いて各評価項目の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%信頼区間を推定した． ・ TTR に対して，登録時の用法・用量ごと及び全体で Kaplan-Meier 曲線を表示した．また，奏効を示した被験者を対象に要約統計量を登録時の用法・用量ごと及び全体で算出した． ・ PFS 及び OS に対して，登録時の用法・用量ごと及び全体で Kaplan-Meier 曲線を表示した．Kaplan-Meier 法を用いて各評価項目の中央値及び二重対数変換に基づいたその両側 95%信頼区間を推定した．また，Kaplan-Meier 法を用いて 6 カ月，12 カ月，18 カ月及び 24 カ月時点の無増悪生存率若しくは生存率とその両側 95%信頼区間を推定した． ・ 標的病変における二方向積和の変化率（中央判定）に対して，被験者ごとの推移図を作成した． ・ 標的病変における二方向積和の最大変化率（中央判定）に対して，登録時の用法・用量ごとに waterfall plot を作成した． ・ EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BN20 に対して，各評価時点において，登録時の用法・用量ごと及び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 に対して，各評価時点において，登録時の用法・用量ごと及び全体で項目スコアの頻度分布を算出し，EQ-5D index スコア及び EuroQol 視覚評価法（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． 安全性： 特に規定しない限り，各被験者の有害事象の集計対象は，治験薬投与開始日から以下に示す 1～4 の日付のうち早い日までに発現した有害事象とした． 1. 治療期終了の 28 日後 2. 治験薬最終投与後の後治療開始日 3. 死亡日 4. カットオフ日 SAF にて以下の解析を行った．ただし，DLT については，DLT 評価対象集団にて解析を行った． ・ 有害事象・副作用発現者数，死亡に至った有害事象・副作用発現者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，投与中止に至った有害事象・副作用発現者数，休薬に至った有害事象・副作用発現者数，減量に至った有害事象・副作用発現者数について登録時の用法・用量ごと及び全体で Grade 別（全 Grade 及び Grade 3 以上）の集計を行った．また，死亡者数について登録時の用法・用量ごと及び全体で理由別の集計を行った．

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-4059-02 試験）（続き 8）

項目	内容
統計的手法（続き）	・ 有害事象・副作用の発現頻度，Grade 別（各 Grade，全 Grade 及び Grade 3 以上）の有害事象・副作用の発現頻度，発現時期別の有害事象・副作用の発現頻度，投与中止に至った有害事象・副作用の発現頻度，休薬に至った有害事象・副作用の発現頻度，減量に至った有害事象・副作用の発現頻度，重篤な有害事象・副作用の発現頻度について登録時の用法・用量ごと及び全体で Grade 別（全 Grade 及び Grade 3 以上）の集計を行った．また，死亡に至った有害事象・副作用の発現頻度について登録時の用法・用量ごと及び全体で集計を行った． ・ DLT 評価期間中に発現した DLT について，一覧表に示した． ・ 一般臨床検査値のうち連続量の項目は各時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を全体で算出し，順序尺度の項目は頻度分布を登録時の用法・用量ごと及び全体で算出した．また，有害事象共通用語規準（CTCAE）により Grade 分類可能な検査項目について，投与前 Grade と投与開始後における最悪 Grade のシフトテーブルを登録時の用法・用量ごと及び全体で作成した． ・ バイタルサインについて，各時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を登録時の用法・用量ごと及び全体で算出した． ・ 12 誘導心電図について，以下の心電図パラメータについて，登録時の用法・用量ごと及び全体で，各時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した． 心拍数，RR 間隔，QT 間隔，補正した QT 間隔（QTc）［Fridericia 法による QTc（QTcF），Bazett 法による QTc（QTcB）］，PR 間隔，QRS 幅 また，QT 間隔，QTc（QTcF，QTcB）について，登録時の用法・用量ごと及び全体で，各時点における頻度分布を算出した． ・ KPS について，被験者ごとの一覧表を作成した． 薬物動態： ・ 登録時の用法・用量ごとに各採血時点における被験者ごとの血漿中 ONO-4059 濃度，採血予定時間及び実際の採血時間を一覧表に示した． ・ 登録時の用法・用量ごとに各採血時点における血漿中 ONO-4059 濃度の要約統計量［被験者数，算術平均値（平均値），標準偏差］を算出し，一覧表に示した． ・ 被験者ごとの血漿中 ONO-4059 濃度推移図及び平均血漿中 ONO-4059 濃度推移図を作成した． ・ ノンコンパートメント解析法により，1 日目及び 28 日目において薬物動態パラメータ［Cmax，Tmax，時間 0 から最終採血時点までの AUC（AUClast），AUCinf（1 日目のみ），時間 0 から投与後 24 時間の採血時点までの AUC（AUC24h）（28 日目のみ），T1/2，CL/F（1 日目のみ）］を算出し，一覧表を作成した． ・ 登録時の用法・用量ごとに各薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，変動係数，最大値，最小値，中央値，幾何平均値）を算出し，一覧表に示した． ・ 登録時の用法・用量ごとに各 CSF 採取時点における被験者ごとの CSF 中 ONO-4059 濃度，CSF 採取予定時間及び実際の CSF 採取時間を一覧表に示した． ・ 登録時の用法・用量ごとに各 CSF 採取時点における CSF 中 ONO-4059 濃度の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差）を算出し，一覧表に示した． ・ 被験者ごとに 1 日目と 28 日目の CSF 中 ONO-4059 濃度推移図を作成した． ・ 1 日目と 28 日目の平均 CSF 中 ONO-4059 濃度推移図を作成した．

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール及び観察項目（第Ⅰ相試験パート）（ONO-4059-02 試験）

来院日		スクリーニング期 [1]	治療期								後観察期	追跡調査
			DLT 評価期					継続投与期				
			サイクル 1					サイクル 2	サイクル 3 以降	治療期終了時（中止時）	治療期終了時の 28 日後 [3,4]	
			1 日目	2 日目	8 日目	15 日目	28 日目	—	1 日目 [2]			
		−28〜−1	1	2	±3	±3	±3	—	±7	±7	±7	
文書同意取得		X [5]										
患者背景／選択基準／除外基準		X										
ONO-4059 投与			X [6]									
ウイルス検査		X										
妊娠検査 [7]		X	X [8]						X [8, 9]	X	X	
身長		X										
体重		X	X [8]		X [8]	X [8]	X [8]		X [8, 10]	X	X	
バイタルサイン		X	X [8, 11]	X [8]	X [8]	X [8]	X [8, 11]		X [8, 10]	X	X	
KPS		X	X [8]		X	X	X		X [10]	X	X	
12 誘導心電図		X	X [8, 11]		X [8]	X [8]	X [8, 11]		X [8, 12]	X	X	
胸部 CT 検査		X [13]										
一般臨床検査（血液学的検査／生化学的検査／尿検査など）		X	X [8]	X [8]	X [8]	X [8]	X [8]		X [8, 10]	X	X	
画像診断（脳 MRI 検査／CT 検査）		X					X		X [9]	X	X	X [15]
CSF 検査 [14]		X					X		X [9]	X	X	
眼科検査 [14]		X					X		X [9]	X	X	
骨髄検査 [14]		X					X		X [9]	X	X	
QOL 調査		X					X		X [9]	X	X	X [15]
血漿中薬物濃度検査			X [16]	X [8]	X [8]	X [8]	X [16]					
CSF 中薬物濃度検査			X [17]	X [8]			X [8, 17, 18]					
バイオマーカー	サイトカイン／ケモカイン	X	X [17]				X [8, 17, 18]					
	IgA，IgG，IgM	X					X [8]		X [8, 9]	X	X	
	腫瘍組織	X [19]										
	ファーマコゲノミクス検討#	X										
併用治療／有害事象			←								→	X [15]
転帰調査												X [20]

#：任意項目

CR＝完全奏効，CRu＝不確定完全奏効，CSF＝脳脊髄液，CT＝コンピュータ断層撮影，Ig=免疫グロブリン，KPS＝Karnofsky Performance Status，MRI＝核磁気共鳴画像，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PD＝ 進行，PR＝部分奏効，QOL=生活の質，SD＝安定

1. 画像診断（脳 MRI 検査／CT 検査）は ONO-4059 投与開始前 14 日以内，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及びウイルス検査は本試験への登録前 14 日以内の最新の結果を用いること．骨髄検査は本試験への登録前 90 日以内に結果がある場合，スクリーニング期に別途実施する必要はない．

2. サイクル3以降の各サイクルの1日目は，［28×（サイクル数－1）＋1］日とする．規定された検査は採用幅内（±7日）に実施した検査結果を用いることができる．
3. 前回の検査日が治療期終了時（中止時）又は治療期終了時の28日後の採用幅に含まれる場合，前回の結果を用いることができる．ただし，前回の検査からバイタルサインは2日以上，画像診断は15日以上，その他の検査は8日以上経過している場合は実施する．なお，医学的に必要と判断される場合は随時実施する．
4. 治療期終了時の28日後までに臨床上の必要性からPCNSLに対する後治療を開始する場合，後治療を開始する前に治療期終了時の28日後の評価を行う．
5. 同意取得後30日以内にONO-4059の投与を開始する．
6. 28日間を1サイクルとし，ONO-4059を1日1回，サイクルごとに28日間連続投与する．サイクル1の15日目までは原則，入院とする．ONO-4059の投与の有無にかかわらずスケジュールは進行するものとし，治験実施計画書に規定した検査をスケジュールに従い実施する．コホート1に登録された被験者のうち，コホート2の忍容性が確認された時点でONO-4059の投与を継続している被験者は，コホート2の用量に増量することができる．
7. 妊娠する可能性のある女性は，血液妊娠検査又は尿妊娠検査を実施する．ただし，試験期間を通じて可能な限り同一の検査方法で実施することとする．
8. ONO-4059投与前に実施する．血漿中薬物濃度測定検査及びCSF薬物濃度測定検査については，ONO-4059投与直前に実施する．
9. サイクル3以降は2サイクルごと（サイクル3，5，7...）及びサイクル25以降は4サイクルごと（サイクル25，29，33...）に実施する．
10. サイクル37以降は6サイクルごと（サイクル37，43，49...）に実施する．
11. ONO-4059投与後1時間，2時間，3時間及び4時間に実施する．
12. サイクル7，13及び25に実施する．
13. 登録前90日以内に結果がある場合，スクリーニング期に別途実施する必要はない．
14. 骨髄検査は臨床上必要な場合のみ実施する．治療期のCSF検査及び眼科検査は，臨床上必要な場合又はスクリーニング期に異常が認められた被験者について，奏効（CR，CRu又はPR）を確認するために実施する．
15. CR，CRu，PR又はSDと判定されたにもかかわらず，安全性などの理由により治療期を終了した被験者については，PCNSLに対する後治療を開始するまで又はPD若しくは再発と判定されるまで，PCNSLに対する後治療の有無及び治療内容について追跡調査を実施するとともに，可能な限り8週間隔を目安に画像診断及びQOL調査を継続する．
16. ONO-4059投与直前，投与後30分，1時間，2時間，3時間，4時間，6時間，8時間及び12時間に実施する．
17. ONO-4059投与後2～4時間に実施する．
18. ONO-4059投与後2～4時間の採取のみ任意とする．
19. 試験開始前に採取され保管されている腫瘍組織がある場合には，保管されている腫瘍組織を提出可能とする．
20. 転帰調査（死亡している場合は死亡日及び死因について確認）は，電話又は手紙などによる追跡調査を可能とし，本試験における最終登録被験者の初回投与開始日から6カ月を経過した時点より，6カ月ごとを目安に行う．なお，PCNSLに対する後治療の有無，治療開始日及び治療内容についても可能な限り調査を行う．

出典［総括報告書5.3.5.2-1（ONO-4059-02試験）表9.5.1.1-1］

表 2.7.6.7-3　試験スケジュール及び観察項目（第Ⅱ相試験パート）（ONO-4059-02 試験）

来院日		スクリーニング期[1]	治療期								後観察期	追跡調査
			サイクル 1					サイクル 2	サイクル 3 以降	治療期終了時[3]（中止時）	治療期終了時の 28 日後[3,4]	
			1 日目	2 日目	8 日目	15 日目	28 日目	―	1 日目[2]			
		−28〜−1	1	2	±3	±3	±3	―	±7	±7	±7	
文書同意取得		X[5]										
患者背景／選択基準／除外基準		X										
ONO-4059 投与			X[6]									
ウイルス検査		X										
妊娠検査[7]		X	X[8]						X[8,9]	X	X	
身長		X										
体重		X	X[8]		X[8]	X[8]	X[8]		X[8,10]	X	X	
バイタルサイン		X	X[8,11]		X[8]	X[8]	X[8,11]		X[8,10]	X	X	
KPS		X	X[8]		X	X	X		X[10]	X	X	
12 誘導心電図		X	X[8,11]		X[8]	X[8]	X[8,11]		X[8,12]	X	X	
胸部 CT 検査		X[13]										
一般臨床検査（血液学的検査／生化学的検査／尿検査など）		X	X[8]		X[8]	X[8]	X[8]		X[8,10]	X	X	
画像診断（脳 MRI 検査／CT 検査）		X					X		X[9]	X	X	X[15]
CSF 検査[14]		X					X		X[9]	X	X	
眼科検査[14]		X					X		X[9]	X	X	
骨髄検査[14]		X					X		X[9]	X	X	
QOL 調査		X					X		X[9]	X	X	X[15]
血漿中薬物濃度（朝食前投与群のみ）			X[16]	X[8,17]	X[8]	X[8]	X[16]					
バイオマ	IgA，IgG，IgM	X					X[8]		X[8,9]	X	X	
	腫瘍組織	X[18]										
	ファーマコゲノミクス検討#	X										
併用治療／有害事象			←―――→									X[15]
転帰調査												X[19]

#：任意項目

CR＝完全奏効，CRu＝不確定完全奏効，CSF＝脳脊髄液，CT＝コンピュータ断層撮影，Ig=免疫グロブリン，KPS＝Karnofsky Performance Status，MRI＝核磁気共鳴画像，PCNSL＝中枢神経系原発リンパ腫，PD＝ 進行，PR＝部分奏効，QOL=生活の質，SD＝安定

1. 画像診断（脳 MRI 検査／CT 検査）は ONO-4059 投与開始前 14 日以内，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査及びウイルス検査は本試験への登録前 14 日以内の最新の結果を用いること．骨髄検査は本試験への登録前 90 日以内に結果がある場合，スクリーニング期に別途実施する必要はない．
2. サイクル 3 以降の各サイクルの 1 日目は，［28×（サイクル数−1）＋1］日とする．規定された検査は採用幅内（±7 日）に実施した検査結果を用いることができる．
3. 前回の検査日が治療期終了時（中止時）又は治療期終了時の 28 日後の採用幅に含まれる場合，前回の結果を用いることができる．ただし，前回の検査からバイタルサインは 2 日以上，画像診断は 15 日以上，その他の検査は 8 日以上経過している場合は実施する．なお，医学的に必要と判断される場合は随時実施する．

4. 治療期終了時の 28 日後までに臨床上の必要性から PCNSL に対する後治療を開始する場合，後治療を開始する前に治療期終了時の 28 日後の評価を行う．
5. 同意取得後 30 日以内に ONO-4059 の投与を開始する．
6. 28 日間を 1 サイクルとし，ONO-4059 を 1 日 1 回，サイクルごとに 28 日間連続投与する．ONO-4059 の投与の有無にかかわらずスケジュールは進行するものとし，治験実施計画書に規定した検査をスケジュールに従い実施する．
7. 妊娠する可能性のある女性は，血液妊娠検査又は尿妊娠検査を実施する．ただし，試験期間を通じて可能な限り同一の検査方法で実施することとする．
8. ONO-4059 投与前に実施する．血漿中薬物濃度測定検査については，ONO-4059 投与直前に実施する．
9. サイクル 3 以降は 2 サイクルごと（サイクル 3，5，7...）及びサイクル 25 以降は 4 サイクルごと（サイクル 25，29，33...）に実施する．
10. サイクル 37 以降は 6 サイクルごと（サイクル 37，43，49...）に実施する．
11. ONO-4059 投与後 1 時間，2 時間，3 時間及び 4 時間に実施する．
12. サイクル 7，13 及び 25 に実施する．
13. 登録前 90 日以内に結果がある場合，スクリーニング期に別途実施する必要はない．
14. 骨髄検査は臨床上必要な場合のみ実施する．治療期の CSF 検査及び眼科検査は，臨床上必要な場合又はスクリーニング期に異常が認められた被験者について，奏効（CR，CRu 又は PR）を確認するために実施する．
15. CR，CRu，PR 又は SD と判定されたにもかかわらず，安全性などの理由により治療期を終了した被験者については，PCNSL に対する後治療を開始するまで又は PD 若しくは再発と判定されるまで，PCNSL に対する後治療の有無及び治療内容について追跡調査を実施するとともに，可能な限り 8 週間隔を目安に画像診断及び QOL 調査を継続する．
16. ONO-4059 投与直前及び投与後 2 時間に実施する．なお，朝食前投与群で最初に登録された 6 名については，ONO-4059 投与直前，投与後 30 分，1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間，8 時間及び 12 時間に実施する．
17. 朝食前投与群で最初に登録された 6 名のみ実施する．
18. 試験開始前に採取され保管されている腫瘍組織がある場合には，保管されている腫瘍組織を提出可能とする．
19. 転帰調査（死亡している場合は死亡日及び死因について確認）は，電話又は手紙などによる追跡調査を可能とし，本試験における最終登録被験者の初回投与開始日から 6 カ月を経過した時点より，6 カ月ごとを目安に行う．なお，PCNSL に対する後治療の有無，治療開始日及び治療内容についても可能な限り調査を行う．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 9.5.1.1-2］

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.7-4 に示した.

本試験では，第Ⅰ相試験パートに 6 名，第Ⅱ相試験パートに 38 名の計 44 名が登録された. 登録された 44 名すべての被験者に ONO-4059 が投与された. 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た，登録時の用法・用量別の内訳は，320 mg 群が 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 群が 7 名（第Ⅰ相試験パート 3 名及び第Ⅱ相試験パート 4 名）及び 480 mg 朝食前投与群が 17 名（第Ⅱ相試験パートのみ）であった.

ONO-4059 が投与された被験者 44 名中 17 名（38.6%）がデータカットオフ時点で投与を継続中であり，27 名（61.4%）が投与を中止した. 投与中止の理由は，「IPCG 基準より病勢進行が認められたため」が 21 名，「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」が 3 名並びに「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」が 3 名であった. 「その他」の内訳は，「治療効果が不十分」，「他の医療機関で実施された MRI により PD（新規病変）が確認された」及び「performance status の悪化」が各 1 名であった.

表 2.7.6.7-4　被験者の内訳及び投与中止理由（ONO-4059-02 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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.1-2］

2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-5 に示した.

ONO-4059 を投与された被験者 44 名が SAF 及び FAS に採用された. SAF の被験者 44 名のうち, 第 I 相試験パートに登録された 6 名（320 mg 群及び 480 mg 群各 3 名）全員が DLT 評価対象集団に採用された. 薬物動態解析対象集団は 23 名（320 mg 群の 3 名, 480 mg 群の 3 名及び 480 mg 朝食前投与群の 17 名）であった.

表 2.7.6.7-5　解析対象集団（ONO-4059-02 試験, 同意取得集団）

	320 mg	480 mg	480 mg 朝食前投与	全体
同意取得集団（INF）	-	-	-	49
ENR	20	7	17	44
ENR対象除外例	-	-	-	5
登録前脱落例	-	-	-	5
SAF	20	7	17	44
SAF対象除外例	0	0	0	0
FAS	20	7	17	44
FAS対象除外例	0	0	0	0
DLT評価対象集団	3	3	-	6
DLT評価不能例	0	0	-	0

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

3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約を表 2.7.6.7-6 に示した.

登録された被験者 44 名での年齢の中央値（最小値～最大値）は 60（29～86）歳であり, 年齢分類別の被験者の割合は 65 歳未満が 54.5%（24/44 名）, 65 歳以上 75 歳未満が 31.8%（14/44 名）及び 75 歳以上が 13.6%（6/44 名）であった. 性別は, 男性が 24/44 名（54.5%）及び女性が 20/44 名（45.5%）であった. ベースライン時の KPS の中央値（最小値～最大値）は 80（70～100）であった. PCNSL と診断された日（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）カ月であり, 再発又は難治と診断された日（直近）から登録までの期間は 0.49（0.1～1.6）カ月であった. すべての被験者が PCNSL に対する治療歴（薬物療法）を有し, 薬物療法による前治療回数の中央値（最小値～最大値）は 1（1～12）回であった. PCNSL に対する直近の治療における再発・難治性の別は, 再発

が 33/44 名（75.0%）及び難治性が 9/44 名（20.5%）であった．PCNSL のサブタイプは，胚中心 B 細胞（GCB）が 13/44 名（29.5%）及び非胚中心 B 細胞（Non-GCB）が 31/44 名（70.5%）であった．Recursive partitioning analysis scoring system による予後因子は，クラス 1 が 11/44 名（25.0%），クラス 2 が 33/44 名（75.0%）であり，クラス 3 の被験者はいなかった．CSF 検査が Positive，Suspicious 及び Negative の被験者はそれぞれ 9/44 名（20.5%），5/44 名（11.4%）及び 30/44 名（68.2%）であり，眼科検査が Positive，Minor retinal pigment epithelium (RPE) abnormality 及び Negative の被験者はそれぞれ 3/44 名（6.8%），6/44 名（13.6%）及び 35/44 名（79.5%）であった．ベースライン時の標的病変における二方向積和（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，385.84（56.3～4020.5） mm^2 であった．

表 2.7.6.7-6 人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約（ONO-4059-02 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
PCNSL の診断日から登録までの期間 [a]（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

表 2.7.6.7-6 人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約（ONO-4059-02 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 (%)
PCNSL の診断日から登録までの期間 a)（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
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)
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（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

表 2.7.6.7-6 人口統計学的特性及びベースライン時の特性の要約（ONO-4059-02 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 (%)
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)
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)
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

a）PCNSL の診断日から登録日までの期間（月）＝（「登録日」－「PCNSL の診断日」＋1）／30.4375
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.1-4］

4） 治験薬の投与状況

サイクル数の要約を表 2.7.6.7-7 に，治験薬の曝露量及び投与状況を表 2.7.6.7-8 に示した．

データカットオフ時点で，SAF の被験者 44 名におけるサイクル数の中央値（最小値～最大値）は 3.5（1～22）サイクルであり，ONO-4059 の投与期間の中央値（最小値～最大値）

は 81.5（25～588）日であった．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 26640（4800～188160）mg であり，相対用量強度が 90%を超えた被験者は 38/44 名（86.4%）であった．

320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群では，サイクル数の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 3（1～22）サイクル，12（2～19）サイクル及び 5（1～8）サイクルであり，ONO-4059 の総投与量の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 18880（8320～187520）mg，124800（4800～188160）mg 及び 35200（13440～94560）mg であった．また，相対用量強度が 90%を超えた被験者はそれぞれ 19/20 名（95.0%），6/7 名（85.7%）及び 13/17 名（76.5%）であった．

なお，第 I 相試験パートのサイクル 1 において，ONO-4059 の服薬率はすべての被験者で 100%であり，総投与量の中央値（最小値～最大値）はコホート 1 で 8960（8960～8960）mg，コホート 2 で 13440（13360～13440）mg であった．

表 2.7.6.7-7　サイクル数の要約（ONO-4059-02 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

サイクル数は移行したサイクル数とし，サイクルの途中で中止したサイクルや休薬したサイクルも集計対象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3-1.1］

表 2.7.6.7-8 治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-4059-02 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

表 2.7.6.7-8　治験薬の曝露量及び投与状況（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き）

	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 (%)
第I相試験：サイクル1の服薬率（%）				
>=80-<=100	3 (15.0)	3 (42.9)	-	6 (13.6)
<80	0	0	-	0
n	3	3	-	6
Mean (SD)	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	-	100.0 (0.0)
Median	100.0	100.0	-	100.0
Min - Max	100 - 100	100 - 100	-	100 - 100

投与期間（日）＝「治験薬最終投与日」－「治験薬投与開始日」＋1
総投与量は実際に投与された投与量の総和とした．
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．試験途中において登録時の投与量から増量（又は減量）した場合，該当期間は変更後の用量を 1 日投与量として計算した．ただし，第 I 相試験パートのサイクル 1 の 1 日投与量は登録時の投与量を 1 日投与量として計算した．
サイクル 1 の服薬率（第 I 相試験パートのみ）については，服薬率（%）＝サイクル 1 の総投与回数／サイクル 1 の評価日数×100 とした．サイクル 1 の評価日数（日）は（サイクル 1 での血漿中薬物濃度検査を除くすべての検査の最終評価日－治験薬投与開始日＋1）とした．ただし，サイクル 1 の途中で中止した被験者の評価日数（日）は，（治験薬投与中止日－治験薬投与開始日＋1）とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3-1.2］

2.7.6.7.3　有効性の結果

本試験では，有効性の主要評価項目を ORR（中央判定）とした．

2.7.6.7.3.1　主要評価項目

1）　全奏効率（中央判定）

ORR（中央判定）の要約を表 2.7.6.7-9 に示した．

登録時の用法・用量別での ORR（中央判定）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 60.0%（12/20 名）［95%信頼区間：36.1，80.9］，100%（7/7 名）［95%信頼区間：59.0，100］及び 52.9%（9/17 名）［95%信頼区間：27.8，77.0］であった．

なお，全体での ORR（中央判定）は 63.6%（28/44 名）［95%信頼区間：47.8，77.6］であった．

表 2.7.6.7-9　全奏効率と最良総合効果の要約（中央判定）（ONO-4059-02 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

CR＝完全奏効，CRu＝不確定完全奏効，NE＝ 評価不能，PD＝ 進行，PR＝部分奏効，SD＝安定
ORR：最良総合効果が CR，CRu 又は PR と判定された被験者の割合．CRR：最良総合効果が CR，CRu と判定された被験者の割合．
最良総合効果は，International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準に従った．また，最良総合効果は，治験薬の投与開始日から中央判定委員会により 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中央判定委員会に判定された最良の総合効果とした．
a) 両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-1.1］

2.7.6.7.3.2　副次評価項目

1)　全奏効率（医師判定）

ORR の要約（医師判定）を表 2.7.6.7-10 に示した．

登録時の用法・用量別での ORR（医師判定）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 65.0%（13/20 名）［95%信頼区間：40.8，84.6］，100%（7/7 名）［95%信頼区間：59.0，100］及び 47.1%（8/17 名）［95%信頼区間：23.0，72.2］であった．

なお，全体での ORR（医師判定）は，63.6%（28/44 名）［95%信頼区間：47.8，77.6］であった．

表 2.7.6.7-10　全奏効率と最良総合効果の要約（医師判定）（ONO-4059-02 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

CR＝完全奏効，CRu＝不確定完全奏効，NE＝ 評価不能，PD＝ 進行，PR＝部分奏効，SD＝安定
ORR：最良総合効果が CR，CRu 又は PR と判定された被験者の割合．CRR：最良総合効果が CR，CRu と判定された被験者の割合．
最良総合効果は，International PCNSL Collaborative Group（IPCG）基準に従った．また，最良総合効果は，治験薬の投与開始日から 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した．
a) 両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-1.2］

2）　最良総合効果

登録時の用法・用量別での CRR［完全奏効（CR）又は不確定完全奏効（CRu）］（中央判定）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 25.0%（5/20 名），57.1%（4/7 名）及び 35.3%（6/17 名）であった．最良総合効果（中央判定）は，320 mg 群で CR が 10.0%（2/20 名），CRu が 15.0%（3/20 名），PR が 35.0%（7/20 名），SD が 20.0%（4/20 名）及び PD が 20.0%（4/20 名），480 mg 群で CR が 14.3%（1/7 名），CRu が 42.9%（3/7 名）及び PR が 42.9%（3/7 名）並びに 480 mg 朝食前投与群で CR が 5.9%（1/17 名），CRu が 29.4%（5/17 名），PR が 17.6%（3/17 名），SD が 17.6%（3/17 名）及び PD が 29.4%（5/17 名）であった（表 2.7.6.7-9）．

CRR（医師判定）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 25.0%（5/20 名），71.4%（5/7 名）及び 23.5%（4/17 名）であった．最良総合効果（医師判定）は，320 mg 群で CR が 15.0%（3/20 名），CRu が 10.0%（2/20 名），PR が 40.0%（8/20

名），SD が 25.0%（5/20 名）及び PD が 10.0%（2/20 名），480 mg 群で CR が 42.9%（3/7 名），CRu が 28.6%（2/7 名）及び PR が 28.6%（2/7 名）並びに 480 mg 朝食前投与群で 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）及び PD が 23.5%（4/17 名）であった（表 2.7.6.7-10）．

なお，全体での中央判定及び医師判定に基づく CRR は，それぞれ 34.1%（15/44 名）及び 31.8%（14/44 名）であった．

3)　奏効期間

中央判定及び医師判定に基づく DOR の要約をそれぞれ表 2.7.6.7-11 及び表 2.7.6.7-12 に，Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.7-1 及び図 2.7.6.7-2 に示した．

中央判定に基づき奏効（CR，CRu 又は PR）が認められた登録時の用法・用量別での被験者数は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 12 名，7 名及び 9 名であり，DOR（中央判定）の中央値はそれぞれ 3.70 カ月［95%信頼区間：0.85，N.A.］，10.22 カ月［95%信頼区間：0.56，N.A.］及び N.A.［95%信頼区間：0.92，N.A.］であった．また，医師判定に基づき奏効が認められた被験者数はそれぞれ 13 名，7 名及び 8 名であり，DOR（医師判定）の中央値はそれぞれ4.21 カ月［95%信頼区間：0.85，N.A.］，10.22 カ月［95%信頼区間：0.56，N.A.］及び N.A［95%信頼区間：0.92，N.A.］であった．

なお，全体では，中央判定及び医師判定に基づき奏効が認められた被験者（いずれも 28 名）における DOR の中央値は，それぞれ 10.22 カ月［95%信頼区間：1.71，N.A.］及び 10.22 カ月［95%信頼区間：1.97，N.A.］であった．

表 2.7.6.7-11　奏効期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 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+

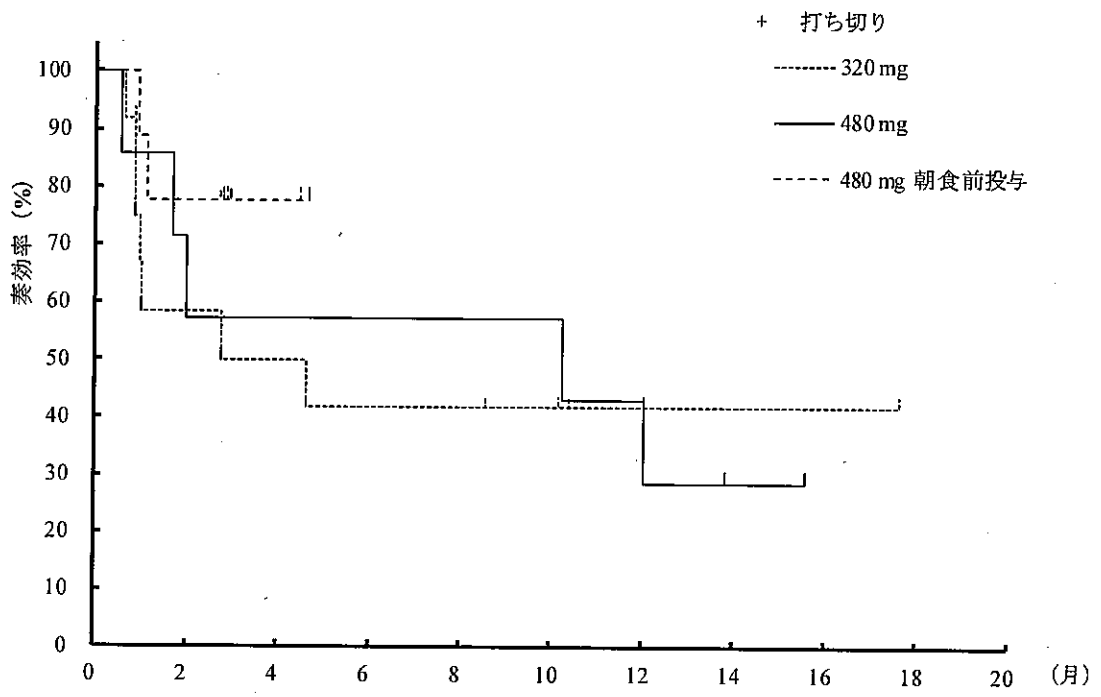
評価対象は試験を通じて確定された CR，CRu 又は PR を示した被験者とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて解析した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-2.1］

表 2.7.6.7-12　奏効期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 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^{+}

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．
a）Kaplan-Meier 法を用いて解析した．
b）　　打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-2.2］

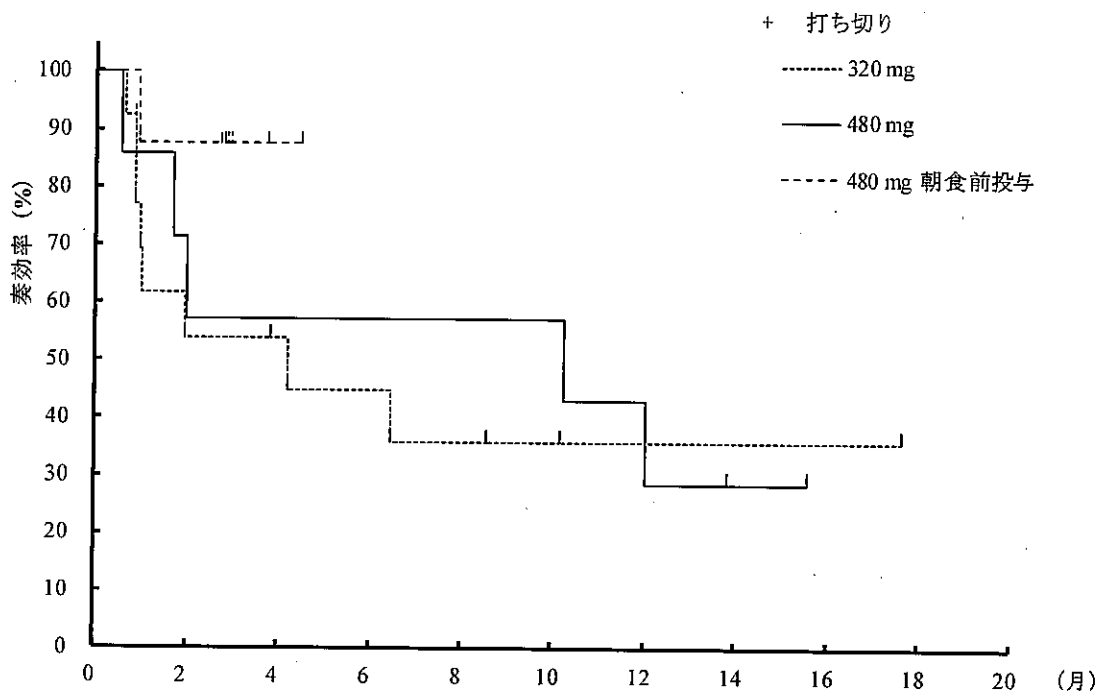
図 2.7.6.7-1　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）



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

図 2.7.6.7-2　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-2.2］

4）　**無病生存期間**

中央判定及び医師判定に基づく DFS の要約をそれぞれ表 2.7.6.7-13 及び表 2.7.6.7-14 に，Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に示した．

中央判定に基づき CR 又は CRu が認められた登録時の用法・用量別での被験者数は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 5 名，4 名及び 6 名であり，DFS（中央判定）の中央値はそれぞれ N.A.［95%信頼区間：4.63，N.A.］，10.22 カ月［95%信頼区間：9.23，N.A.］及び N.A.［95%信頼区間：N.A.，N.A.］であった．また，医師判定に基づき CR 又は CRu が認められた登録時の用法・用量別での被験者数はそれぞれ 5 名，5 名及び 4 名であり，DFS（医師判定）の中央値はそれぞれ N.A.［95%信頼区間：6.47，N.A.］，10.22 カ月［95%信頼区間：0.56，N.A.］及び N.A.［95%信頼区間：N.A.，N.A.］であった．

なお，全体では，中央判定に基づき CR 又は CRu が認められた被験者 15 名における DFS の中央値は 10.22 カ月［95%信頼区間：4.63，N.A.］であり，医師判定に基づき CR 又は CRu が認められた被験者 14 名における DFS の中央値は 10.22 カ月［95%信頼区間：6.47，N.A.］であった.

表 2.7.6.7-13　無病生存期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 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	1 (　5.0)	2 (28.6)	0	3 (　6.8)
打切り数	4 (20.0)	2 (28.6)	6 (35.3)	12 (27.3)
無病生存期間（月）				
Median	N.A.	10.22	N.A.	10.22
[95% CI][a)]	[4.63, N.A.]	[9.23, N.A.]	[N.A., N.A.]	[4.63, N.A.]
Min - Max[b)]	3.71^{+} - 17.61^{+}	7.39^{+} - 15.57^{+}	0.03^{+} - 3.71^{+}	0.03^{+} - 17.61^{+}

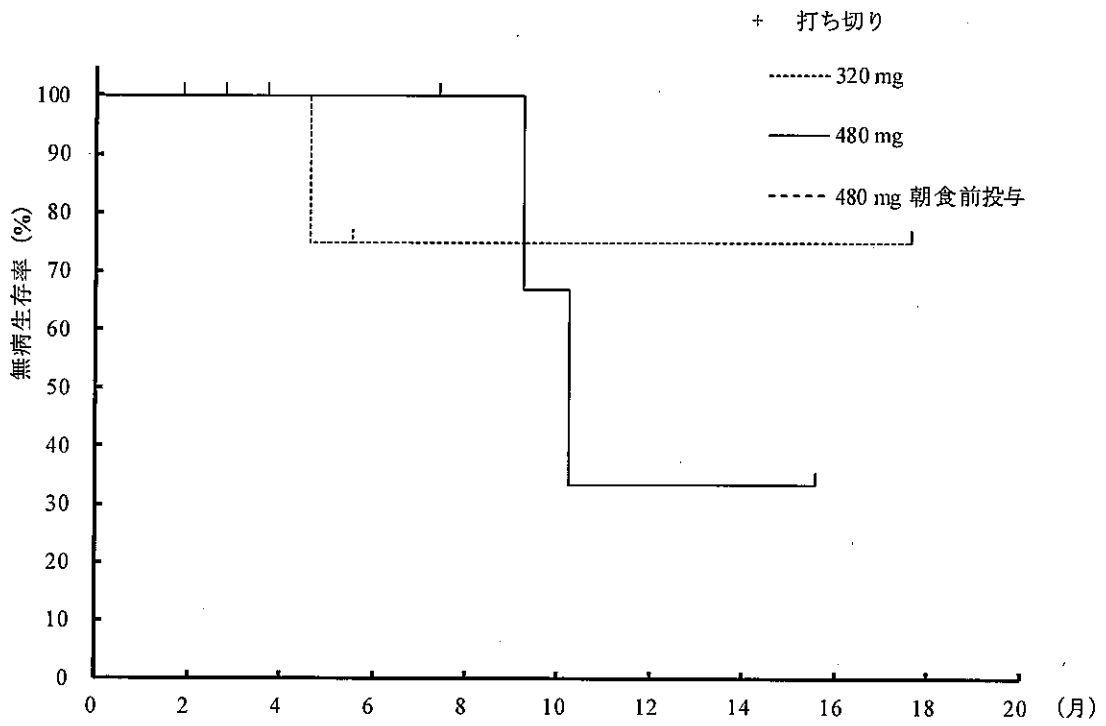
評価対象は試験を通じて確定された CR，CRu を示した被験者とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて解析した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-3.1］

表 2.7.6.7-14　無病生存期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 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	1 (5.0)	3 (42.9)	0	4 (9.1)
打切り数	4 (20.0)	2 (28.6)	4 (23.5)	10 (22.7)
無病生存期間（月）				
Median	N.A.	10.22	N.A.	10.22
[95% CI][a)]	[6.47, N.A.]	[0.56, N.A.]	[N.A., N.A.]	[6.47, N.A.]
Min - Max[b)]	0.03^{+} - 17.61^{+}	0.56 - 15.57^{+}	0.03^{+} - 4.47^{+}	0.03^{+} - 17.61^{+}

評価対象は試験を通じて確定された CR，CRu を示した被験者とした．
a）Kaplan-Meier 法を用いて解析した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-3.2］

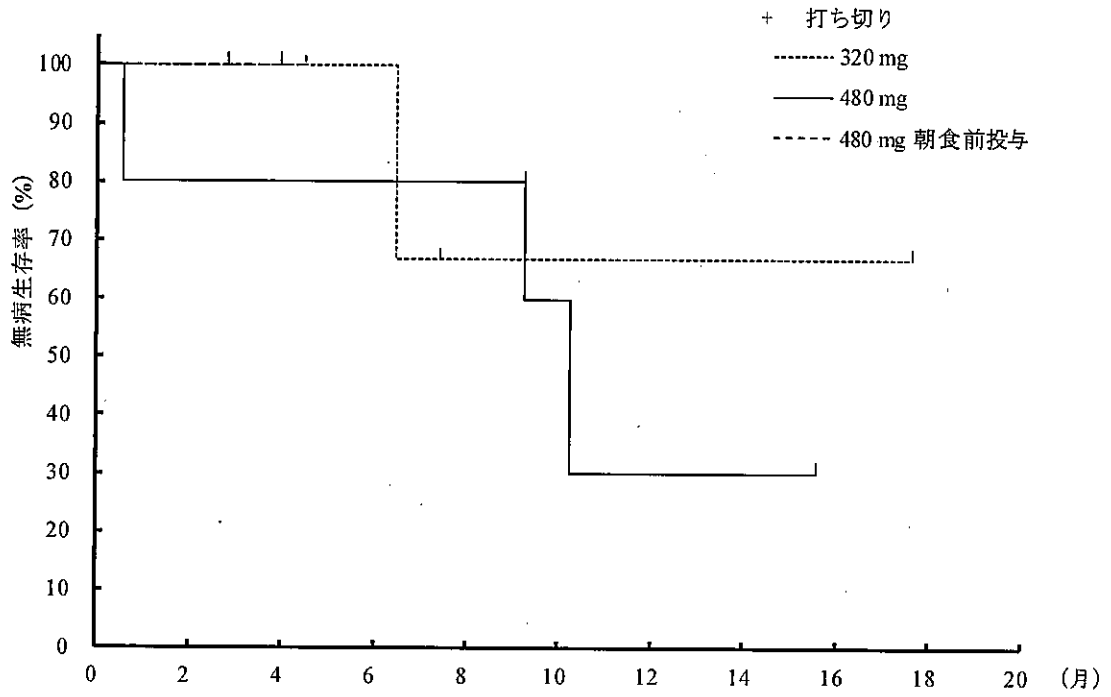
図 2.7.6.7-3　無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）



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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-3.1］

図 2.7.6.7-4　無病生存期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）



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

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-3.2］

5)　奏効に至るまでの期間

中央判定及び医師判定に基づく TTR の要約をそれぞれ表 2.7.6.7-15 及び表 2.7.6.7-16 に示した．

登録時の用法・用量別での TTR（中央判定）の中央値（最小値～最大値）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 0.92（0.85～1.25）カ月，0.92（0.30～0.95）カ月及び 0.92（0.79～0.95）カ月であった．また，TTR（医師判定）の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 0.92（0.85～7.46）カ月，0.92（0.30～0.95）カ月及び 0.92（0.89～1.84）カ月であった．

なお，全体では，中央判定及び医師判定に基づく TTR の中央値（最小値～最大値）は，それぞれ 0.92（0.30～1.25）カ月及び 0.92（0.30～7.46）カ月であった．

表 2.7.6.7-15　奏効に至るまでの期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-4.1］

表 2.7.6.7-16　奏効に至るまでの期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-4.2］

6) 無増悪生存期間

中央判定及び医師判定に基づく PFS の要約をそれぞれ表 2.7.6.7-17 及び表 2.7.6.7-18 に，Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6 に示した．

登録時の用法・用量別での PFS（中央判定）の中央値は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 2.07 カ月［95%信頼区間：1.77，N.A.］，11.10 カ月［95%信頼区間：1.41，N.A.］及び 5.78 カ月［95%信頼区間：0.99，5.78］であった．治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存率は，320 mg 群でそれぞれ 35.29%［95%信頼区間：14.94，56.53］，28.24%［95%信頼区間：9.87，50.12］及び28.24%［95%信頼区間：9.87，50.12］であった．480 mg 群では 6 ヵ月時点で 57.14%［95%信頼区間：17.19，83.71］及び 12 カ月時点で 42.86%［95%信頼区間：9.78，73.44］であり，18 カ月時点の無増悪生存率は算出されなかった．480 mg 朝食前投与群の無増悪生存率はいずれの時点においても 0%［95%信頼区間：N.A.，N.A.］であった．

登録時の用法・用量別での PFS（医師判定）の中央値は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 2.86 カ月［95%信頼区間：1.81，N.A.］，11.10 カ月［95%信頼区間：1.41，N.A.］及び N.A.［95%信頼区間：0.99，N.A.］であった．治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点の無増悪生存率は，320 mg 群でそれぞれ 40.64%［95%信頼区間：18.79，61.57］，34.83%［95%信頼区間：14.60，56.10］及び 34.83%［95%信頼区間：14.60，56.10］であった．480 mg群では6ヵ月時点で57.14%［95%信頼区間：17.19，83.71］及び 12 カ月時点で 42.86%［95%信頼区間：9.78，73.44］であり，18 カ月時点の無増悪生存率は算出されなかった．480 mg 朝食前投与群の無増悪生存率はいずれの時点においても算出されなかった．

なお，全体では，PFS（中央判定）の中央値は 2.92 カ月［95%信頼区間：1.84，11.10］であり，無増悪生存率は，治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点でそれぞれ 39.75%［95%信頼区間：23.94，55.13］，30.28%［95%信頼区間：14.94，47.21］及び 24.23%［95%信頼区間：9.68，42.28］であった．また，PFS（医師判定）の中央値は，5.16 カ月［95%信頼区間：1.84，12.91］であり，無増悪生存率は，治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点でそれぞれ 47.49%［95%信頼区間：31.59，61.80］，37.77%［95%信頼区間：21.07，54.41］及び 31.48%［95%信頼区間：14.80，49.69］であった．

表 2.7.6.7-17　無増悪生存期間の要約（中央判定）（ONO-4059-02 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.]

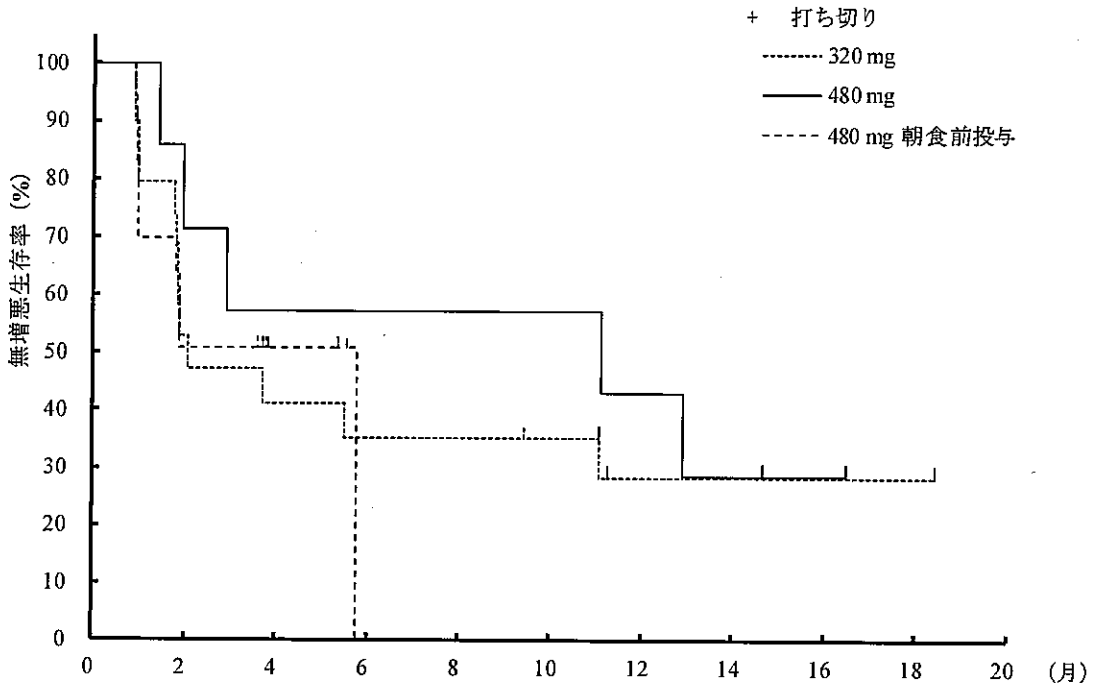
a）Kaplan-Meier 法を用いて解析した．
b）打切りデータであれば「+」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-5.1］

表 2.7.6.7-18　無増悪生存期間の要約（医師判定）（ONO-4059-02 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 法を用いて解析した.
b) 打切りデータであれば「+」を表示した.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-5.2］

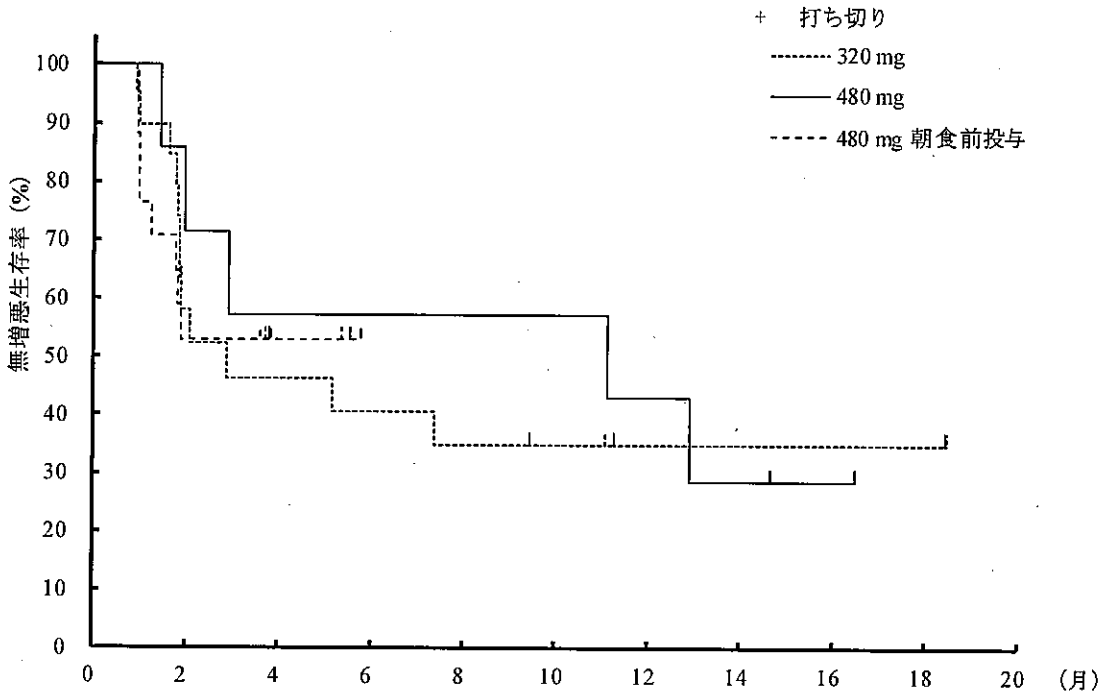
図2.7.6.7-5　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（中央判定）（ONO-4059-02試験，FAS）



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

図 2.7.6.7-6　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（医師判定）（ONO-4059-02 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［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-5.2］

7）　全生存期間

OS の要約を表 2.7.6.7-19 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-7 に示した．

イベント（死亡）の発現は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 5/20 名（25.0%），1/7 名（14.3%）及び 2/17 名（11.8%）であった．OS はいずれの用法・用量においても中央値に到達しなかった．治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点の生存率は，320 mg 群でそれぞれ 95.00%［95%信頼区間：69.47，99.28］，73.33%［95%信頼区間：46.80，88.10］及び 73.33%［95%信頼区間：46.80，88.10］であった．480 mg 群では 6 カ月時点で 85.71%［95%信頼区間：33.41，97.86］及び 12 カ月時点で 85.71%［95%信頼区間：33.41，97.86］であり，18 カ月時点の生存率は算出されなかった．480 mg 朝食前投与群では 6 カ月時点で 80.00%［95%信頼区間：37.35，95.07］であり，12 カ月及び 18 カ月時点の生存率は算出されなかった．

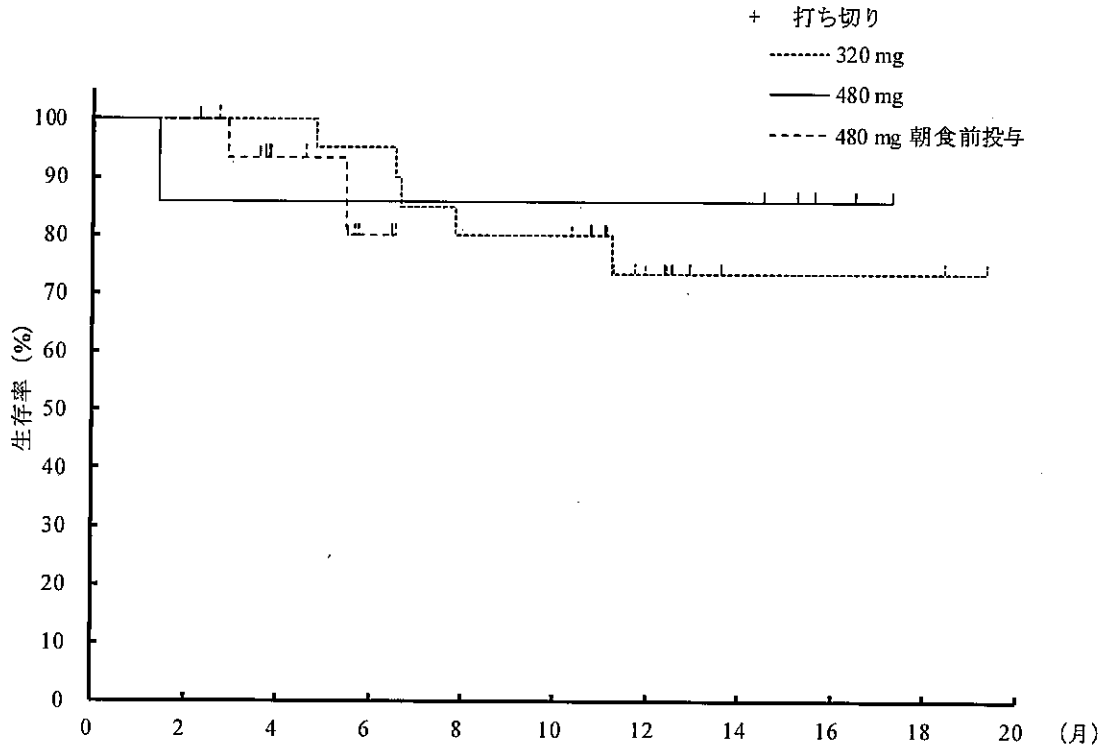
なお，全体でのイベント（死亡）の発現は 8 名であり，OS は中央値に到達しなかった．生存率は，治験薬投与開始後 6 カ月，12 カ月及び 18 カ月時点でそれぞれ 89.57% ［95%信頼区間：74.35，95.98］，74.56% ［95%信頼区間：54.65，86.70］及び 74.56% ［95%信頼区間：54.65，86.70］であった．

表 2.7.6.7-19　全生存期間の要約（ONO-4059-02 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 法を用いて解析した．
b）打切りデータであれば「＋」を表示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-6］

図 2.7.6.7-7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4059-02 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

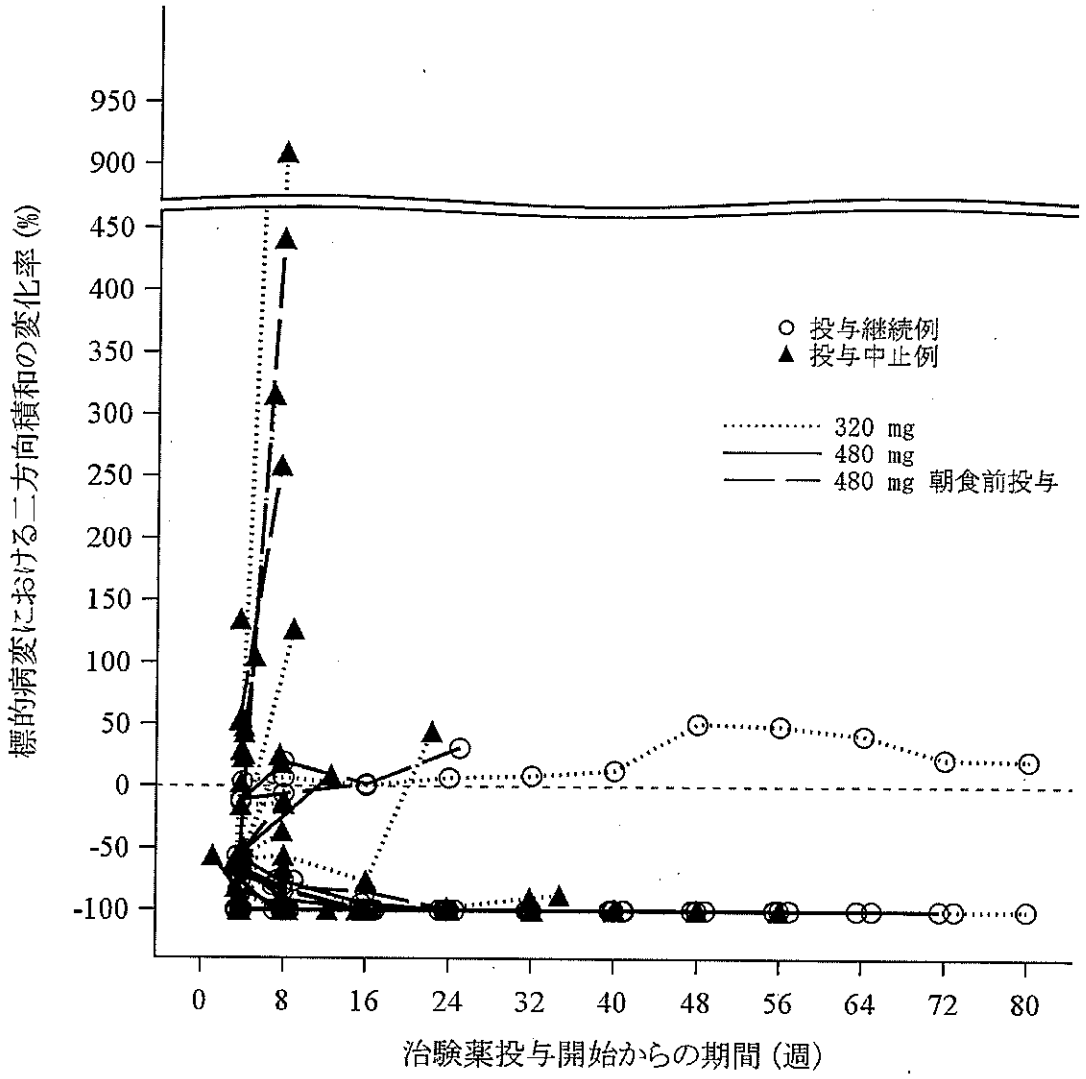
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-6］

8)　標的病変における二方向積和の変化率

中央判定に基づく標的病変における二方向積和の変化率の被験者ごとの推移図を図 2.7.6.7-8 に示した.

投与を継続している 480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群の多くの被験者において，標的病変が持続的に縮小していることが示された.

図 2.7.6.7-8 標的病変における二方向積和の変化率の被験者ごとの推移図（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）



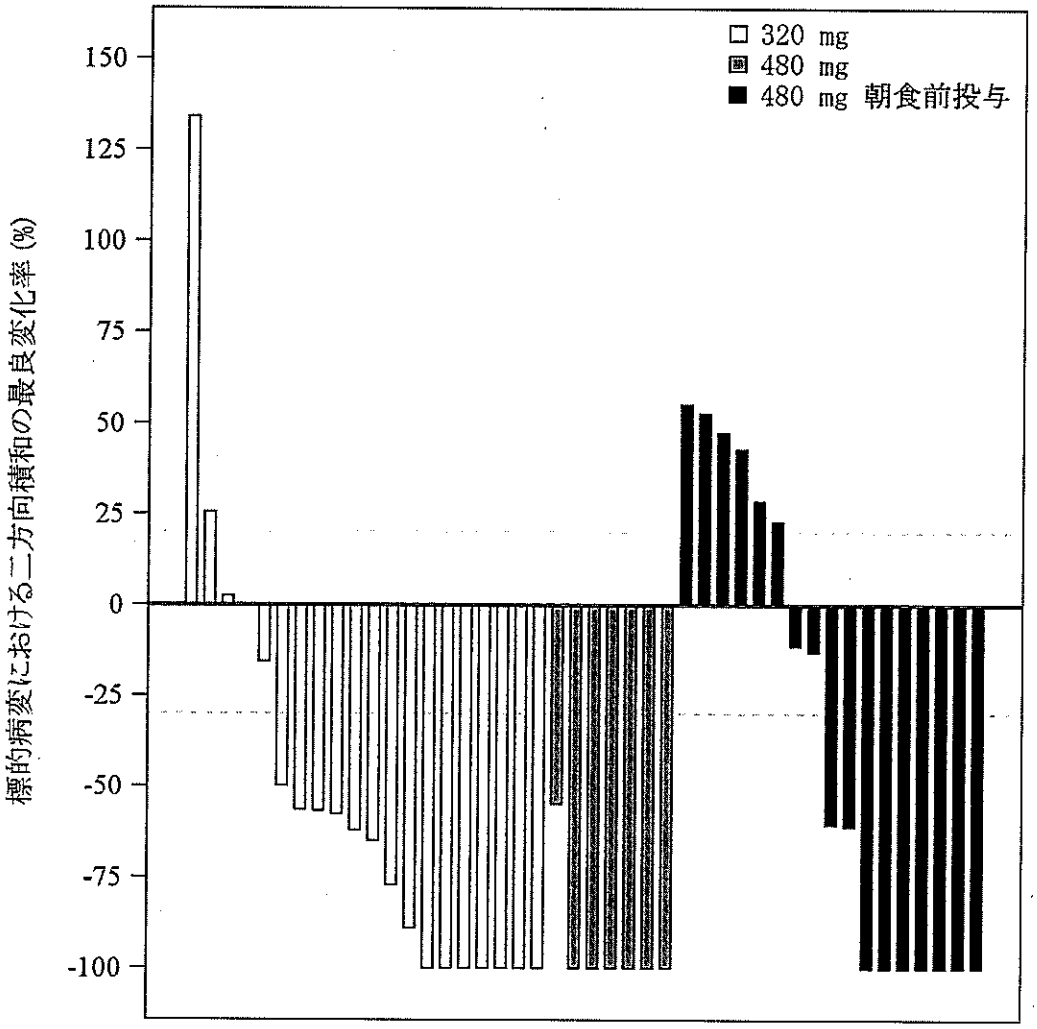
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-7.1］

9) **標的病変における二方向積和の最大変化率**

中央判定に基づく標的病変における二方向積和の最大変化率の waterfall plot を図 2.7.6.7-9 に示した．

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．320 mg 群では 19 名中 16 名，480 mg 群では 7 名全員，及び 480 mg 朝食前投与群では 17 名中 11 名で縮小が認められた．

図 2.7.6.7-9　標的病変における二方向積和の最大変化率の Waterfall Plot（中央判定）（ONO-4059-02 試験，FAS）



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

10）　EORTC QLQ-C30 及び BN20

EORTC QLQ-C30 及び BN20 の各尺度のスコアの要約を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-8.1 及び表 14.2-8.2］に示した.

ONO-4059 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「情緒」並びに「倦怠感」，「睡眠障害」，「食欲不振」，「便秘」及び「経済」であった.

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，「将来の不確実性」であった．

11） EQ-5D-3L

EQ-5D-3Lは，項目スコア，indexスコア及びVASスコアで構成される．項目スコアを［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-9.1］に，index スコアの要約を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-9.2］に示した．また，EQ-VAS スコアの要約を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.2-9.3］に示した．

項目スコアのうち，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が概ね改善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．

index スコア及び 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．

2.7.6.7.3.3 サブグループ解析

性別，年齢，PCNSL の診断日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，前治療回数，PCNSL に対する治療歴，予後因子，遺伝子変異（CARD11，CD79A，CD79B，MYD88）の有無，PCNSL のサブタイプ，標的病変における二方向積和（中央判定）及び KPS を層別因子とした，ORR（中央判定）に対するサブグループ解析の Forest plot を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）図 14.2-10.1～図 14.2-10.4］に示した．

ORR（中央判定）に対するサブグループ解析の結果，被験者数が 5 名以下の一部のサブグループを除き，登録時の用法・用量別及び被験者全体での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%）と同等以上であった．

なお，遺伝子変異（CARD11，CD79A，CD79B，MYD88）の有無，標的病変における二方向積和（中央判定）及びKPS を層別因子とした，DOR（中央判定），PFS（中央判定）及び OS に対するサブグループ解析も実施したが，各サブグループの被験者数が少なく，層別因子が DOR，PFS 及び OS に与える影響は特定できなかった．

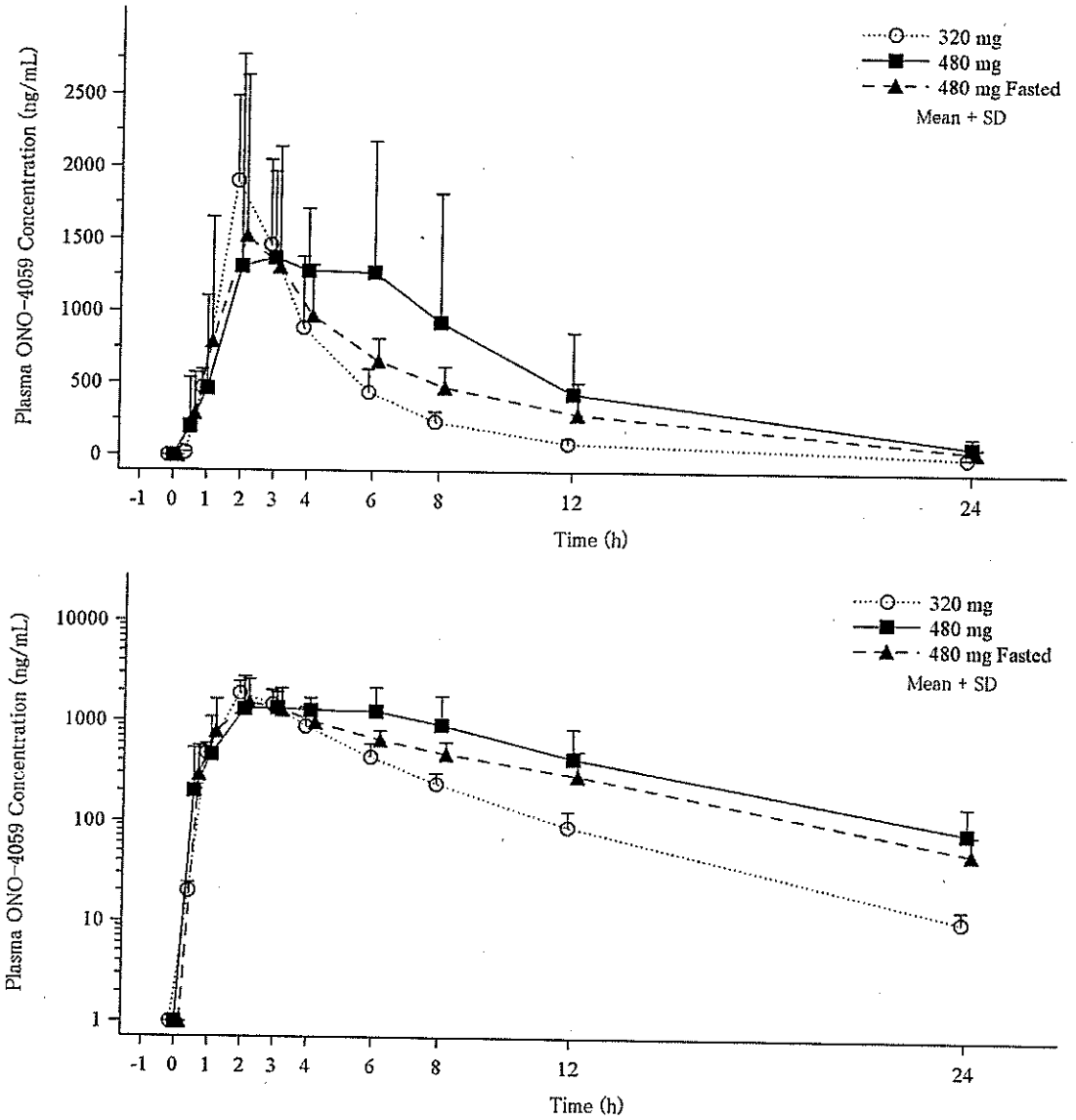
2.7.6.7.4 薬物動態の評価

2.7.6.7.4.1 血漿中 ONO-4059 濃度

28 日間を 1 サイクルとして，ONO-4059 320 mg 及び 480 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの平均血漿中 ONO-4059 濃度の用法・用量別の推移を図 2.7.6.7-10（サイクル 1 の 1 日目）及び図 2.7.6.7-11（サイクル 1 の 28 日目）に示した．

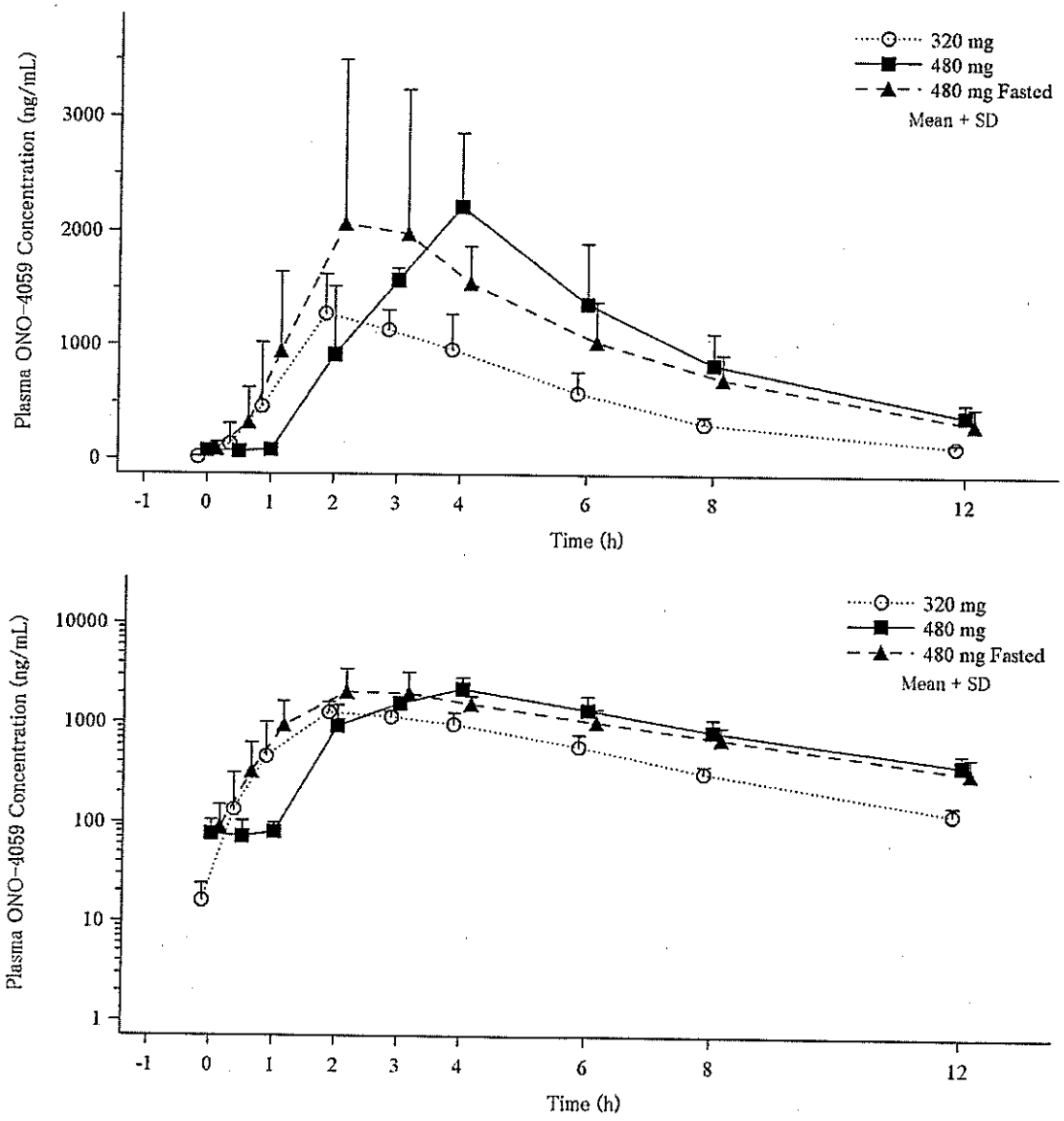
サイクル 1 の 1 日目において，血漿中 ONO-4059 濃度の平均値の推移は投与後約 2.27～3.19 時間で Cmax に達し，投与後 24 時間までの T1/2 は 3.78～5.21 時間であった．また，サイクル 1 の 28 日目においては，投与後 2.30～3.65 時間で Cmax に達し，投与後 12 時間までの T1/2 は 2.89～3.55 時間であった．

図 2.7.6.7-10　血漿中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 1 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）



上：線形グラフ，下：片対数グラフ
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）Figure 14.4-1-2-4］

図 2.7.6.7-11　血漿中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 28 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）



上：線形グラフ，下：片対数グラフ
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）Figure 14.4-1-2-5］

2.7.6.7.4.2　　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータ

28 日間を 1 サイクルとして，ONO-4059 320 mg 及び 480 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-20 に示した．

サイクル 1 の 1 日目における血漿中 ONO-4059 の Tmax の中央値（範囲）は，320 mg 群，480 mg 群及び 480 mg 朝食前投与群でそれぞれ 1.92（1.88～3.00）時間，1.87（1.08～6.03）時間及び 2.49（1.93～6.20）時間であった．Cmax（平均値±標準偏差）は，それぞれ 2070±

310 ng/mL，2140±868 ng/mL及び1760±929 ng/mL，AUC24h（平均値±標準偏差）は，それぞれ7050±1740 ng·h/mL，13400±6480 ng·h/mL及び9830±2650 ng·h/mLであった．

サイクル1の28日目における血漿中ONO-4059のTmaxの中央値（範囲）は，320 mg群，480 mg群及び480 mg朝食前投与群でそれぞれ1.97（1.92～3.00）時間，3.92（3.05～3.97）時間及び2.87（2.05～3.98）時間であった．Cmax（平均値±標準偏差）は，それぞれ1360±229 ng/mL，2270±556 ng/mL及び2690±1120 ng/mL，AUC24h（平均値±標準偏差）は，それぞれ6870±898 ng·h/mL，13500±3260 ng·h/mL及び13400±3910 ng·h/mLであった．

表 2.7.6.7-20　血漿中 ONO-4059 の薬物動態パラメータの要約（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）

Cohort	Descriptive Statistics	Cycle1 Day1 of the study treatment						Cycle1 Day28 of the study treatment				
		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng*h/mL)	AUCinf (ng*h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (mL/h)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC12h (ng*h/mL)	AUC24h (ng*h/mL)	T1/2 (h)
320 mg	n [a)]	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	2070	2.27	7050	7110	3.78	47100	1360	2.30	6370	6870	2.89
	SD	310	0.635	1740	1750	0.349	12800	229	0.610	872	898	0.928
	%CV	15.0	28.0	24.6	24.6	9.2	27.1	16.8	26.5	13.7	13.1	32.1
	Min	1730	1.88	5160	5210	3.46	37000	1180	1.92	5800	6240	2.18
	Median	2130	1.92	7410	7460	3.73	42900	1290	1.97	5940	6470	2.55
	Max	2340	3.00	8580	8650	4.15	61500	1620	3.00	7380	7900	3.94
	Geometric Mean	2050	2.21	6900	6950	3.77	46000	1350	2.25	6330	6830	2.80
480 mg	n [a)]	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	2140	2.99	13400	13900	4.72	39400	2270	3.65	11800	13500	3.31
	SD	868	2.66	6480	6800	1.57	15300	556	0.517	2980	3260	0.600
	%CV	40.5	88.8	48.5	48.8	33.2	38.7	24.5	14.2	25.3	24.2	18.1
	Min	1200	1.08	8820	9450	3.45	22100	1650	3.05	9560	11400	2.91
	Median	2310	1.87	10500	10600	4.25	45300	2450	3.92	10600	11700	3.02
	Max	2910	6.03	20800	21800	6.47	50800	2720	3.97	15100	17200	4.00
	Geometric Mean	2010	2.30	12400	13000	4.56	37000	2220	3.62	11500	13200	3.28
480 mg Fasted	n [a)]	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5
	Mean	1760	3.19	9830	10300	5.21	49600	2690	2.80	11800	13400	3.55
	SD	929	1.67	2650	2650	1.49	13200	1120	0.770	3550	3910	0.841
	%CV	52.7	52.4	26.9	25.8	28.7	26.6	41.6	27.5	30.1	29.2	23.7
	Min	706	1.93	6470	7040	2.86	36400	1570	2.05	7570	7870	2.35
	Median	1840	2.49	9800	10200	5.54	48100	2350	2.87	10900	12500	3.68
	Max	2760	6.20	13000	13200	6.81	68200	4090	3.98	15500	17500	4.47
	Geometric Mean	1530	2.89	9530	9970	5.00	48100	2500	2.72	11400	12900	3.46

a) Number of subjects except for NC
NC: Not Calculated

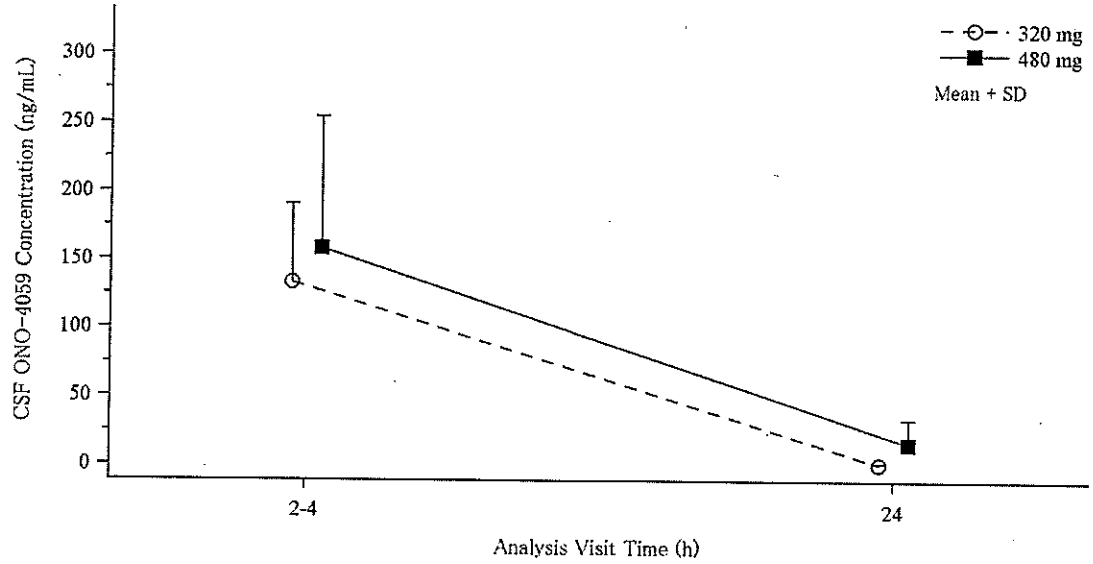
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）Table 14.4-2］

2.7.6.7.4.3 脳脊髄液中 ONO-4059 濃度

28 日間を 1 サイクルとして，ONO-4059 320 mg 及び 480 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの，CSF 中 ONO-4059 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.7-12（サイクル 1 の 1 日目）及び図 2.7.6.7-13（サイクル 1 の 28 日目）に示した．

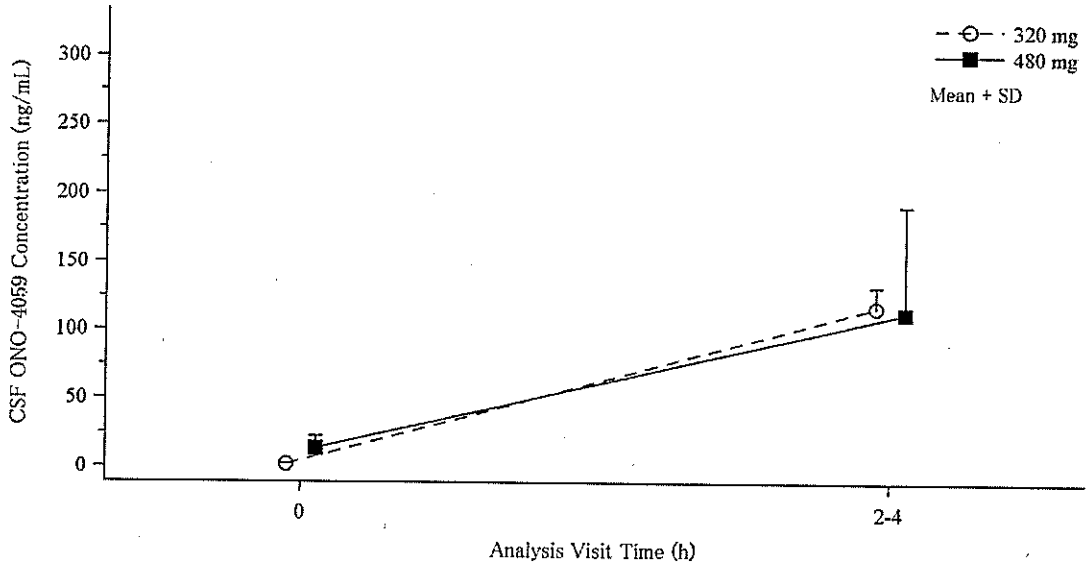
サイクル 1 の 1 日目において，投与後 2～4 時間の CSF 中 ONO-4059 濃度の平均値は 320 mg 群及び 480 mg 群でそれぞれ 133 ng/mL 及び 158 ng/mL，投与 24 時間後では，それぞれ 1.77 ng/mL 及び 16.3 ng/mL であった．また，28 日目の投与前では，それぞれ 2.19 ng/mL 及び 14.0 ng/mL，投与後 2～4 時間では，それぞれ 117 ng/mL 及び 113 ng/mL であった．

図 2.7.6.7-12 脳脊髄液中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 1 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）Figure 14.4-3-2-1］

図 2.7.6.7-13 脳脊髄液中 ONO-4059 濃度の平均値（＋標準偏差）の推移（サイクル 1 の 28 日目）（ONO-4059-02 試験，薬物動態解析対象集団）



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）Figure 14.4-3-2-2］

2.7.6.7.5 安全性の結果

1) 用量制限毒性及び最大耐用量

第 I 相試験パートでは，いずれのコホートにおいても DLT は認められず，480 mg 1 日 1 回までの忍容性が確認された．

第 II 相試験パートは，480 mg 1 日 1 回にて開始したが，第 I 相試験パートのコホート 2（480 mg 1 日 1 回）の 1 例目の被験者において，DLT 評価期間以降にニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患（転帰：死亡）が認められた（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎又は間質性肺疾患は，いずれの事象か特定されなかったため，本報告書の有害事象の集計表では，それぞれの事象について 1 名の発現として表示した）．続いて第 II 相試験パートに登録された 4 名のうち，1～3 例目の被験者に多形紅斑（いずれも重篤な副作用）が認められた．そのため，治験調整医師との協議の上，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 1 日 1 回に変更した．

なお，第 II 相試験パートにおいて 320 mg 1 日 1 回の被験者登録終了後，並行して進めていた国内臨床薬理試験（ONO-4059-04）の結果から，海外第 I 相試験（ONO-4059POE001）及び国内第 I 相試験（ONO-4059-01）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，第 II 相試験パートに 480 mg 朝食前投与群を新たに追加した．

2) 有害事象

集計は，サイクル 1 の 1 日目からデータカットオフ時点までに発生した有害事象を対象に行った．医師から報告された有害事象名は，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 による読替えを行い，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類した．有害事象の Grade は，米国国立がん研究所（NCI）-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．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」及び「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」と判定された場合に，副作用として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.7-21 に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体で，有害事象の発現頻度は 86.4%（38/44 名）であり，副作用の発現頻度は 79.5%（35/44 名）であった．Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 47.7%（21/44 名）及び 43.2%（19/44 名）であった．

死亡に至った有害事象は 1/44 名（2.3%）に認められ，本事象は副作用と判断された．重篤な有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 20.5%（9/44 名）及び 13.6%（6/44 名）であった．投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 6.8%（3/44 名）及び 6.8%（3/44 名），休薬に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 40.9%（18/44 名）及び 29.5%（13/44 名），減量に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 2.3%（1/44 名）及び 2.3%（1/44 名）であった．

表 2.7.6.7-21　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-4059-02 試験，SAF）

	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
	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	(%)
有害事象発現者数	16	(80.0)	6	(30.0)	7	(100.0)	5	(71.4)	15	(88.2)	10	(58.8)	38	(86.4)	21	(47.7)
死亡に至った有害事象発現者数	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
重篤な有害事象発現者数	1	(5.0)	0		5	(71.4)	5	(71.4)	3	(17.6)	3	(17.6)	9	(20.5)	8	(18.2)
投与中止に至った有害事象発現者数	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	0		0		3	(6.8)	3	(6.8)
休薬に至った有害事象発現者数	5	(25.0)	4	(20.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	10	(58.8)	7	(41.2)	18	(40.9)	13	(29.5)
減量に至った有害事象発現者数	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
副作用発現者数	15	(75.0)	6	(30.0)	7	(100.0)	4	(57.1)	13	(76.5)	9	(52.9)	35	(79.5)	19	(43.2)
死亡に至った副作用発現者数	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
重篤な副作用発現者数	0		0		4	(57.1)	4	(57.1)	2	(11.8)	2	(11.8)	6	(13.6)	6	(13.6)
投与中止に至った副作用発現者数	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	0		0		3	(6.8)	3	(6.8)
休薬に至った副作用発現者数	4	(20.0)	4	(20.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	7	(41.2)	5	(29.4)	13	(29.5)	11	(25.0)
減量に至った副作用発現者数	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．

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

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-22 に示した.

ONO-4059 が投与された被験者全体で，有害事象の発現頻度は 86.4%（38/44 名）であった．全体で 5%以上に認められた有害事象は，発疹が 31.8%（14/44 名），好中球数減少及び白血球数減少が各 13.6%（6/44 名），便秘及び多形紅斑が各 11.4%（5/44 名），貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，悪心，口内炎，嘔吐，血中ビリルビン増加，血小板数減少及び薬疹が各 9.1%（4/44 名）並びに尿路感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，高トリグリセリド血症，脂質異常症，頭痛，痙攣発作及び斑状丘疹状皮疹が各 6.8%（3/44 名）であった.

b) 副作用

副作用の発現頻度を表 2.7.6.7-23 に示した.

ONO-4059 が投与された被験者全体で，副作用の発現頻度は 79.5%（35/44 名）であった．全体で 5%以上に認められた副作用は，発疹が 29.5%（13/44 名），好中球数減少及び白血球数減少が各 13.6%（6/44 名），多形紅斑が 11.4%（5/44 名），リンパ球減少症，好中球減少症，血中ビリルビン増加，血小板数減少及び薬疹が各 9.1%（4/44 名）並びに悪心，口内炎，嘔吐，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少及び斑状丘疹状皮疹が各 6.8%（3/44 名）であった.

c) Grade 別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-22 に，Grade 3 以上の副作用の発現頻度を表 2.7.6.7-23 に示した.

ONO-4059 が投与された被験者全体で，Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は 47.7%（21/44 名）であった．2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であった．また，Grade 3 以上の副作用の発現頻度は 43.2%（19/44 名）であった．2 名以上に認められた Grade 3 以上の副作用は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であった.

d） 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-5.1.1～表 14.3.1-5.1.4］に，発現時期別の副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-5.2.1～表 14.3.1-5.2.4］に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体での発現時期別の有害事象の発現頻度は，治験薬投与開始後 1 日～28 日では 81.8%（36/44 名），29 日～56 日では 2.3%（1/44 名）及び 57 日～84 日では 2.9%（1/34 名）であり，85 日～112 日，113 日～140 日，141 日～168 日及び 169 日以降では初回発現した有害事象は認められなかった．被験者全体で 5%以上に認められた有害事象の大部分は，発現した被験者の半数以上で 1 日～28 日に初回発現が認められた．また，発現時期別の副作用の発現頻度は，治験薬投与開始後 1 日～28 日では 65.9%（29/44 名），29 日～56 日では 4.5%（2/44 名），57 日～84 日では 5.6%（2/34 名），85 日～112 日では 4.0%（1/25 名）及び 113 日～140 日では 4.8%（1/21 名）であり，141 日～168 日及び 169 日以降では初回発現した副作用は認められなかった．被験者全体で 5%以上に認められた副作用の大部分は，発現した被験者の半数以上で 1 日～28 日に初回発現が認められた．

なお，169 日以降に初回発現が認められた有害事象は，回転性めまい［14.3%（2/14 名）］並びに膀胱炎，足部白癬，陰部そう痒症及び湿性咳嗽［各 7.1%（1/14 名）］であった．169 日以降に初回発現が認められた副作用はなかった．

e） サブグループ解析

有害事象の発現頻度に対する性別，年齢，前治療回数，PCNSL のサブタイプを層別因子としたサブグループ解析の結果を［総括報告書5.3.5.2-1（ONO-4059-02試験）表14.3.1-14.1.1～表 14.3.1-14.4.2］に示した．

性別を層別因子としたサブグループ解析において，有害事象の発現頻度は，男性［75.0%（18/24 名）］より女性［100%（20/20 名）］で高かった．各サブグループで 15%以上に認められた有害事象は，男性では発疹が 25.0%（6/24 名）及び多形紅斑が 20.8%（5/24 名）であり，女性では発疹が 40.0%（8/20 名），好中球数減少及び白血球数減少が各 25.0%（5/20 名），好中球減少症が 20.0%（4/20 名），並びに貧血，便秘，口内炎，リンパ球数減少，嘔吐，高トリグリセリド血症，頭痛，痙攣発作及び斑状丘疹状皮疹が各 15.0%（3/20 名）であった．Grade 3 以上の有害事象の発現頻度も，男性［33.3%（8/24 名）］より女性［65.0%（13/20 名）］で高かった．2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，男性では多形紅斑［3 名（12.5%）］であり，女性では好中球減少症，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［各 2 名（10.0%）］であった．

年齢，前治療回数及び PCNSL のサブタイプが有害事象の発現頻度に与える影響は示されなかった．

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.7-24 に示した．

ONO-4059 が投与された被験者 44 名において，サイクル 1 の 1 日目からデータカットオフ時点までに死亡した被験者は 8 名（18.2%）であり，死亡の理由は「原疾患」が 6 名（13.6%）及び「その他」が 2 名（4.5%）（そのうち 1 名は有害事象による死亡）であった．

死亡に至った有害事象は，1/44 名（2.3%）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認められ，いずれの事象も副作用と判断された．当該被験者は第 I 相試験パートでコホート 2（480 mg 群 1 日 1 回）に割付けされ，治験薬投与開始後 33 日目（DLT 評価期間終了後）に発現したこれらの事象により治験薬の投与は中止された．

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-25 に，重篤な副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-9.2］に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体で，重篤な有害事象の発現頻度は 20.5%（9/44 名）であった．重篤な有害事象の内訳は，痙攣発作及び多形紅斑が各 4.5%（2/44 名）並びに白内障，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，血尿，頭蓋内出血，脊椎圧迫骨折，間質性肺疾患及び薬疹が各 2.3%（1/44 名）であった．

重篤な副作用の発現頻度は 13.6%（6/44 名）であった．重篤な副作用の内訳は，多形紅斑が 4.5%（2/44 名）並びに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，血尿，間質性肺疾患及び薬疹が各 2.3%（1/44 名）であった．

(3) 他の重要な有害事象

a) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-26 に，投与中止に至った副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-6.2］に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体で，投与中止に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，いずれも 6.8%（3/44 名）であった．投与中止に至った有害事象の内訳は，薬疹が 4.5%（2/44 名）並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が各 2.3%（1/44 名）であった．投与中止に至った有害事象は，いずれも副作用と判断され，重症度は Grade 3 以

上であった．投与中止に至った有害事象のうち，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が認められた被験者はこれらの事象が原因で死亡し，2 名中 1 名の薬疹は重篤な有害事象として報告された．

b) 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-27 に，休薬に至った副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-7.2］に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体で，休薬に至った有害事象の発現頻度は 40.9%（18/44 名）であり，休薬に至った副作用の発現頻度は 29.5%（13/44 名）であった．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であり，尿路感染及び痙攣発作を除きいずれも副作用と判断された．休薬に至った有害事象のうち，3 名中 2 名の多形紅斑，痙攣発作，肺炎及び血尿は，重篤な有害事象として報告された．

c) 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.7-28 に，減量に至った副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-8.2］に示した．

ONO-4059 が投与された被験者全体で，減量に至った有害事象及び副作用の発現頻度は，いずれも 2.3%（1/44 名）であった．減量に至った有害事象は発疹が 1 名（2.3%）であり，副作用と判断された．重篤な減量に至った有害事象は認められなかった．

(4) 特定の有害事象

特定の有害事象の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-12.1.1］に，特定の副作用の発現頻度を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-12.1.2］に示した．

特定の有害事象とは，出血に関連した有害事象，血球減少に関連した有害事象，感染に関連した有害事象，過敏症に関連した有害事象，皮疹に関連した有害事象，下痢に関連した有害事象と定義した．

a) 出血

出血に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 11.4%（5/44 名）及び 6.8%（3/44 名）であった．出血に関連した有害事象の内訳は結膜出血，血尿，頭蓋内出血，紫斑及び硬膜下血腫が各 1 名（2.3%）であり，結膜出血，血尿及び紫斑は副作用と判断された．Grade 3 以上の出血に関連した有害事象は認められなかった．

b） **血球減少**

血球減少に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，20.5%（9/44 名）及び 18.2%（8/44 名）であった．血球減少に関連した有害事象の内訳は貧血，リンパ球減少症及び好中球減少症が各4名（9.1%），白血球減少症が2名（4.5%）並びに血小板減少症が1名（2.3%）であり，貧血の 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が各 2 名（4.5%）並びに白血球減少症が 1 名（2.3%）であった．

c） **感染**

感染に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 31.8%（14/44 名）及び 11.4%（5/44 名）であった．感染に関連した有害事象の内訳は尿路感染が 3 名（6.8%），上咽頭炎及び口腔ヘルペスが各2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名（2.3%）であった．そのうち口腔ヘルペス［2名（4.5%）］，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［各1名（2.3%）］は副作用と判断され，口腔ヘルペスを除き Grade 3 以上の重篤な有害事象として報告された．そのほかに，Grade 3 以上の感染に関連した有害事象は尿路感染 1 名（2.3%）であった．

d） **過敏症**

過敏症に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 61.4%（27/44 名）及び 59.1%（26/44 名）であった．過敏症に関連した有害事象の内訳は発疹が 14 名（31.8%），多形紅斑が 5 名（11.4%），薬疹及び口内炎が各 4 名（9.1%），斑状丘疹状皮疹が 3 名（6.8%），そう痒症が 2 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名（2.3%）であり，発疹及び口内炎の各1名並びに水疱，皮膚炎及び過敏症を除き，いずれも副作用と判断された．Grade 3 以上の過敏症に関連した有害事象は，多形紅斑が3名（6.8%），薬疹が2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が各1名（2.3%）であり，いずれも副作用と判断された．

e） **皮疹**

皮疹に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 54.5%（24/44 名）及び 54.5%（24/44 名）であった．皮疹に関連した有害事象の内訳は発疹が 14 名（31.8%），多形紅斑が 5 名（11.4%），薬疹が 4 名（9.1%），斑状丘疹状皮疹が 3 名（6.8%）及び水疱が 1 名（2.3%）であり，発疹の 1 名及び水疱を除き，いずれも副作用と判断された．Grade 3 以上の皮疹に関連した有害事象は，多形紅斑が 3 名（6.8%），薬疹が 2 名（4.5%）並びに発疹及び斑状丘疹状皮疹が各 1 名（2.3%）であり，いずれも副作用と判断された．

f) 下痢

下痢に関連した有害事象及び副作用の発現頻度は，それぞれ 4.5%（2/44 名）及び 2.3%（1/44 名）であった．下痢に関連した有害事象の内訳は下痢が 2 名（4.5%）であり，そのうち 1 名の下痢は副作用と判断された．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．

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）14.3.3 項］に記載した．

4) 臨床検査値

治験期間を通して，臨床検査値にベースラインと比較して特記すべき変動は認められなかった．

5) 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

(1) バイタルサイン

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．

(2) 12 誘導心電図

QTcB が 480 ms を超えた被験者数は 2 名（4.5%）であった．QTcF が 480 ms を超えた被験者はいなかった．QTcB がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者数は 1 名（2.3%）で，QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はいなかった．

(3) Karnofsky Performance Status

ONO-4059 投与後の KPS は，ほとんどの被験者においてベースライン時と同程度であった．

6) バイオマーカーの評価

サイクル 1 の ONO-4059 投与 28 日目におけるサイトカイン（IL-4，IL-10）及びケモカイン（CXCL12，CXCL13）値のベースライン値からの変化率に，特記すべき変化は認められなかった．

サイクル1の28日目からサイクル5の1日目までの各時点におけるIgA，IgG及びIgMのベースラインからの変化量の中央値は，それぞれ−22.0～−10.0 mg/dL，−100～−64.5 mg/dL及び−18.0～−8.0 mg/dLの範囲であった．

2.7.6.7.6 結論

本試験の第Ⅰ相試験パートでは，いずれのコホート（320 mg群及び480 mg群）においてもDLTは認められず，再発又は難治性のPCNSL患者に対し480 mg 1日1回までの忍容性が確認された．

有効性は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で以下のとおりであった：

- 主要評価項目であるIPCG基準に従ったORR（中央判定）は480 mg朝食前投与群で52.9%（9/17名）［95%信頼区間：27.8，77.0］であり，CRR（CR又はCRu）は35.3%（6/17名）であった．なお，320 mg群及び480 mg群のORR（中央判定）は，60.0%（12/20名）［95%信頼区間：36.1，80.9］及び100%（7/7名）［95%信頼区間：59.0，100］であり，CRRは25.0%（5/20名）及び57.1%（4/7名）であった．
- 副次評価項目であるORR（医師判定）は480 mg朝食前投与群で47.1%（8/17名）［95%信頼区間：23.0，72.2］であり，CRR（CR又はCRu）は23.5%（4/17名）であった．なお，320 mg群及び480 mg群のORR（医師判定）は，65.0%（13/20名）［95%信頼区間：40.8，84.6］及び100%（7/7名）［95%信頼区間：59.0，100］であり，CRRは25.0%（5/20名）及び71.4%（5/7名）であった．
- PFS（中央判定）の中央値は，480 mg朝食前投与群で5.78カ月［95%信頼区間：0.99，5.78］，OSは中央値に到達しなかった．なお，320 mg群及び480 mg群での結果は，PFS（中央判定）の中央値がそれぞれ2.07カ月［95%信頼区間：1.77，N.A.］，11.10カ月［95%信頼区間：1.41，N.A.］，OSはいずれも中央値に到達しなかった．
- TTR（中央判定）の中央値は，480 mg朝食前投与群で0.92（0.79～0.95）カ月，DOR（中央判定）の中央値がN.A.［95%信頼区間：0.92，N.A.］であった．
- 投与を継続している480 mg群及び480 mg朝食前投与群の多くの被験者では，標的病変における二方向積和の変化率（中央判定）を指標とする標的病変の持続的な縮小が認められた．
- EORTC QLQ-C30の「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．また，EQ-5D-3Lのindexスコア及び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．

薬物動態については，以下のとおりであった：

・ ONO-4059 を 480 mg で反復経口投与したとき，320 mg で反復経口投与したときに比べ血漿中 ONO-4059 の曝露量（Cmax 及び AUC）は増加した．ONO-4059 投与前のトラフ時点において，CSF 中の ONO-4059 濃度は，血漿中の ONO-4059 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 を反復経口投与したとき，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 ONO-4059 の曝露量に大きな差異は認められなかった．

安全性については，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で以下のとおりであった：

・ 有害事象は 86.4%（38/44 名）に認められた．全体で 5%以上に認められた有害事象は，発疹が 31.8%（14/44 名），好中球数減少及び白血球数減少が各 13.6%（6/44 名），便秘及び多形紅斑が各 11.4%（5/44 名），貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，悪心，口内炎，嘔吐，血中ビリルビン増加，血小板数減少及び薬疹が各 9.1%（4/44 名）並びに尿路感染，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，高トリグリセリド血症，脂質異常症，頭痛，痙攣発作及び斑状丘疹状皮疹が各 6.8%（3/44 名）であった．

・ 副作用は 79.5%（35/44 名）に認められた．全体で 5%以上に認められた副作用は，発疹が 29.5%（13/44 名），好中球数減少及び白血球数減少が各 13.6%（6/44 名），多形紅斑が 11.4%（5/44 名），リンパ球減少症，好中球減少症，血中ビリルビン増加，血小板数減少及び薬疹が各 9.1%（4/44 名）並びに悪心，口内炎，嘔吐，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少及び斑状丘疹状皮疹が各 6.8%（3/44 名）であった．

・ Grade 3 以上の有害事象は 47.7%（21/44 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であった．

・ Grade 3 以上の副作用は 43.2%（19/44 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3 以上の副作用は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であった．

・ 死亡に至った有害事象は，1/44 名（2.3%）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認められ，いずれの事象も副作用と判断された．

- 重篤な有害事象及び副作用は，それぞれ 20.5%（9/44 名）及び 13.6%（6/44 名）に認められた．死亡に至ったニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患を除く重篤な有害事象の内訳は，多形紅斑及び痙攣発作が各 2 名（4.5%）並びに白内障，気管支肺アスペルギルス症，肺炎，脊椎圧迫骨折，頭蓋内出血，血尿及び薬疹が各 1 名（2.3%）であった．このうち，多形紅斑，気管支肺アスペルギルス症，肺炎，血尿及び薬疹は副作用と判断され，転帰は，気管支肺アスペルギルス症（不明）を除きいずれも回復又は軽快であった．
- 投与中止に至った有害事象は 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・イロベチイ肺炎及び間質性肺疾患が各 2.3%（1/44 名）であり，いずれも副作用と判断された．
- 休薬に至った有害事象は 40.9%（18/44 名）に認められた．全体で 2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，多形紅斑が 6.8%（3/44 名）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 4.5%（2/44 名）であり，尿路感染及び痙攣発作を除き，いずれも副作用と判断された．
- 減量に至った有害事象として発疹が 2.3%（1/44 名）に認められ，副作用と判断された．

以上より，ONO-4059 の 480 mg 1 日 1 回（空腹時）投与は，有効かつ安全性への懸念が少なく，再発又は難治性の PCNSL 患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考えた．

2.7.6.7.7　　付録

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
全体	16	(80.0)	6	(30.0)	7	(100.0)	5	(71.4)	15	(88.2)	10	(58.8)	38	(86.4)	21	(47.7)
血液およびリンパ系障害	4	(20.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	1	(14.3)	4	(23.5)	2	(11.8)	10	(22.7)	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)
リンパ節症	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
血小板減少症	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
耳および迷路障害	1	(5.0)	0		2	(28.6)	0		0		0		3	(6.8)	0	
回転性めまい	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
耳痛	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
耳鳴	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
内分泌障害	0		0		0		0		2	(11.8)	0		2	(4.5)	0	
クッシング様症状	0		0		0		0		2	(11.8)	0		2	(4.5)	0	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
眼障害	2	(10.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		5	(11.4)	1	(2.3)
白内障	0		0		2	(28.6)	1	(14.3)	0		0		2	(4.5)	1	(2.3)
結膜出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
複視	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
網膜裂孔	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
胃腸障害	8	(40.0)	0		2	(28.6)	0		6	(35.3)	1	(5.9)	16	(36.4)	1	(2.3)
便秘	1	(5.0)	0		0		0		4	(23.5)	0		5	(11.4)	0	
悪心	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	4	(9.1)	1	(2.3)
口内炎	2	(10.0)	0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		4	(9.1)	0	
嘔吐	1	(5.0)	0		0		0		3	(17.6)	0		4	(9.1)	0	
下痢	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
舌苔	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
腹部膨満	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
口腔知覚不全	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
歩行障害	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
肝胆道系障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
肝機能異常	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
免疫系障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
過敏症	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
感染症および寄生虫症	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)
傷害、中毒および処置合併症	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
脊椎圧迫骨折	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	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
臨床検査	7	(35.0)	2	(10.0)	4	(57.1)	1	(14.3)	5	(29.4)	2	(11.8)	16	(36.4)	5	(11.4)
好中球数減少	3	(15.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	6	(13.6)	2	(4.5)
白血球数減少	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	6	(13.6)	2	(4.5)
血中ビリルビン増加	4	(20.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		4	(9.1)	1	(2.3)
血小板数減少	1	(5.0)	0		2	(28.6)	0		1	(5.9)	0		4	(9.1)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(10.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	3	(6.8)	2	(4.5)
リンパ球数減少	1	(5.0)	0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		3	(6.8)	1	(2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	2	(4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
体重増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 4）

	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	(%)
代謝および栄養障害	1	(5.0)	0		2	(28.6)	1	(14.3)	7	(41.2)	5	(29.4)	10	(22.7)	6	(13.6)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		3	(17.6)	2	(11.8)	3	(6.8)	2	(4.5)
脂質異常症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
高カリウム血症	0		0		0		0		2	(11.8)	0		2	(4.5)	0	
低カリウム血症	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		2	(4.5)	1	(2.3)
低ナトリウム血症	0		0		0		0		2	(11.8)	2	(11.8)	2	(4.5)	2	(4.5)
低アルブミン血症	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
食欲減退	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		3	(6.8)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
筋肉痛	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
神経系障害	3	(15.0)	0		1	(14.3)	0		3	(17.6)	1	(5.9)	7	(15.9)	1	(2.3)
頭痛	2	(10.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		3	(6.8)	0	
痙攣発作	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	3	(6.8)	1	(2.3)
浮動性めまい	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
てんかん	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	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 5）

	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	(%)
精神障害	0		0		2	(28.6)	0		3	(17.6)	0		5	(11.4)	0	
譫妄	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
不眠症	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	0		2	(4.5)	0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
生殖系および乳房障害	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
陰部そう痒症	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		3	(6.8)	2	(4.5)
誤嚥	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
しゃっくり	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)
湿性咳嗽	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-22　有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 6）

SOC PT	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			
	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	(%)
皮膚および皮下組織障害	11	(55.0)	3	(15.0)	6	(85.7)	3	(42.9)	10	(58.8)	2	(11.8)	27	(61.4)	8	(18.2)
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)
そう痒症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
脱毛症	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	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)
紫斑	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-4.3］

表 2.7.6.7-23　副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）

	副作用															
	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	(%)
全体	15	(75.0)	6	(30.0)	7	(100.0)	4	(57.1)	13	(76.5)	9	(52.9)	35	(79.5)	19	(43.2)
血液およびリンパ系障害	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	
眼障害	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
結膜出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
胃腸障害	6	(30.0)	0		1	(14.3)	0		4	(23.5)	1	(5.9)	11	(25.0)	1	(2.3)
悪心	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	
嘔吐	1	(5.0)	0		0		0		2	(11.8)	0		3	(6.8)	0	
便秘	0		0		0		0		2	(11.8)	0		2	(4.5)	0	
舌苔	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
腹部膨満	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
下痢	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-23　副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 1）

SOC PT	副作用															
	320 mg N = 20				480 mg N = 7				480 mg 朝食前投与 N = 17				全体 N = 44			
	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	(%)
感染症および寄生虫症	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)
臨床検査	7	(35.0)	2	(10.0)	4	(57.1)	1	(14.3)	5	(29.4)	2	(11.8)	16	(36.4)	5	(11.4)
好中球数減少	3	(15.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	6	(13.6)	2	(4.5)
白血球数減少	2	(10.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	0		2	(11.8)	1	(5.9)	6	(13.6)	2	(4.5)
血中ビリルビン増加	4	(20.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		4	(9.1)	1	(2.3)
血小板数減少	1	(5.0)	0		2	(28.6)	0		1	(5.9)	0		4	(9.1)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(10.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	3	(6.8)	2	(4.5)
リンパ球数減少	1	(5.0)	0		1	(14.3)	1	(14.3)	1	(5.9)	0		3	(6.8)	1	(2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	2	(4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
アミラーゼ増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
リパーゼ増加	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
心電図２相性Ｔ波	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-23 副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 2）

	副作用															
	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	(%)
代謝および栄養障害	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		4	(23.5)	3	(17.6)	6	(13.6)	3	(6.8)
高カリウム血症	0		0		0		0		2	(11.8)	0		2	(4.5)	0	
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		2	(11.8)	2	(11.8)	2	(4.5)	2	(4.5)
脂質異常症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		0		0		2	(4.5)	0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
食欲減退	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
筋骨格痛	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
神経系障害	3	(15.0)	0		0		0		0		0		3	(6.8)	0	
浮動性めまい	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
頭痛	2	(10.0)	0		0		0		0		0		2	(4.5)	0	
精神障害	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
譫妄	0		0		1	(14.3)	0		0		0		1	(2.3)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
蛋白尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-23　副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）（続き 3）

	副作用															
	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	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		2	(4.5)	2	(4.5)
しゃっくり	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)
皮膚および皮下組織障害	11	(55.0)	3	(15.0)	6	(85.7)	3	(42.9)	9	(52.9)	2	(11.8)	26	(59.1)	8	(18.2)
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)
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)
紫斑	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

MedDRA ver 21.1J

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．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-4.4］

表 2.7.6.7-24　死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4059-02 試験，SAF）

SOC PT	有害事象								副作用							
	320 mg N = 20		480 mg N = 7		480 mg 朝食前投与 N = 17		全体 N = 44		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	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)
感染症および寄生虫症	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)
間質性肺疾患	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)	0		1	(14.3)	0		1	(2.3)

MedDRA ver 21.1J
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．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-10］

表 2.7.6.7-25　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
全体	1	(5.0)	0		5	(71.4)	5	(71.4)	3	(17.6)	3	(17.6)	9	(20.5)	8	(18.2)
眼障害	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
白内障	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
感染症および寄生虫症	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	2	(11.8)	2	(11.8)	3	(6.8)	3	(6.8)
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)
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

表 2.7.6.7-25　重篤な有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
神経系障害	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
痙攣発作	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
頭蓋内出血	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	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)
皮膚および皮下組織障害	0		0		3	(42.9)	3	(42.9)	0		0		3	(6.8)	3	(6.8)
多形紅斑	0		0		2	(28.6)	2	(28.6)	0		0		2	(4.5)	2	(4.5)
薬疹	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		1	(2.3)	1	(2.3)

MedDRA ver 21.1J

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-9.1］

表 2.7.6.7-26　投与中止に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
全体	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	0		0		3	(6.8)	3	(6.8)
感染症および寄生虫症	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		1	(14.3)	1	(14.3)	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)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		2	(4.5)	2	(4.5)
薬疹	1	(5.0)	1	(5.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0		0		2	(4.5)	2	(4.5)

MedDRA ver 21.1J

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-6.1］

表 2.7.6.7-27　休薬に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
SOC PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	5	(25.0)	4	(20.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	10	(58.8)	7	(41.2)	18	(40.9)	13	(29.5)
胃腸障害	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
悪心	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
感染症および寄生虫症	1	(5.0)	0		1	(14.3)	0		2	(11.8)	2	(11.8)	4	(9.1)	2	(4.5)
尿路感染	0		0		1	(14.3)	0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
肺炎	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
口腔ヘルペス	1	(5.0)	0		0		0		0		0		1	(2.3)	0	
臨床検査	2	(10.0)	2	(10.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	3	(6.8)	3	(6.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	2	(4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	2	(4.5)
血中ビリルビン増加	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
好中球数減少	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)
白血球数減少	1	(5.0)	1	(5.0)	0		0		0		0		1	(2.3)	1	(2.3)

表 2.7.6.7-27　休薬に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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			
	全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上		全Grade		Grade 3以上	
SOC PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	0		0		0		0		2	(11.8)	2	(11.8)	2	(4.5)	2	(4.5)
高トリグリセリド血症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
脂質異常症	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)
神経系障害	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
痙攣発作	1	(5.0)	0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
血尿	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	2	(10.0)	2	(10.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	4	(23.5)	2	(11.8)	8	(18.2)	6	(13.6)
多形紅斑	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(28.6)	2	(28.6)	0		0		3	(6.8)	3	(6.8)
斑状丘疹状皮疹	0		0		0		0		2	(11.8)	1	(5.9)	2	(4.5)	1	(2.3)
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)
発疹	0		0		0		0		1	(5.9)	1	(5.9)	1	(2.3)	1	(2.3)

MedDRA ver 21.1J

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-7.1］

表 2.7.6.7-28　減量に至った有害事象の発現頻度（ONO-4059-02 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	(%)
全体	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	
発疹	0		0		0		0		1	(5.9)	0		1	(2.3)	0	

MedDRA ver 21.1J

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-4059-02 試験）表 14.3.1-8.1］