目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 6
2.7.4.1.1.3 治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 17
2.7.4.2.1.2 死亡 29
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 33
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象 43
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.7.4.2.1.6 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較 53
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価 53
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 54
2.7.4.4.2 ECG 54
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1 内因性要因 55
2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5 過量投与 57
2.7.4.5.6 薬物乱用 57
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 57
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 57
2.7.4.6 市販後データ 57
2.7.4.7 付録 57

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた試験の概略 5

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の定義 6
表 2.7.4.1.1.2-2　有害事象の評価規準 7
表 2.7.4.1.1.2-3　有害事象の収集範囲 7
表 2.7.4.1.1.3-1　治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準（GO29365試験，JO40762試験） 7
表 2.7.4.1.2-1　各試験の安全性解析対象例の内訳 11
表 2.7.4.1.2-2　曝露状況の要約（GO29365試験，JO40762試験） 11
表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性（GO29365試験，JO40762試験） 13
表 2.7.4.1.3-2　ベースライン時の疾患特性（GO29365試験，JO40762試験） 14
表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（GO29365試験） 16
表 2.7.4.2.1-2　安全性の概要（JO40762試験） 17
表 2.7.4.2.1.1-1　発現率10%以上の有害事象及び副作用（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 19
表 2.7.4.2.1.1-2　発現率10%以上の有害事象及び副作用（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 22
表 2.7.4.2.1.1-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 24
表 2.7.4.2.1.1-4　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 27
表 2.7.4.2.1.1-5　発現率10%以上の有害事象及び副作用（JO40762試験） 28
表 2.7.4.2.1.1-6　発現率10%以上の重症度別の有害事象（JO40762試験） 29
表 2.7.4.2.1.2-1　死亡理由の内訳（GO29365試験） 30
表 2.7.4.2.1.2-2　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 31
表 2.7.4.2.1.2-3　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 32
表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 34
表 2.7.4.2.1.3-2　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 37
表 2.7.4.2.1.3-3　重篤な有害事象の要約（JO40762試験） 39
表 2.7.4.2.1.4.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 41
表 2.7.4.2.1.4.1-2　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 42
表 2.7.4.2.1.4.1-3　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験）43
表 2.7.4.2.1.4.2-1　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 45
表 2.7.4.2.1.4.2-2　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 47
表 2.7.4.2.1.4.2-3　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験） 48
表 2.7.4.5.1-1　性別の安全性の概要（GO29365試験） 55
表 2.7.4.5.1-2　年齢別の安全性の概要（GO29365試験） 56
表 2.7.4.7-1　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 58
表 2.7.4.7-2　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 59
表 2.7.4.7-3　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験） 60

表 2.7.4.7-4　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....61
表 2.7.4.7-5　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....63
表 2.7.4.7-6　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験）.....64
表 2.7.4.7-7　好中球減少の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....64
表 2.7.4.7-8　好中球減少の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....65
表 2.7.4.7-9　好中球減少の要約（JO40762試験）.....65
表 2.7.4.7-10　血小板減少の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....66
表 2.7.4.7-11　血小板減少の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....66
表 2.7.4.7-12　血小板減少の要約（JO40762試験）.....67
表 2.7.4.7-13　貧血の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....67
表 2.7.4.7-14　貧血の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....68
表 2.7.4.7-15　貧血の要約（JO40762試験）.....68
表 2.7.4.7-16　末梢性ニューロパチーの要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....69
表 2.7.4.7-17　末梢性ニューロパチーの要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....69
表 2.7.4.7-18　末梢性ニューロパチーの要約（JO40762試験）.....70
表 2.7.4.7-19　感染症の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）71
表 2.7.4.7-20　感染症の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....72
表 2.7.4.7-21　感染症の要約（JO40762試験）.....73
表 2.7.4.7-22　腫瘍崩壊症候群の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....74
表 2.7.4.7-23　腫瘍崩壊症候群の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....74
表 2.7.4.7-24　腫瘍崩壊症候群の要約（JO40762試験）.....75
表 2.7.4.7-25　肝毒性の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）75
表 2.7.4.7-26　肝毒性の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）.....76
表 2.7.4.7-27　肝毒性の要約（JO40762試験）.....76
表 2.7.4.7-28　発がん性に関連する事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）.....77
表 2.7.4.7-29　発がん性に関連する事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）77
表 2.7.4.7-30　発がん性に関連する事象の要約（JO40762試験）.....78

略語一覧

略語	英名	和名
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
acMMAE	antibody-conjugated monomethyl auristatin E	抗体結合型モノメチルアウリスタチン E
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度時間曲線下面積
BR	bendamustine and rituximab	ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochromes P450	シトクロム P450
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EDC	electronic data capture	—
GCB	germinal center B-cell	胚中心 B 細胞
MedDRA	—	ICH 国際医学用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
NOS	not otherwise specified	非特異型
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Pola + BR	polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab	ポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

ポライビー点滴静注用（以下，本剤）は，抗体薬物複合体であるポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対する本剤，ベンダムスチン及びリツキシマブ併用（Pola + BR）療法の安全性は，GO29365試験及び JO40762試験の2試験の成績に基づき評価した。なお，GO29365試験では，Pola + BR 療法又は BR 療法を実施した再発又は難治性の DLBCL 患者のみを安全性評価対象例とし，それ以外の患者は安全性評価対象例には含めなかった。また，安全性の比較では，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートで Pola + BR 療法を受けた群（以下，Pola + BR［PIb/II］群）45例及び第 II 相ランダム化パートの Arm D（以下，BR 群）39例を比較した。

また，国内第 I 相臨床試験（JO29138試験）の結果を安全性評価の参考とした。これらの試験の概略を表 2.7.4.1.1.1-1に示す。

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートは2018年4月30日にデータカットオフした結果，GO29365試験の Arm G（以下，第 II 相新剤型コホート）は2019年3月15日にデータカットオフした結果，JO40762試験は2019年12月24日にデータカットオフした結果，JO29138試験は2019年6月17日にデータカットオフした結果を記載した。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた試験の概略

地域	試験番号	相 (依頼者)	対象	試験デザイン	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO29138	I (中外)	再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	非盲検，用量漸増	7	本剤1.0及び1.8 mg/kg (Q3W)	安全性，忍容性，PK	5.3.3.2-1 <参考>
国内	JO40762	II (中外)	再発又は難治性の DLBCL 患者	非盲検，単群	35	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	5.3.5.2-3 <評価>
海外	GO29365[b]	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性の DLBCL 患者	第 Ib 相パート：非盲検，単群	6	本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a]	安全性，忍容性，第 II 相試験推奨用量	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 <評価>
				第 II 相ランダム化パート：非盲検，2 群	80	Arm C 本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a] Arm D リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
				第 II 相新剤型コホート：非盲検，単群	42	Arm G 本剤1.8 mg/kg +リツキシマブ375 mg/m^2 + ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a]	PK，安全性	

CRR：完全奏効割合，Q3W：3 週間ごと，PK：薬物動態，PRA：Primary Response Assessment

a) 本剤はサイクル 1 Day 2，サイクル 2 以降は Day 1 に投与，リツキシマブは各サイクル Day 1 に投与，ベンダムスチンはサイクル 1 Day 2 及び Day 3，サイクル 2 以降は Day 1 及び Day 2 に投与し 6 サイクル実施

b) 安全性評価に用いたパート及びコホートのみを記載

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

1)　有害事象の定義

a.　有害事象

各試験とも，治験薬を投与された被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象を治験薬との因果関係の有無は問わず有害事象とした。各試験の詳細な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の定義

試験名	有害事象の定義
GO29365試験 JO40762試験	治験薬の使用と時間的関連性のある，あらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患を指し，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。 既存の疾患又は症状の増悪（既知の疾患又は症状の性質，頻度又は重症度の悪化）。ただし，原疾患の予想される進行と一致する事象は除く。 ベースライン時に認められなかった間欠性の医学的症状（頭痛等）の再発。 臨床検査値又は他の臨床所見（心電図［ECG］，エックス線等）の悪化のうち，臨床症状と関連するもの，又は治験薬・併用薬の用法・用量の変更や，治験薬の投与中止につながるもの。 治験実施計画書に規定された処置に関連する有害事象。同意取得後，治験薬投与開始前に発現したものを含む（例：スクリーニング時の生検等の侵襲的な処置に関連した重篤な有害事象等）。
JO29138試験	治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は病気をいい，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。ただし，原疾患に伴う症状，病勢の進行又は新病変の出現については有害事象として取り扱わない。また，リンパ球数減少及びリンパ球数減少に伴う白血球減少は本剤の薬理作用によると考えられるため，有害事象として取り扱わない。

b.　副作用（因果関係が否定できない有害事象）

いずれの試験も主治医が有害事象と治験薬との因果関係の有無を「あり」又は「なし」で評価し，因果関係が「あり」の有害事象を副作用（因果関係が否定できない有害事象）として取り扱った。

c.　重篤な有害事象

いずれの試験も以下のものを重篤な有害事象として取り扱った。

- 死亡（実際に死因となった有害事象，又は致死的な有害事象）
- 生命を脅かすもの（主治医により，その事象の発現時点において被験者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）
- 入院又は入院期間の延長を要するもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（通常の生活機能を営む能力を著しく損なう有害事象）
- 女性被験者の妊娠に関わるすべての重篤な有害事象（例：胎児における事象，妊娠中/妊娠後の母体における事象，出産した児における先天異常/先天性欠損）
- 主治医により重要な医学的事象であると判断されるもの（被験者を危機にさらす又は上記のような結末に至らぬよう内科的又は外科的な処置を必要とする事象）

2)　有害事象の評価基準

各試験の有害事象の評価基準を表 2.7.4.1.1.2-2に示す。

表 2.7.4.1.1.2-2　有害事象の評価規準

試験名	有害事象の重症度判定	有害事象の読替え用語集
GO29365試験	CTCAE v4.0	MedDRA Version 21.0
JO40762試験	CTCAE v4.03	MedDRA Version 21.0
JO29138試験	CTCAE v4.03	MedDRA Version 17.0

CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

3)　有害事象の収集

各試験の有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2-3に示す。

表 2.7.4.1.1.2-3　有害事象の収集範囲

試験名	期間	対象
GO29365試験	同意取得後かつ治験薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（例：生検などの侵襲的処置，投薬の中止等に関連する重篤な有害事象）
	治験薬投与開始後，治験薬の最終投与後90日まで	治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象
	以降	治験薬との因果関係を問わない死亡，その他の重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象 オビヌツズマブを含むコホートでは，二次性悪性腫瘍は新たなリンパ腫治療の有無や期限を問わず報告する。
JO40762試験	同意取得後かつ治験薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置に関連する重篤な有害事象等）
	治験薬投与開始後，治験薬の最終投与日から90日間まで	治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象
	以降	治験薬投与に関連すると考えられる重篤な有害事象又は特に注目すべき有害事象
JO29138試験	治験薬投与開始後，治験薬最終投与日から28日後まで	全ての有害事象
	以降	治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

2.7.4.1.1.3　治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準

本剤の安全性評価に用いた GO29365試験及び JO40762試験の治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準を表 2.7.4.1.1.3-1に示す。オビヌツズマブに関する基準を除き，両試験の基準に大きな違いはなかった。なお，JO29138試験の治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準は，5.3.3.2-1 表 9.4.1.1-1に示した。

表 2.7.4.1.1.3-1　治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準（GO29365試験，JO40762試験）

イベント	対応	
	GO29365試験	JO40762試験
感染又は発熱を伴うかどうかを問わない，各サイクル Day 1 における Grade3/4 の好中球減少症（初	すべての治験薬の投与を延期する。ただし，14日を超えて延期することはできない。 G-CSF を投与する。 ANC が次回サイクルの Day 7の予定日までに1000/μL 超に回復した場合は，すべての治験薬を全量で投与を	すべての治験薬の投与を延期する。ただし，14日を超えて延期することはできない。 G-CSF を投与する。 ANC が次回サイクルの Day 7の予定日までに1000/μL 超に回復した場合は，すべての治験薬を全量で投与を

イベント	対応	
	GO29365試験	JO40762試験
発）[a)]	再開する。 ANC が次回サイクルの Day 8の予定日以降に1000/μL 超に回復した場合は，ベンダムスチンの用量を70 mg/m^{2}に減量して投与を再開する。 好中球減少症の主な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合，主治医はベンダムスチンを減量しなくてもよい。 ただし決定は治験依頼者又は医学専門家と協議のうえ合意を得たうえで行うこと。	再開する。 ANC が次回サイクルの Day 8の予定日以降に1000/μL 超に回復した場合は，ベンダムスチンの用量を70 mg/m^{2}に減量して投与を再開する。 好中球減少症の主な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合，主治医はベンダムスチンを減量しなくてもよい。
各サイクル Day 1 における Grade3/4の好中球減少症（再発）	すべての治験薬の投与を延期する。ただし，14日を超えて延期することはできない。 ANC が次回サイクルの Day 7の予定日までに1000/μL 超に回復した場合は，すべての治験薬を全量で投与を再開する。 ANC が次回サイクルの Day 8の予定日以降に1000/μL 超に回復した場合： 好中球減少症による本剤の減量は許容されない。 ベンダムスチンの用量を一段階減量（70 mg/m^2，1回目の減量）して投与を再開する。既に1回減量している場合は，ベンダムスチンの用量を更に一段階減量（50 mg/m^2，2回目の減量）して投与を再開する。 2回を超えるベンダムスチンの用量減量は許容されない。G-CSF の使用に加え，ベンダムスチンの用量を減量したにも関わらず，持続的に（14日を超える投与延期に至る）Grade 3/4の好中球減少症を発現している場合は，すべての治験薬を永続的に中止する。	
重度の血小板減少症（血小板数10,000/μL 未満）及び／又は症候性の出血（抗凝固薬又は血小板凝集抑制薬を併用していない場合）	重度の血小板減少症（血小板数10,000/μL 未満）又は症候性の出血（血小板数に関わらず）が回復するまでオビヌツズマブの投与を延期する。[b)]	—
血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）及び/又は出血を伴う症候性出血 [c), d)] （抗凝固剤又は血小板凝集抑制薬を併用している場合）	血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）又は症候性の出血（血小板数に関わらず）が回復するまでオビヌツズマブの投与を延期する。[b)] LMWH を投与中の被験者が血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）を発現した場合は，LMWH の用量を減量する。[c)] 血小板凝集抑制薬を投与中の被験者が血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）を発現した場合は，血小板凝集抑制薬の一時的な投与中止を考慮する。[c)]	LMWH を投与中の被験者が血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）を発現した場合は，LMWH の用量を減量する。[c)] 血小板凝集抑制薬を投与中の被験者が血小板減少症（血小板数20,000/μL 未満）を発現した場合は，血小板凝集抑制薬の一時的な投与中止を考慮する。[c)]
各サイクル Day 1 における Grade3/4の血小板減少症（初発）	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの Day 7の予定日までに血小板数が75,000/μL 超に回復した場合は，治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルの Day 8の予定日以降に血小板数が75,000/μL 超に回復し	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの Day 7の予定日までに血小板数が75,000/μL 超に回復した場合は，治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルの Day 8の予定日以降に血小板数が75,000/μL 超に回復し

イベント	対応	
	GO29365試験	JO40762試験
	た場合は，ベンダムスチンの用量を一段階減量（70 mg/m^2）して投与を再開する。ただし，BR 群ではベンダムスチンを減量せずに全量投与してもよい。 被験者がベースラインで血小板減少症を有し，血小板減少症の主要な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合，主治医の判断でベンダムスチンを減量しなくてもよい。	た場合は，ベンダムスチンの用量を一段階減量（70 mg/m^2）して投与を再開する。 被験者がベースラインで血小板減少症を有し，血小板減少症の主要な原因が骨髄へのリンパ腫浸潤であると考えられる場合，主治医の判断でベンダムスチンを減量しなくてもよい。
Grade3/4の血小板減少症（再発）	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの Day 7 の予定日までに血小板数が75,000/μL 超に回復した場合は，治験薬を全量で投与を再開する。 次回サイクルの Day 8 の予定日以降に血小板数が75,000/μL 超に回復した場合： ベンダムスチンの用量を一段階減量（70 mg/m^2，1 回目の減量）して投与を再開する。既に1 回減量している場合は，ベンダムスチンの用量を更に一段階減量（50 mg/m^2，2 回目の減量）して投与を再開する。 2 回を超えるベンダムスチンの減量は許容しない。 ベンダムスチンの用量減量後も Grade 4 の血小板減少症を発現している場合は，すべての治験薬を永続的に中止する。	
Grade 1/2の好中球減少症及び血小板減少症	用量減量又は投与延期を行わない。	
Grade 4の末梢性ニューロパチー（徴候及び症状を含む）	本剤の投与を永続的に中止し，その他の治験薬の投与を中止する。	本剤の投与を永続的に中止する。
Grade 2/3の末梢性ニューロパチー（徴候及び症状を含む）	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復した場合： 本剤を1.4 mg/kg に減量して投与を再開する（永続的な減量）。BR 及び BG は全量で投与を再開してもよい。 Grade 2/3の神経毒性により，本剤の用量を既に1.4 mg/kg に減量している場合は，本剤の治験薬投与を永続的に中止する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復しなかった場合，本剤の投与を永続的に中止する。	すべての治験薬投与を延期する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復した場合： 本剤を1.4 mg/kg に減量して投与を再開する（永続的な減量）。BR は全量で投与を再開してもよい。 Grade 2/3の神経毒性により，本剤の用量を既に1.4 mg/kg に減量している場合は，本剤の治験薬投与を永続的に中止する。 次回サイクルの予定日後14日以内にGrade 1以下に回復しなかった場合，本剤の投与を永続的に中止する。
総ビリルビン値（> 3.0 mg/dL）	1.5 mg/dL 以下に回復するまで，治験薬投与を最長で14日間延期する。 肝トランスアミナーゼのベースラインの3倍超の増加かつ直接ビリルビンの ULN の2倍超の増加が認められ，胆汁うっ滞及び黄疸の所見並びに肝機能障害の徴候はなく，その他の寄与因子（転移性疾患の悪化又は肝毒性が既知である薬剤若しくは感染性病原体が記録されている薬剤への曝露）がない症例は DILI の可能性が示唆されるため，治験薬投与を中止する。	
Grade 3/4の腫瘍崩壊症候群	治験薬投与を中断し，そのサイクルの治験薬投与はすべて中止する。次回の投与を最長で14日間延期してもよい。 症状が完全に回復した後であれば，次回投与時に前投薬を実施した上で治験薬投与を全量で再開してもよい。	
Grade 3/4の因果	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。	

イベント	対応	
	GO29365試験	JO40762試験
関係のある上記以外の非血液毒性（ただし，脱毛症，悪心，及び嘔吐を除く）	Grade 1以下又はベースラインまで回復した場合は，治験薬投与を全量で継続するか，主治医の判断で減量する（必要に応じて治験依頼者又は医学専門家と協議する）。Grade 1以下又はベースライン値に回復せず，14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。	
Grade 2の因果関係のある上記以外の非血液毒性（ただし，脱毛症，悪心，及び嘔吐を除く）	すべての治験薬投与を最長で14日間延期する。 Grade 1以下又はベースラインに改善した場合は，治験薬投与を前回の用量で再開する。 Grade 1以下又はベースライン値に回復せず，14日を超える投与延期に至る場合はすべての治験薬を永続的に中止する。	
Grade 1の因果関係のある上記以外の非血液毒性（ただし，脱毛症，悪心，及び嘔吐を除く）	用量減量又は投与延期を行わない。	
B型肝炎の再燃	HBV-DNA レベルが29～100 IU/mL の範囲内である場合：14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性の場合は，すべての治験薬投与を中断し，適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 HBV-DNA レベルが100 IU/mL を上回る場合：すべての治験薬を中断し，適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 適切な抗ウイルス療法を受けているにも関わらず HBV-DNA レベルが上昇（100 IU/mL を上回る）した場合：直ちにすべての治験薬を中止する。	HBV-DNA レベルが検出下限値～100 IU/mL の範囲内である場合：14日以内に再検査を行う。検査結果がまだ陽性の場合は，すべての治験薬投与を中断し，適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 HBV-DNA レベルが100 IU/mL を上回る場合：すべての治験薬を中断し，適切な核酸アナログ製剤を投与する。直ちに消化器専門医又は肝臓専門医に紹介する。 適切な抗ウイルス療法を受けているにも関わらず HBV-DNA レベルが上昇（100 IU/mL を上回る）した場合：直ちにすべての治験薬を中止する。

ANC：絶対好中球数，BG：ベンダムスチン及びオビヌツズマブ，BR：ベンダムスチン及びリツキシマブ，DILI：薬物性肝障害，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，HBV：B 型肝炎ウイルス，LMWH：低分子量ヘパリン，ULN：正常値上限

a) 当該サイクルの Day 1 の投与前 72 時間以内に実施した臨床検査の結果に基づく。

b) サイクル 1 Day 8 又はサイクル 1 Day 15 を延期する場合で，それぞれサイクル 1 Day 15 又はサイクル 2 Day 1 に近づきすぎる場合は，サイクル 1 Day 8 又はサイクル 1 Day 15 のオビヌツズマブ投与をスキップし，サイクル 1 Day 15 又はサイクル 2 Day 1 に予定されたスケジュールに従いオビヌツズマブ又は Pola + BG 療法を実施する。

c) 被験者の臨床的状態により抗凝固剤の併用が必要な場合，血小板数 20,000/μL 未満の血小板減少症の発現時は出血リスクが高くなる。可能であれば，サイクル 1 Day 1 の前にこれまでの治療をビタミン K 拮抗薬及び LMWH に変更する。

d) 臨床的意思決定は，被験者特異的なリスク・ベネフィット評価に基づいて調節してよい。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

1)　安全性解析対象例数

各試験の安全性解析対象例の内訳を表 2.7.4.1.2-1に示す。いずれの試験とも，ランダム化された被験者の内，少なくとも1回治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象例は，GO29365試験では，Pola＋BR 療法を受けた87例（第 Ib 相パート：6例，第 II 相ランダム化パート：39例，第 II 相新剤型コホート：42例），第 II 相ランダム化パートでリツキシマブ及びベンダムスチン併用（BR）療法を受けた39例の合計126例，JO40762試験は Pola＋BR 療法を受けた35例，JO29138試験は本剤単剤療法を受けた7例であった。

表 2.7.4.1.2-1　各試験の安全性解析対象例の内訳

試験名	Pola＋BR 療法	BR 療法	本剤単剤療法	安全性解析対象例数
GO29365試験	87	39	—	126
JO40762試験	35	—	—	35
JO29138試験	—	—	7	7

2)　曝露状況の要約

a.　GO29365 試験及び JO40762 試験

安全性の評価に用いた GO29365試験及び JO40762試験の安全性解析対象例の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-2に示す。

GO29365試験で Pola ＋ BR 療法又は BR 療法を受けた被験者の治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は Pola ＋ BR（PIb/II）群がそれぞれ3.2カ月及び5.0サイクル，BR 群がそれぞれ1.4カ月及び3.0サイクルといずれも Pola ＋ BR（PIb/II）群が長かった。このことを反映し，ベンダムスチン及びリツキシマブの累積投与量平均値は Pola ＋ BR（PIb/II）群が高かった。GO29365試験の第 II 相新剤型コホートの治療期間中央値及び投与サイクル数中央値はそれぞれ2.1カ月及び4.0サイクルであった。

JO40762試験の治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は3剤ともそれぞれ約3.0カ月及び5.0サイクルであった。

GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と JO40762試験の曝露状況を比較すると，治療期間中央値及び投与サイクル数中央値は同等であったが，累積投与量平均値は3剤とも JO40762試験で低かった。表 2.7.4.1.3-1に示すように，GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群の被験者の平均体重は76.6 kg，JO40762試験の被験者の平均体重は58.6 kg であり，累積投与量平均値の差は両試験の被験者の平均体重の差を反映したものと考えられた。

表 2.7.4.1.2-2　曝露状況の要約（GO29365試験，JO40762試験）

試験名	GO29365試験					JO40762試験
試験相	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート ＋ 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート	第 II 相
レジメン	Pola＋BR 療法	Pola＋BR 療法	BR 療法	Pola＋BR 療法	Pola＋BR 療法	Pola＋BR 療法
例数	N＝6	N＝39	N＝39	N＝45	N＝42	N＝35
ポラツズマブ　ベドチン						
治療期間（月） 中央値 範囲	2.4 0.7～3.9	3.2 0.0～5.9	NE	3.2 0.0～5.9	2.1 0～5	3.0 0.0～4.8
投与サイクル数 中央値 範囲	4.5 2～6	5.0 1～6	NE	5.0 1～6	4.0 1～6	5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	628.3 305.7	599.8 276.8	NE	603.6 277.3	553.1 279.0	463.8 212.4
ベンダムスチン						
治療期間（月） 中央値 範囲	2.4 0.7～3.9	3.2 0.03～5.1	1.4 0.03～4.4	3.2 0.03～5.1	2.1 0～5	3.0 0.1～4.9

試験名	GO29365試験					JO40762試験
試験相	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート ＋ 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート	第 II 相
レジメン	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法
例数	N = 6	N = 39	N = 39	N = 45	N = 42	N = 35
投与サイクル数 中央値 範囲	 4.5 2～6	 5.0 1～6	 3.0 1～6	 5.0 1～6	 4.0 1～6	 5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	 1426.1 606.9	 1439.5 603.6	 989.4 584.1	 1437.7 597.1	 1316.0 637.7	 1209.3 551.0
リツキシマブ						
治療期間（月） 中央値 範囲	 2.4 0.7～4.0	 3.2 0.0～6.0	 1.4 0.0～4.4	 3.2 0.0～6.0	 2.1 0～5	 3.1 0.0～4.9
投与サイクル数 中央値 範囲	 4.5 2～6	 5.0 1～6	 3.0 1～6	 5.0 1～6	 4.0 1～6	 5.0 1～6
累積投与量 (mg) 平均値 標準偏差	 3127.1 1382.4	 3098.8 1290.4	 2097.4 1280.2	 3102.6 1286.6	 2846.7 1345.4	 2659.1 1144.3

［5.3.5.1-1 t_ex_BRDL_SE, 5.3.5.1-2 Table 15, Table 16, Table 17, 5.3.5.2-3 表 12.1-1，表 12-1-2，表 12-1-3 を改変］

b.　JO29138 試験

JO29138試験の本剤の曝露状況の要約を5.3.3.2-1 表 12.1-1に示す。

JO29138試験の安全性解析対象例7例の治療期間中央値は636.0日（範囲：1～1644日）であった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では，GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートは有効性解析対象例の結果を，GO29365試験の第 II 相新剤型コホート，JO40762試験及び JO29138試験は安全性解析対象例の結果を示す。

1)　人口統計学的特性

a.　GO29365 試験及び JO40762 試験

安全性の評価に用いた GO29365試験の及び JO40762試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群46例では，年齢中央値は66.5歳（範囲：33～86歳），男性が32例（69.6%），女性が14例（30.4%）であった。人種は白人31例（67.4%），アジア人7例（15.2%），不明5例（10.9%），黒人又はアフリカ系アメリカ人3例（6.5%）であった。平均体重は76.6 kg であった。一方，GO29365試験の第 II 相ランダム化パートの BR 群40例では，年齢中央値は71.0歳（範囲：30～84歳），男性25例（62.5%），女性15例（37.5%）であった。人種は白人31例（77.5%），アジア人4例（10.0%），米国インディアン又はアラスカ原住民1例（2.5%），不明4例（10.0%）であった。平均体重は70.1 kg であった。両群とも Pola ＋ BR（PIb/II）群では人種に占める白人の割合が若干低いものの，BR 群と人口統計学的特性は大きく変わらないと考えられた。なお，GO29365試験では第 II 相ランダム化パートの BR 群及び Pola ＋ BR 群で各1例が治験薬投与開始前に試験中止となったため，有効性解析対象例と安全性解析対象例は一致しないものの，安全性解析対象例においても Pola ＋ BR（PIb/II）群と BR 群で人口統計学的特性に明確な差は無いと考えられた。

また，GO29365試験の第 II 相新剤型コホートで Pola ＋ BR 療法を受けた42例では年齢中央値

は68.0歳（範囲：27～94歳），性別は男性25例（59.5%），女性17例（40.5%）であった。人種は白人33例（78.6%），アジア人1例（2.4%），その他8例（19.0%）であった。平均体重は76.3 kg であった。GO29365試験の第 II 相新剤型コホートでは白人以外の人種の割合がやや低いものの，Pola + BR（PIb/II）群と第 II 相新剤型コホートの被験者の人口統計学的特性に明確な差は無いと考えられた。

JO40762試験の35例では，年齢中央値は71.0歳（範囲：46～86歳），男性が22例（62.9%），女性が13例（37.1%）であった。人種は全例アジア人であった。平均体重は58.6 kg であった。JO40762試験では人種が全例アジア人であったこと及び平均体重が約18 kg 軽いことを除くとGO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群と JO40762試験で人口統計学的特性に明確な差は無いと考えられた。

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性（GO29365試験，JO40762試験）

	GO29365試験					JO40762試験
	第 Ib 相 パート	第 II 相 ランダム化パート		第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート	第 II 相 新剤型コホート	—
	Pola + BR 療法 N = 6	Pola + BR 療法 N = 40	BR 療法 N = 40	Pola + BR 療法 N = 46	Pola + BR 療法 N = 42	Pola + BR 療法 N = 35
年齢（歳）						
中央値	65.0	67.0	71.0	66.5	68.0	71.0
範囲	58～79	33～86	30～84	33～86	27～94	46～86
65歳以上	3 (50.0%)	23 (57.5%)	26 (65.0%)	26 (56.5%)	27 (64.3%)	25 (71.4%)
性別						
男性	4 (66.7%)	28 (70.0%)	25 (62.5%)	32 (69.6%)	25 (59.5%)	22 (62.9%)
女性	2 (33.3%)	12 (30.0%)	15 (37.5%)	14 (30.4%)	17 (40.5%)	13 (37.1%)
人種						
白人	5 (83.3%)	26 (65.0%)	31 (77.5%)	31 (67.4%)	33 (78.6%)	—
アジア人	1 (16.7%)	6 (15.0%)	4 (10.0%)	7 (15.2%)	1 (2.4%)	35 (100.0%)
米国インディアン又はアラスカ原住民	0	0	1 (2.5%)	0	—	—
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	3 (7.5%)	0	3 (6.5%)	—	—
不明	0	5 (12.5%)	4 (10.0%)	5 (10.9%)	—	—
その他，不明	—	—	—	—	8 (19.0%)	—
民族						
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6 (100.0%)	35 (87.5%)	36 (90.0%)	41 (89.1%)	35 (83.3%)	35 (100.0%)
ヒスパニック系又はラテン系	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.2%)	1 (2.4%)	—
不明，報告なし	0	4 (10.0%)	3 (7.5%)	4 (8.7%)	6 (14.3%)	—
体重 (kg)						
平均値	79.8	76.1	70.1	76.6	76.3	58.6
標準偏差	12.3	19.0	13.9	18.2	17.0	13.6

［5.3.5.1-1 t_dm_bsch_BRDL_IT, 5.3.5.1-2 t_dm_bsch_RPT4_IT_GO29365_15MAR2019, 5.3.5.2-3 表 11.2-1 を改変］

b.　JO29138 試験

JO29138試験の人口統計学的特性を5.3.3.2-1 表 11.2-1に示す。

JO29138試験の安全性解析対象例7例の年齢の中央値は62歳（範囲：42～67歳），性別は男性1例（14.3%），女性6例（85.7%）であった。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS） は，0が6例（85.7%），1が1例（14.3%）であった。

2)　ベースライン時の疾患特性

a.　GO29365 試験及び JO40762 試験

GO29365試験及び JO40762試験のベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1.3-2に示す。

GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群46例では，ECOG PS は1が25例（54.3%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の理由は年齢及びサルベージ療法の有効性不十分が各14例（30.4%）と最も多かった。初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値は20.4カ月であった。組織型は DLBCL 非特異型（NOS）：活性化 B 細胞（ABC）型が23例（50.0%），DLBCL NOS: 胚中心 B 細胞（GCB）型が16例（34.8%）と DLBCL NOS: ABC 型が最も多かった。登録時の Ann Arbor 分類は Stage IV が27例（58.7%）と最も多かった。一方，第 II 相ランダム化パートの BR 群40例では，ECOG PS は0が17例（42.5%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の理由は年齢が19例（47.5%）と最も多かった。初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値は14.0カ月であった。組織型は DLBCL, NOS: ABC 型が19例（47.5%）と最も多かった。登録時の Ann Arbor 分類は Stage IV が28例（70.0%）と最も多かった。以上から，Pola + BR（PIb/II）群と BR 群のベースライン時の疾患特性は大きく変わらないと考えられた。前述したように GO29365試験では有効性解析対象例と安全性解析対象例は一致しないものの，安全性解析対象例においても Pola + BR（PIb/II）群と BR 群でベースライン時の疾患特性に明確な差は無いと考えられた。

また，GO29365試験の第 II 相新剤型コホートで Pola + BR 療法を受けた42例では ECOG PS は1が27例（64.3%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の理由は年齢が17例（40.5%）と最も多く，サルベージ療法の有効性不十分が15例（35.7%）と2番目に多かった。初回 DLBCL 診断から登録までの期間中央値は11.0カ月であった。組織型は DLBCL NOS: ABC 型が21例（50.0%），DLBCL NOS: GCB 型が15例（35.7%）と DLBCL NOS: ABC 型が最も多かった。登録時の Ann Arbor Stage は Stage IV が24例（57.1%）と最も多かった。以上から，上記以外の項目も含め，GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群及び第 II 相新剤型コホートの被験者のベースライン時の疾患特性に明確な差は無いと考えられた。

JO40762試験の35例では ECOG PS は0が23例（65.7%）と最も多かった。造血幹細胞移植不適合の主な理由は年齢が23例（65.7%）と最も多く，サルベージ療法の有効性不十分が6例（17.1%）と2番目に多かった。診断から登録までの期間中央値は20.4カ月であった。組織型は DLBCL, NOS: GCB 型が14例（43.8%）と最も多く，次いで DLBCL, NOS: ABC 型が13例（40.6%）であった。登録時の Ann Arbor 分類は Stage IV が17例（48.6%）と最も多かった。

JO40762試験では ECOG PS が0の患者の割合が最も多い点及び組織型では DLBCL, NOS: GCB 型の割合が一番多い点が異なるものの，GO29365試験の Pola + BR（PIb/II）群と JO40762試験でベースライン時の疾患特性に明確な差は無いと考えられた。

表 2.7.4.1.3-2　ベースライン時の疾患特性（GO29365試験，JO40762試験）

	GO29365試験					JO40762試験
	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート	—
	Pola + BR 療法 N = 6	Pola + BR 療法 N = 40	BR 療法 N = 40	Pola + BR 療法 N = 46	Pola + BR 療法 N = 42	Pola + BR 療法 N = 35
ECOG PS						
0	2 (33.3%)	12 (30.0%)	17 (42.5%)	14 (30.4%)	12 (28.6%)	23 (65.7%)
1	4 (66.7%)	21 (52.5%)	14 (35.0%)	25 (54.3%)	27 (64.3%)	9 (25.7%)
2	0	6 (15.0%)	8 (20.0%)	6 (13.0%)	3 (7.1%)	3 (8.6%)
不明	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.2%)	0	0
造血幹細胞移植不適合の主な理由 [a)]						
年齢	1 (16.7%)	13 (32.5%)	19 (47.5%)	14 (30.4%)	17 (40.5%)	23 (65.7%)
併存症	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.2%)	0	0

	GO29365試験					JO40762試験
	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート	—
	Pola + BR 療法 N = 6	Pola + BR 療法 N = 40	BR 療法 N = 40	Pola + BR 療法 N = 46	Pola + BR 療法 N = 42	Pola + BR 療法 N = 35
過去の造血幹細胞移植失敗	0	10 (25.0%)	6 (15.0%)	10 (21.7%)	6 (14.3%)	3 (8.6%)
サルベージ療法の有効性不十分	2 (33.3%)	12 (30.0%)	9 (22.5%)	14 (30.4%)	15 (35.7%)	6 (17.1%)
その他	1 (16.7%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (6.5%)	1 (2.4%)	0
患者が移植を拒否	2 (33.3%)	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (8.7%)	0	3 (8.6%)
PS	0	0	2 (5.0%)	0	3 (7.1%)	0
初回 DLBCL 診断からの登録までの期間（月）[b]						
中央値	20.3	20.4	14.0	20.4	11.0	20.4
範囲	5～67	4～392	6～207	4～392	4～57	1.5～240.1
組織型						N = 32
DLBCL, NOS: ABC 型	4 (66.7%)	19 (47.5%)	19 (47.5%)	23 (50.0%)	21 (50.0%)	13 (40.6%)
DLBCL, NOS: GCB 型	1 (16.7%)	15 (37.5%)	17 (42.5%)	16 (34.8%)	15 (35.7%)	14 (43.8%)
DLBCL, NOS	1 (16.7%)	4 (10.0%)	4 (10.0%)	5 (10.9%)	2 (4.8%)	5 (15.6%)
DLBCL + EBV, NOS	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
DLBCL, High-Grade with Rearrangements	0	0	0	0	2 (4.8%)	0
濾胞性リンパ腫	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)	0	0
バーキットリンパ腫	0	1 (2.5%)	0	1 (2.2%)	0	0
登録時の Ann Arbor 分類						
Stage I	0	2 (5.0%)	0	2 (4.3%)	4 (9.5%)	4 (11.4%)
Stage II	2 (33.3%)	4 (10.0%)	4 (10.0%)	6 (13.0%)	7 (16.7%)	7 (20.0%)
Stage III	1 (16.7%)	10 (25.0%)	8 (20.0%)	11 (23.9%)	7 (16.7%)	7 (20.0%)
Stage IV	3 (50.0%)	24 (60.0%)	28 (70.0%)	27 (58.7%)	24 (57.1%)	17 (48.6%)
抗リンパ腫化学療法の実施数						
1	2 (33.3%)	11 (27.5%)	12 (30.0%)	13 (28.3%)	15 (35.7%)	12 (34.3%)
2	4 (66.7%)	11 (27.5%)	9 (22.5%)	15 (32.6%)	12 (28.6%)	8 (22.9%)
3以上	0	18 (45.0%)	19 (47.5%)	18 (39.1%)	15 (35.7%)	15 (42.9%)
骨髄移植の実施歴						
あり	0	10 (25.0%)	6 (15.0%)	10 (21.7%)	6 (14.3%)	4 (11.4%)
なし	6 (100.0%)	30 (75.0%)	34 (85.0%)	36 (78.3%)	36 (85.7%)	31 (88.6%)
手術療法の実施歴						
あり	2 (33.3%)	16 (40.0%)	16 (40.0%)	18 (39.1%)	9 (21.4%)	3 (8.6%)
なし	4 (66.7%)	24 (60.0%)	24 (60.0%)	28 (60.9%)	33 (78.6%)	32 (91.4%)
放射線療法の実施歴						
あり	1 (16.7%)	11 (27.5%)	10 (25.0%)	12 (26.1%)	9 (21.4%)	10 (28.6%)
なし	5 (83.3%)	29 (72.5%)	30 (75.0%)	34 (73.9%)	33 (78.6%)	25 (71.4%)
登録時の IPI スコア						
0～1 (low)	1 (16.7%)	9 (22.5%)	3 (7.5%)	10 (21.7%)	7 (16.7%)	3 (8.6%)
2 (low-intermediate)	3 (50.0%)	9 (22.5%)	8 (20.0%)	12 (26.1%)	12 (28.6%)	14 (40.0%)
3 (high-intermediate)	2 (33.3%)	13 (32.5%)	12 (30.0%)	15 (32.6%)	14 (33.3%)	10 (28.6%)
4～5 (high)	0	9 (22.5%)	17 (42.5%)	9 (19.6%)	9 (21.4%)	8 (22.9%)

EBV：エプスタインバールウイルス，IPI：国際予後指標

例数の記載がない項目は解析対象例数と同じ

a) JO40762 試験は複数の理由がある場合，主な理由のみを集計した。

b) JO40762 試験は診断から Day 1 までの期間。

［5.3.5.1-1 t_dm_bsch_BRDL_IT, t_mh_nhl_BRDL_IT, t_mh_prog_BRDL_IT, 5.3.5.1-2 t_dm_bsch_RPT4_IT_GO29365_15MAR2019, t_mh_nhl_RPT4_IT_GO29365_15MAR2019, t_mh_prog_RPT4_IT_GO29365_15MAR2019, 5.3.5.2-3 表 11.2-2 及び Listing 16.2-12 を改変］

b.　JO29138 試験

JO29138試験のベースライン時の疾患特性を5.3.3.2-1 表11.2-2に示す。

初発診断時の組織型は，DLBCL が3例（42.9%），FL が4例（57.1%）であった。Ann Arbor 分類は Stage I が1例（14.3%），Stage II が1例（14.3%），Stage III が2例（28.6%），Stage IV が3例（42.9%）であった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

1)　GO29365 試験

GO29365試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-1に示す。

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，有害事象及び重篤な有害事象の発現率は Pola + BR（PIb/II）群と BR 群で同程度であった。Grade 3以上の有害事象，いずれかの治験薬の中止に至った有害事象，いずれかの治験薬の用法・用量の変更に至った有害事象の発現率は BR 群と比較して Pola + BR（PIb/II）群で高かった。一方，全死亡例，Grade 5 の有害事象の発現率は Pola + BR（PIb/II）群と比較して BR 群で高かった。

表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（GO29365試験）

	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート
	Pola + BR 療法 N = 6	Pola + BR 療法 N = 39	BR 療法 N = 39	Pola + BR 療法 N = 45	Pola + BR 療法 N = 42
全死亡例	2 (33.3%)	23 (59.0%)	28 (71.8%)	25 (55.6%)	20 (47.6%)
PD による死亡	2 (33.3%)	14 (35.9%)	17 (43.6%)	16 (35.6%)	18 (42.9%)
少なくとも1件の有害事象	6 (100.0%)	39 (100.0%)	38 (97.4%)	45 (100.0%)	42 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	5 (83.3%)	33 (84.6%)	29 (74.4%)	38 (84.4%)	33 (78.6%)
Grade 5の有害事象	0	9 (23.1%)	11 (28.2%)	9 (20.0%)	2 (4.8%)
重篤な有害事象	4 (66.7%)	25 (64.1%)	24 (61.5%)	29 (64.4%)	26 (61.9%)
投与中止に至った有害事象					
ポラツズマブ　ベドチン	0	12 (30.8%)	NA	12 (26.7%)	7 (16.7%)
いずれかの治験薬	1 (16.7%)	13 (33.3%)	6 (15.4%)	14 (31.1%)	7 (16.7%)
休薬又は用量の変更に至った有害事象					
ポラツズマブ　ベドチン	2 (33.3%)	20 (51.3%)	NA	22 (48.9%)	14 (33.3%)
いずれかの治験薬	2 (33.3%)	22 (56.4%)	16 (41.0%)	24 (53.3%)	21 (50.0%)

NA：該当せず

［5.3.5.1-1 t_ae_profile_BRDL_SE, t_dd_BRDL_IT, 5.3.5.1-2 t_ae_profile_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019, t_dd_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019, 5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_GO29365, aegrdp10_SP_GO29365_G, aerelmod_SP_GO29365, aerelmodp_SP_GO29365, aerelmod_SP_GO29365_G, aerelmodp_SP_GO29365_G を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-2に示す。

有害事象は，35/35例（100.0%）に392件認められた。Grade 3以上の有害事象は31例（88.6%）に認められ，重篤な有害事象は12例（34.3%）に認められた。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は7例（20.0%）に認められ，いずれかの治験薬の用量変更又は休薬に至った有害事象は20例（57.1%）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。

表 2.7.4.2.1-2　安全性の概要（JO40762試験）

Safety Summary
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	35 (100.0%)
Total number of events	392
Total number of subjects withdrawn from study due to an AE	0
Total number of subjects with at least one	
Grade 3 - 5 AE	31 (88.6%)
Related AE	33 (94.3%)
Serious AE	12 (34.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	7 (20.0%)
AE leading to dose modification/ interruption	20 (57.1%)
AE with fatal outcome	0

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_se.out
10FEB2020 10:05　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.2.1-1 を再掲］

3)　JO29138 試験

JO29138試験の安全性の概要を5.3.3.2-1 表 12.2.1-1に示す。

有害事象は，7/7例（100.0%）に59件認められた。Grade 3以上の有害事象は4例（57.1%）に認められた。重篤な有害事象は2例（28.6%）に認められたが死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は1例（14.3%）に認められた。治験薬の減量／投与延期に至った有害事象は5例（71.4%）に認められた。

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

1)　GO29365 試験

a.　全 Grade の有害事象

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1に，第 II 相新剤型コホートの発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-2に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，有害事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群100.0%（45/45例），BR 群97.4%（38/39例）であった。

発現率が20%以上の有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症，血小板減少症，貧血が各46.7%，疲労40.0%，下痢37.8%，悪心及び発熱が各33.3%，食欲減退26.7%及び末梢性ニューロパチー20.0%，BR 群では悪心41.0%，好中球減少症38.5%，疲労35.9%，血小板減少症及び下痢が各28.2%，貧血25.6%，発熱23.1%，食欲減退，便秘及び咳嗽が各20.5%であった。

Pola + BR（PIb/II）群で BR 群より発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に，貧血［Pola + BR（PIb/II）群46.7%，BR 群25.6%，以下同順］，血小板減少症（46.7%，28.2%），末梢性ニューロパチー（20.0%，2.6%），末梢性感覚ニューロパチー（13.3%，0%），リンパ球減少症（11.1%，0%）及び発熱（33.3%，23.1%）であった。

BR 群で Pola + BR（PIb/II）群より発現率が10%以上高かった有害事象は認められなかった。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，副作用の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群91.1%（41/45例），BR 群84.6%（33/39例）であった。

発現率が20%以上の副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症46.7%，血小板減少症

37.8%，下痢31.1%，貧血28.9%，疲労26.7%，悪心24.4%，発熱及び食欲減退が各20.0%，BR群では悪心30.8%，好中球減少症28.2%及び疲労23.1%であった。

第 II 相新剤型コホートでは，有害事象の発現率は100.0%（42/42例），発現率20%以上の有害事象は悪心42.9%，下痢及び好中球減少症が各33.3%，発熱31.0%，食欲減退28.6%，便秘及び嘔吐が23.8%，貧血が21.4%であった。

また，副作用の発現率は97.6%（41/42例），発現率20%以上の副作用は悪心33.3%，好中球減少症31.0%，下痢，食欲減退，嘔吐及び貧血が各21.4%であった。

表 2.7.4.2.1.1-1　発現率10%以上の有害事象及び副作用（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	6 (100.0%)	39 (100.0%)	38 (97.4%)	45 (100.0%)	5 (83.3%)	36 (92.3%)	33 (84.6%)	41 (91.1%)
疲労	4 (66.7%)	14 (35.9%)	14 (35.9%)	18 (40.0%)	3 (50.0%)	9 (23.1%)	9 (23.1%)	12 (26.7%)
悪心	3 (50.0%)	12 (30.8%)	16 (41.0%)	15 (33.3%)	2 (33.3%)	9 (23.1%)	12 (30.8%)	11 (24.4%)
低カリウム血症	3 (50.0%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)	2 (33.3%)	0	1 (2.6%)	2 (4.4%)
血小板減少症	2 (33.3%)	19 (48.7%)	11 (28.2%)	21 (46.7%)	1 (16.7%)	16 (41.0%)	6 (15.4%)	17 (37.8%)
下痢	2 (33.3%)	15 (38.5%)	11 (28.2%)	17 (37.8%)	1 (16.7%)	13 (33.3%)	4 (10.3%)	14 (31.1%)
発熱	2 (33.3%)	13 (33.3%)	9 (23.1%)	15 (33.3%)	1 (16.7%)	8 (20.5%)	4 (10.3%)	9 (20.0%)
食欲減退	2 (33.3%)	10 (25.6%)	8 (20.5%)	12 (26.7%)	2 (33.3%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	9 (20.0%)
肺炎	2 (33.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	7 (15.6%)	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
体重減少	2 (33.3%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)	2 (33.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
低カルシウム血症	2 (33.3%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
湿性咳嗽	2 (33.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
上気道感染	2 (33.3%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)
脱水	2 (33.3%)	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)
低マグネシウム血症	2 (33.3%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)	0	0	0	0
味覚異常	2 (33.3%)	1 (2.6%)	0	3 (6.7%)	2 (33.3%)	1 (2.6%)	0	3 (6.7%)
便秘	1 (16.7%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	8 (17.8%)	0	5 (12.8%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)
嘔吐	1 (16.7%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	8 (17.8%)	0	6 (15.4%)	3 (7.7%)	6 (13.3%)
咳嗽	1 (16.7%)	6 (15.4%)	8 (20.5%)	7 (15.6%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
そう痒症	1 (16.7%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
浮動性めまい	1 (16.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	6 (13.3%)	0	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
低アルブミン血症	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
無力症	1 (16.7%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)	5 (11.1%)	0	2 (5.1%)	5 (12.8%)	2 (4.4%)
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	4 (10.3%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)	0	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
腹痛	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
悪寒	1 (16.7%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:16

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
低血圧	1 (16.7%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)	4 (8.9%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
血中クレアチニン増加	1 (16.7%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	4 (8.9%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)
頭痛	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
頻脈	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)	0	0	0	0
不眠症	1 (16.7%)	3 (7.7%)	0	4 (8.9%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
発疹	1 (16.7%)	2 (5.1%)	5 (12.8%)	3 (6.7%)	1 (16.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)
胸水	1 (16.7%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
低リン酸血症	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (16.7%)	2 (5.1%)	0	3 (6.7%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
感覚鈍麻	1 (16.7%)	2 (5.1%)	0	3 (6.7%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)
汎血球減少症	1 (16.7%)	2 (5.1%)	0	3 (6.7%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
白血球数減少	1 (16.7%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
リンパ球数減少	1 (16.7%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)	0	0	2 (5.1%)	0
尿路感染	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
頻尿	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)	0	0	0	0
腹部膨満	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
歩行障害	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	0	2 (4.4%)
心房細動	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)
寝汗	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.6%)	0
潮紅	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.6%)	0
頻呼吸	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
栄養障害	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:16

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
血中ビリルビン増加	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
呼吸不全	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
精巣腫脹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
前立腺癌	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
低ナトリウム血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
乳酸アシドーシス	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
鼻閉	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
好中球減少症	0	21 (53.8%)	15 (38.5%)	21 (46.7%)	0	21 (53.8%)	11 (28.2%)	21 (46.7%)
貧血	0	21 (53.8%)	10 (25.6%)	21 (46.7%)	0	13 (33.3%)	3 (7.7%)	13 (28.9%)
末梢性ニューロパチー	0	9 (23.1%)	1 (2.6%)	9 (20.0%)	0	8 (20.5%)	1 (2.6%)	8 (17.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	6 (15.4%)	0	6 (13.3%)	0	5 (12.8%)	0	5 (11.1%)
白血球減少症	0	5 (12.8%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)	0	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
上腹部痛	0	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
リンパ球減少症	0	5 (12.8%)	0	5 (11.1%)	0	5 (12.8%)	0	5 (11.1%)
口内炎	0	3 (7.7%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
背部痛	0	2 (5.1%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:16

［5.3.5.3-1 aerelp10_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.1-2　発現率10%以上の有害事象及び副作用（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	42 (100.0%)	41 (97.6%)
悪心	18 (42.9%)	14 (33.3%)
下痢	14 (33.3%)	9 (21.4%)
好中球減少症	14 (33.3%)	13 (31.0%)
発熱	13 (31.0%)	5 (11.9%)
食欲減退	12 (28.6%)	9 (21.4%)
便秘	10 (23.8%)	6 (14.3%)
嘔吐	10 (23.8%)	9 (21.4%)
貧血	9 (21.4%)	9 (21.4%)
好中球数減少	8 (19.0%)	6 (14.3%)
体重減少	8 (19.0%)	3 (7.1%)
咳嗽	7 (16.7%)	3 (7.1%)
血小板減少症	7 (16.7%)	5 (11.9%)
低マグネシウム血症	7 (16.7%)	4 (9.5%)
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)	3 (7.1%)
疲労	7 (16.7%)	6 (14.3%)
末梢性ニューロパチー	7 (16.7%)	7 (16.7%)
低カリウム血症	6 (14.3%)	1 (2.4%)
尿路感染	6 (14.3%)	2 (4.8%)
無力症	6 (14.3%)	4 (9.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (11.9%)	4 (9.5%)
低血圧	5 (11.9%)	0
頭痛	5 (11.9%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelp10_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:14

［5.3.5.3-1 aerelp10_SP_GO29365_G を再掲］

b.　Grade 3 以上の有害事象

GO29365試験の第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-3に，第 II 相新剤型コホートで発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-4に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは Grade 3以上の有害事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群84.4%（38/45例），BR 群74.4%（29/39例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症40.0%，血小板減少症37.8%，貧血24.4%，発熱性好中球減少症及びリンパ球減少症が各11.1%，BR 群では好中球減少症33.3%，血小板減少症23.1%，貧血17.9%，発熱性好中球減少症12.8%，白血球数減少10.3%であった。

第 II 相新剤型コホートでは Grade 3以上の有害事象の発現率は，78.6%（33/42例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は，好中球減少症26.2%，好中球数減少及び発熱性好中球減少症が各16.7%，血小板減少症14.3%であった。

表 2.7.4.2.1.1-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
Total	6 (100.0%)	5 (83.3%)	39 (100.0%)	33 (84.6%)	38 (97.4%)	29 (74.4%)	45 (100.0%)	38 (84.4%)
疲労	4 (66.7%)	1 (16.7%)	14 (35.9%)	1 (2.6%)	14 (35.9%)	1 (2.6%)	18 (40.0%)	2 (4.4%)
悪心	3 (50.0%)	0	12 (30.8%)	0	16 (41.0%)	0	15 (33.3%)	0
低カリウム血症	3 (50.0%)	0	4 (10.3%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	3 (6.7%)
血小板減少症	2 (33.3%)	1 (16.7%)	19 (48.7%)	16 (41.0%)	11 (28.2%)	9 (23.1%)	21 (46.7%)	17 (37.8%)
下痢	2 (33.3%)	1 (16.7%)	15 (38.5%)	1 (2.6%)	11 (28.2%)	2 (5.1%)	17 (37.8%)	2 (4.4%)
発熱	2 (33.3%)	0	13 (33.3%)	1 (2.6%)	9 (23.1%)	0	15 (33.3%)	1 (2.2%)
食欲減退	2 (33.3%)	0	10 (25.6%)	1 (2.6%)	8 (20.5%)	0	12 (26.7%)	1 (2.2%)
肺炎	2 (33.3%)	1 (16.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	4 (8.9%)
体重減少	2 (33.3%)	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	1 (2.2%)
低カルシウム血症	2 (33.3%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0	5 (11.1%)	1 (2.2%)
湿性咳嗽	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	0
上気道感染	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	1 (2.6%)	0	4 (8.9%)	0
脱水	2 (33.3%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	4 (8.9%)	0
低マグネシウム血症	2 (33.3%)	0	1 (2.6%)	0	4 (10.3%)	0	3 (6.7%)	0
味覚異常	2 (33.3%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
便秘	1 (16.7%)	0	7 (17.9%)	0	8 (20.5%)	1 (2.6%)	8 (17.8%)	0
嘔吐	1 (16.7%)	0	7 (17.9%)	1 (2.6%)	5 (12.8%)	0	8 (17.8%)	1 (2.2%)
咳嗽	1 (16.7%)	0	6 (15.4%)	0	8 (20.5%)	0	7 (15.6%)	0
そう痒症	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	6 (13.3%)	0
浮動性めまい	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	0	3 (7.7%)	0	6 (13.3%)	0
低アルブミン血症	1 (16.7%)	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	6 (13.3%)	1 (2.2%)
無力症	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	0	6 (15.4%)	0	5 (11.1%)	0
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (12.8%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)	5 (11.1%)
腹痛	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)	2 (4.4%)
悪寒	1 (16.7%)	0	4 (10.3%)	0	3 (7.7%)	0	5 (11.1%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
低血圧	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	2 (5.1%)	5 (12.8%)	0	4 (8.9%)	2 (4.4%)
血中クレアチニン増加	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0
頭痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (7.7%)	0	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	1 (2.2%)
頻脈	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	4 (8.9%)	1 (2.2%)
不眠症	1 (16.7%)	0	3 (7.7%)	0	0	0	4 (8.9%)	0
発疹	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	5 (12.8%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)	0
胸水	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)	0
低リン酸血症	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
感覚鈍麻	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	0	0	0	3 (6.7%)	0
汎血球減少症	1 (16.7%)	0	2 (5.1%)	2 (5.1%)	0	0	3 (6.7%)	2 (4.4%)
白血球数減少	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)
リンパ球数減少	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)	2 (4.4%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0
尿路感染	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0
低酸素症	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)
頻尿	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
腹部膨満	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
歩行障害	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	2 (4.4%)	0
心房細動	1 (16.7%)	0	0	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0
寝汗	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
潮紅	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
頻呼吸	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
栄養障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (Ph I) (N=6)		Pola+BR (Ph II) (N=39)		BR (Ph II) (N=39)		Pola+BR (Total) (N=45)	
	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5	All Grade	Grade 3-5
血中ビリルビン増加	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
呼吸不全	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
高リン酸塩血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
精巣腫脹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
前立腺癌	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (2.2%)
全身性皮疹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
低ナトリウム血症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
乳酸アシドーシス	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
鼻閉	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	0
好中球減少症	0	0	21 (53.8%)	18 (46.2%)	15 (38.5%)	13 (33.3%)	21 (46.7%)	18 (40.0%)
貧血	0	0	21 (53.8%)	11 (28.2%)	10 (25.6%)	7 (17.9%)	21 (46.7%)	11 (24.4%)
末梢性ニューロパチー	0	0	9 (23.1%)	0	1 (2.6%)	0	9 (20.0%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	6 (15.4%)	0	0	0	6 (13.3%)	0
白血球減少症	0	0	5 (12.8%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)
上腹部痛	0	0	5 (12.8%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	0	5 (11.1%)	1 (2.2%)
リンパ球減少症	0	0	5 (12.8%)	5 (12.8%)	0	0	5 (11.1%)	5 (11.1%)
口内炎	0	0	3 (7.7%)	0	4 (10.3%)	0	3 (6.7%)	0
背部痛	0	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:11

［5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.1-4　発現率10%以上の重症度別の有害事象（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Pola+BR (N=42)	
	All Grade	Grade 3-5
Total	42 (100.0%)	33 (78.6%)
悪心	18 (42.9%)	1 (2.4%)
下痢	14 (33.3%)	3 (7.1%)
好中球減少症	14 (33.3%)	11 (26.2%)
発熱	13 (31.0%)	1 (2.4%)
食欲減退	12 (28.6%)	1 (2.4%)
便秘	10 (23.8%)	0
嘔吐	10 (23.8%)	3 (7.1%)
貧血	9 (21.4%)	3 (7.1%)
好中球数減少	8 (19.0%)	7 (16.7%)
体重減少	8 (19.0%)	0
咳嗽	7 (16.7%)	0
血小板減少症	7 (16.7%)	6 (14.3%)
低マグネシウム血症	7 (16.7%)	0
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)	7 (16.7%)
疲労	7 (16.7%)	0
末梢性ニューロパチー	7 (16.7%)	1 (2.4%)
低カリウム血症	6 (14.3%)	2 (4.8%)
尿路感染	6 (14.3%)	1 (2.4%)
無力症	6 (14.3%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (11.9%)	0
低血圧	5 (11.9%)	2 (4.8%)
頭痛	5 (11.9%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aegrdp10.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aegrdp10_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:08

［5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

a.　全 Grade の有害事象

JO40762試験の発現率が10%以上の有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-5に示す。

JO40762試験では，有害事象の発現率は100.0%（35/35例）であった。

発現率20%以上の有害事象は貧血45.7%，便秘37.1%，悪心，好中球減少症及び発熱が各34.3%，下痢，血小板減少症及び血小板数減少が各25.7%，倦怠感，好中球数減少，食欲減退及び白血球数減少が各22.9%であった。

また，副作用の発現率は94.3%（33/35例）であった。

発現率20%以上の副作用は貧血37.1%，悪心31.4%，好中球減少症及び血小板減少症が各25.7%，便秘，血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%，倦怠感及び食欲減退が各20.0%であった。

表 2.7.4.2.1.1-5　発現率10%以上の有害事象及び副作用（JO40762試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	35 (100.0%)	33 (94.3%)
貧血	16 (45.7%)	13 (37.1%)
便秘	13 (37.1%)	8 (22.9%)
悪心	12 (34.3%)	11 (31.4%)
好中球減少症	12 (34.3%)	9 (25.7%)
発熱	12 (34.3%)	6 (17.1%)
下痢	9 (25.7%)	5 (14.3%)
血小板減少症	9 (25.7%)	9 (25.7%)
血小板数減少	9 (25.7%)	8 (22.9%)
倦怠感	8 (22.9%)	7 (20.0%)
好中球数減少	8 (22.9%)	8 (22.9%)
食欲減退	8 (22.9%)	7 (20.0%)
白血球数減少	8 (22.9%)	5 (14.3%)
低カリウム血症	6 (17.1%)	2 (5.7%)
発疹	5 (14.3%)	5 (14.3%)
斑状丘疹状皮疹	5 (14.3%)	4 (11.4%)
不眠症	5 (14.3%)	0
嘔吐	5 (14.3%)	4 (11.4%)
低γグロブリン血症	4 (11.4%)	4 (11.4%)
背部痛	4 (11.4%)	0
発熱性好中球減少症	4 (11.4%)	0
皮膚乾燥	4 (11.4%)	2 (5.7%)
浮腫	4 (11.4%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (11.4%)	4 (11.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_p10_se.out
11FEB2020 17:03　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.2.3.1-1 を再掲］

b.　Grade 3 以上の有害事象

JO40762試験で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-6に示す。

JO40762試験では Grade 3以上の有害事象の発現率は，88.6%（31/35例）であった。

発現率が10%以上の Grade 3以上の有害事象は貧血37.1%，好中球減少症31.4%，白血球数減少22.9%，血小板減少症，血小板数減少及び好中球数減少が各20.0%，発熱性好中球減少症11.4%であった。

表 2.7.4.2.1.1-6　発現率10%以上の重症度別の有害事象（JO40762試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Pola+BR (N=35)	
	All Grade	Grade 3-5
Total	35 (100.0%)	31 (88.6%)
貧血	16 (45.7%)	13 (37.1%)
便秘	13 (37.1%)	0
悪心	12 (34.3%)	0
好中球減少症	12 (34.3%)	11 (31.4%)
発熱	12 (34.3%)	0
下痢	9 (25.7%)	0
血小板減少症	9 (25.7%)	7 (20.0%)
血小板数減少	9 (25.7%)	7 (20.0%)
倦怠感	8 (22.9%)	0
好中球数減少	8 (22.9%)	7 (20.0%)
食欲減退	8 (22.9%)	1 (2.9%)
白血球数減少	8 (22.9%)	8 (22.9%)
低カリウム血症	6 (17.1%)	2 (5.7%)
発疹	5 (14.3%)	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	5 (14.3%)	1 (2.9%)
不眠症	5 (14.3%)	0
嘔吐	5 (14.3%)	0
低γグロブリン血症	4 (11.4%)	0
背部痛	4 (11.4%)	0
発熱性好中球減少症	4 (11.4%)	4 (11.4%)
皮膚乾燥	4 (11.4%)	0
浮腫	4 (11.4%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (11.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aegrd_p10_se.out
12FEB2020 16:10　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-20 を再掲］

3)　JO29138 試験

a.　全 Grade の有害事象

JO29138試験の有害事象の要約を5.3.3.2-1 表 12.2.3.2-1に，副作用の要約を5.3.3.2-1 Table 15.3-3に示した。

JO29138試験では，有害事象の発現率は100.0%（7/7例），発現率20%以上の有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー57.1%，インフルエンザ，腹部不快感及び倦怠感が各42.9%，気管支炎，鼻咽頭炎，下痢，便秘，肝障害及び背部痛が各28.6%であった。

また，副作用の発現率は85.7%（6/7例），発現率20%以上の副作用は末梢性感覚ニューロパチー57.1%，倦怠感42.9%，肝障害28.6%であった。

b.　Grade 3 以上の有害事象

JO29138試験で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を5.3.5.3-1 aegrdp10_SP_JO29138に示した。

JO29138試験では Grade 3以上の有害事象の発現率は57.1%（4/7例），2例以上に発現した Grade 3以上の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

1)　GO29365 試験

a.　すべての死亡

試験期間中に死亡した被験者の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。また，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのすべての死亡例の一覧は5.3.5.1-1 l_dd_BRDL_IT に，第 II 相新剤型コホートのすべての死亡例の一覧は5.3.5.3-1 ael04_SP_GO29365_G に示した。

死亡した被験者数は第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの Pola + BR（PIb/II）群25/46例，BR 群28/40例，第 II 相新剤型コホート20/42例であり，死亡理由は病勢進行が多かった。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡理由の内訳（GO29365試験）

	第 Ib 相パート	第 II 相ランダム化パート		第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート	第 II 相新剤型コホート
	Pola + BR 療法	BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法	Pola + BR 療法
例数	N = 6	N = 40	N = 40	N = 46	N = 42
すべての死亡	2	28	23	25	20
有害事象	0	11 (39.3%)	9 (39.1%)	9 (36.0%)	2 (10.0%)
病勢進行	2 (100.0%)	17 (60.7%)	14 (60.9%)	16 (64.0%)	18 (90.0%)

［5.3.5.1-1 t_dd_BRDL_IT, 5.3.5.1-2 t_dd_RPT4_SE を改変］

b.　有害事象による死亡

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-2に，第 II 相新剤型コホートの死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.2-3に示す。

有害事象により死亡した被験者数は，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの Pola + BR（PIb/II）群で9/45例，BR 群で11/39例，第 II 相新剤型コホートで2/42例であった。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートで死亡に至った有害事象の内訳は，Pola + BR（PIb/II）群では肺炎2例，敗血症，ヘルペス性髄膜脳炎，血液分布異常性ショック，腎不全，頭蓋内出血，肺水腫及び喀血が各1例であった。この内の肺炎，ヘルペス性髄膜脳炎及び肺水腫各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。BR 群では敗血症及び多臓器機能不全症候群が各2例，肺炎，死亡，心不全，脳血管発作，脳出血，敗血症性ショック及び白質脳症が各1例であった。この内の敗血症性ショック及び白質脳症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

第 II 相新剤型コホートで死亡に至った有害事象の内訳は，敗血症2例であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.2-2　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events leading to Death by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	0	9 (23.1%)	11 (28.2%)	9 (20.0%)	0	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
肺炎	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
敗血症	0	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
血液分布異常性ショック	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
腎不全	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (5.1%)	0	0	0	0	0
死亡	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
白質脳症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aereldea.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aereldea_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:12

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldea_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.2-3　死亡に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events leading to Death by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	2 (4.8%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aereldea.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aereldea_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:10　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldea_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

a.　すべての死亡

データカットオフ時点での死亡は12例認められた。12例全例が病勢進行に伴う死亡であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-35参照）。

b.　有害事象による死亡

有害事象により死亡した被験者は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-35参照）。

3)　JO29138 試験

a.　すべての死亡

試験期間中の死亡例は認められなかった（5.3.3.2-1 Listing 16.2-26参照）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-1に，第 II 相新剤型コホートの重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-2に示す。また，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-1 l_ae_SER_BRDL_SE に，第 II 相新剤型コホートの重篤な有害事象発現例の一覧を 5.3.5.1-2 l_ae_SER_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，重篤な有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群64.4%（29/45例），BR 群61.5%（24/39例）に認められ，重篤な副作用は Pola + BR（PIb/II）群26.7%（12/45例），BR 群23.1%（9/39例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では発熱性好中球減少症11.1%，肺炎及び発熱が各8.9%，BR 群では発熱性好中球減少症10.3%，肺炎7.7%，敗血症，好中球減少症及び多臓器機能不全症候群が各5.1%であった。また，発現率5%以上の重篤な副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では発熱性好中球減少症6.7%，BR 群では認められなかった。

第 II 相新剤型コホートでは，重篤な有害事象は61.9%（26/42例）に認められ，重篤な副作用は33.3%（14/42例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症16.7%，敗血症9.5%，発熱7.1%であった。また，発現率5%以上の重篤な副作用は，敗血症9.5%，発熱性好中球減少症及び発熱が各7.1%であった。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	4 (66.7%)	25 (64.1%)	24 (61.5%)	29 (64.4%)	1 (16.7%)	11 (28.2%)	9 (23.1%)	12 (26.7%)
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)	0	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
肺炎	1 (16.7%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	4 (8.9%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
呼吸不全	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
前立腺癌	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
発熱	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
敗血症	0	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
貧血	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.6%)	0
下痢	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
胸水	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
腹痛	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヒトアナプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
モラクセラ検査陽性	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
胃閉塞	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血液分布異常性ショック	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
細菌性消化管感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
腎不全	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
水腎症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
声帯麻痺	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
脳トキソプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
背部痛	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
汎血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
扁平上皮癌	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (5.1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
急性腎障害	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
喉頭蓋癌	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
死亡	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
小腸閉塞	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
心不全	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
心房粗動	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
体重減少	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
転倒	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
肺感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
白質脳症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
腹水	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
膵炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelsae_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17

［5.3.5.3-1 aerelsae_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.3-2　重篤な有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	26 (61.9%)	14 (33.3%)
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)	3 (7.1%)
敗血症	4 (9.5%)	4 (9.5%)
発熱	3 (7.1%)	3 (7.1%)
下痢	2 (4.8%)	1 (2.4%)
気道感染	2 (4.8%)	0
腫瘍崩壊症候群	2 (4.8%)	2 (4.8%)
脱水	2 (4.8%)	1 (2.4%)
低血圧	2 (4.8%)	0
尿路感染	2 (4.8%)	1 (2.4%)
背部痛	2 (4.8%)	0
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)
嘔吐	2 (4.8%)	2 (4.8%)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1 (2.4%)	0
ジアルジア症	1 (2.4%)	0
ライノウイルス感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
悪心	1 (2.4%)	1 (2.4%)
気管支炎	1 (2.4%)	0
気管支肺症	1 (2.4%)	0
筋力低下	1 (2.4%)	0
菌血症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
頚動脈閉塞	1 (2.4%)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.4%)	1 (2.4%)
血尿	1 (2.4%)	0
好中球減少症	1 (2.4%)	0
細菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelsae_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:15

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
小腸炎	1 (2.4%)	0
小腸閉塞	1 (2.4%)	0
心房細動	1 (2.4%)	0
全身健康状態悪化	1 (2.4%)	1 (2.4%)
大腸菌性菌血症	1 (2.4%)	0
脳血管発作	1 (2.4%)	0
肺感染	1 (2.4%)	0
腹水	1 (2.4%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelsae.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelsae_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:15

［5.3.5.3-1 aerelsae_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.3-3に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.2-3 Listing 16.2-36に示した。

重篤な有害事象は34.3%（12/35例）に認められ，重篤な副作用は25.7%（9/35例）に認められた。

発現率5%以上の重篤な有害事象は，急性腎障害及び発熱性好中球減少症が各5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現率5%以上の重篤な副作用は認められなかった。

また，T 細胞性リンパ増殖性疾患（主治医報告事象名）が1例で報告されたが，有害事象報告期間後に因果関係の否定できない重篤な有害事象として報告されたため，本事象は EDC に入力されておらず，有害事象の要約及び一覧には掲載されていない（5.3.5.2-3 12.3.1.2項参照）。

表 2.7.4.2.1.3-3　重篤な有害事象の要約（JO40762試験）

Serious Adverse Events by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	12 (34.3%)	9 (25.7%)
急性腎障害	2 (5.7%)	0
発熱性好中球減少症	2 (5.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
食欲減退	1 (2.9%)	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)	1 (2.9%)
白血球数減少	1 (2.9%)	0
疲労	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_ser_se.out
11FEB2020 17:00　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.2-1 を再掲］

3)　JO29138 試験

JO29138試験の重篤な有害事象の要約を5.3.3.2-1 表 12.3.1.2-1に，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.3.2-1 Listing 16.2-21に，重篤な有害事象を発現した個別症例の詳細は5.3.3.2-1 12.3.2.1項に示した。

重篤な有害事象は28.6%（2/7例）に認められ，その内訳は胆嚢炎及び白内障が各14.3%であり，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事

象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-1に，第 II 相新剤型コホートのいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-2に示す。なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートの本剤の投与中止に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-1及び表 2.7.4.7-2に，ベンダムスチンの投与中止に至った有害事象の要約をそれぞれ5.3.5.3-1 aereldisb_SP_GO29365及び aereldisb_SP_GO29365_G に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群で31.1%（14/45例），BR 群で15.4%（6/39例）に認められ，いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群で24.4%（11/45例），BR 群で5.1%（2/39例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では血小板減少症及び好中球減少症が各8.9%，BR 群では血小板減少症5.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では血小板減少症及び好中球減少症が各8.9%，BR 群では認められなかった。

第 II 相新剤型コホートでは，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は16.7%（7/42例）に認められ，いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，14.3%（6/42例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，血小板減少症7.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	1 (16.7%)	13 (33.3%)	6 (15.4%)	14 (31.1%)	0	11 (28.2%)	2 (5.1%)	11 (24.4%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血小板減少症	0	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)	0	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
好中球減少症	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)
肺炎	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
筋萎縮	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
好中球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
汎血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aereldis.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aereldis_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:12

［5.3.5.3-1 aereldis_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.4.1-2　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	7 (16.7%)	6 (14.3%)
血小板減少症	3 (7.1%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4.8%)	2 (4.8%)
好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
無力症	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aereldis.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aereldis_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:11

［5.3.5.3-1 aereldis_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.1-3に示す。なお，本剤の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7-3に，ベンダムスチンの投与中止に至った有害事象を5.3.5.3-1 aereldisb_SP_JO40762に示した。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用はそれぞれ20.0%（7/35例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症5.7%であり，治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-3　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	7 (20.0%)	7 (20.0%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.9%)	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物過敏症	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_withdraw_se.out
11FEB2020 17:01　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-1 を再掲］

3)　JO29138 試験

JO29138試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を5.3.3.2-1 表 12.3.1.3-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は1/7例（14.3%）に認められた。その内訳は左室機能不全が1例（14.3%）であり，治験薬との因果関係なしと判断された

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象

1)　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートのいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-1に，第 II 相新剤型コホートのいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-2に示す。なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートの本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約をそれぞれ表 2.7.4.7-4及び表 2.7.4.7-5に，ベンダムスチンの休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約をそれぞれ 5.3.5.3-1 aerelmodb_SP_GO29365 及び aerelmodb_SP_GO29365_G に示した。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群で53.3%（24/45例），BR 群で41.0%（16/39例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群

で48.9%（22/45例），BR 群で30.8%（12/39例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症22.2%，血小板減少症15.6%及び発疹6.7%，BR 群では好中球減少症17.9%，発疹5.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は，Pola + BR（PIb/II）群では好中球減少症22.2%，血小板減少症13.3%及び発疹6.7%，BR 群では好中球減少症17.9%，発疹5.1%であった。

第 II 相新剤型コホートでは，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は50.0%（21/42例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は42.9%（18/42例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，好中球減少症11.9%，好中球数減少7.1%であった。また，発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，好中球減少症11.9%，好中球数減少7.1%であった。

表 2.7.4.2.1.4.2-1　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	2 (33.3%)	22 (56.4%)	16 (41.0%)	24 (53.3%)	2 (33.3%)	20 (51.3%)	12 (30.8%)	22 (48.9%)
発疹	1 (16.7%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)	1 (16.7%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
下痢	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
体重減少	1 (16.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
心房細動	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
脱水	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
低カリウム血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
疲労	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
好中球減少症	0	10 (25.6%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)	0	10 (25.6%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)
血小板減少症	0	7 (17.9%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)	0	6 (15.4%)	1 (2.6%)	6 (13.3%)
発熱	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
発熱性好中球減少症	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
白血球減少症	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヒトアナプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
気管支炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmod_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:14

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
白血球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
貧血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
下気道感染	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
急性腎障害	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
胸水	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
失神	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
心電図異常	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
窒息	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	1 (2.6%)	0
肺炎	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0
肺真菌症	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmod_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:14

［5.3.5.3-1 aerelmod_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.2.1.4.2-2　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	21 (50.0%)	18 (42.9%)
好中球減少症	5 (11.9%)	5 (11.9%)
好中球数減少	3 (7.1%)	3 (7.1%)
血小板減少症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)
悪心	1 (2.4%)	1 (2.4%)
咳嗽	1 (2.4%)	1 (2.4%)
気管支肺症	1 (2.4%)	0
頚動脈閉塞	1 (2.4%)	0
血小板数減少	1 (2.4%)	1 (2.4%)
倦怠感	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (2.4%)	1 (2.4%)
食欲減退	1 (2.4%)	1 (2.4%)
注入に伴う反応	1 (2.4%)	1 (2.4%)
低血圧	1 (2.4%)	0
頭痛	1 (2.4%)	1 (2.4%)
脳血管発作	1 (2.4%)	0
肺感染	1 (2.4%)	0
白血球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
発熱性好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
浮動性めまい	1 (2.4%)	1 (2.4%)
便秘	1 (2.4%)	1 (2.4%)
無力症	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelmod.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelmod_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:12

［5.3.5.3-1 aerelmod_SP_GO29365_G を再掲］

2)　JO40762 試験

JO40762試験のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-3に示す。なお，本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を表 2.7.4.7-6に，ベンダムスチンの休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を5.3.5.3-1 aerelmodb_SP_JO40762に示した。

いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，57.1%（20/35例）に認められ，いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は，54.3%（19/35例）に認められた。

発現率5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は血小板数減少11.4%，好中球数減少8.6%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球減少症，食欲減退及び発疹が各5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率5%以上の治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4.2-3　いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Study Drug by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	20 (57.1%)	19 (54.3%)
血小板数減少	4 (11.4%)	4 (11.4%)
好中球数減少	3 (8.6%)	3 (8.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7%)	2 (5.7%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
食欲減退	2 (5.7%)	2 (5.7%)
発疹	2 (5.7%)	2 (5.7%)
アミラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
ウイルス感染	1 (2.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肝機能異常	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
帯状疱疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
敗血症性ショック	1 (2.9%)	1 (2.9%)
発熱	1 (2.9%)	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物性肝障害	1 (2.9%)	1 (2.9%)
蕁麻疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aerel_dosmod_se.out
11FEB2020 17:00　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 表 12.3.1.3-2 を再掲］

3)　JO29138 試験

JO29138試験の治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約を5.3.3.2-1 表 12.3.1.3-2に示す。

治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は71.4%（5/7例）に認められた。2例以上に認められた治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチーが3例（42.9%），気管支炎及び倦怠感が各2例（28.6%）であった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性の評価に用いた GO29365試験及び JO40762試験において，本剤の特に注目すべき有害事象を以下の定義で集計した結果を示す。

1)　好中球減少

両試験とも MedDRA 標準検索式（SMQ）「haematopoietic leukopenia（狭域）」に該当する事象を好中球減少として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの好中球減少の要約を表 2.7.4.7-7に，第 II 相新剤型コホートの好中球減少の要約を表 2.7.4.7-8に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，好中球減少の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群60.0%（27/45例），BR 群53.8%（21/39例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群55.6%（25/45例），BR 群46.2%（18/39例），重篤な好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群13.3%（6/45例），BR 群15.4%（6/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群11.1%（5/45例），BR 群2.6%（1/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 62参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，好中球減少の発現率は，59.5%（25/42例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は50.0%（21/42例），重篤な好中球減少の発現率は16.7%（7/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は2.4%（1/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 26参照）。

b.　JO40762 試験

好中球減少の要約を表 2.7.4.7-9に示す。

好中球減少の発現率は，65.7%（23/35例）であった。Grade 3以上の好中球減少の発現率は65.7%（23/35例），重篤な好中球減少の発現率は8.6%（3/35例），いずれかの治験薬の投与中止に至った好中球減少の発現率は5.7%（2/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-40参照）。

2)　血小板減少

両試験とも SMQ「Haematopoetic thrombocytopenia（狭域）」に該当する事象を血小板減少として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの血小板減少の要約を表 2.7.4.7-10に，第 II 相新剤型コホートの血小板減少の要約を表 2.7.4.7-11に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，血小板減少の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群48.9%（22/45例），BR 群33.3%（13/39例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群40.0%（18/45例），BR 群25.6%（10/39例），重篤な血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は Pola + BR（PIb/II）群11.1%（5/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 80A 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，血小板減少の発現率は，23.8%（10/42例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は19.0%（8/42例）であった。重篤な血小板減少は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は7.1%（3/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 30参照）。

b.　JO40762 試験

血小板減少の要約を表 2.7.4.7-12に示す。
血小板減少の発現率は，51.4%（18/35例）であった。Grade 3以上の血小板減少の発現率は40.0%（14/35例），重篤な血小板減少は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った血小板減少の発現率は5.7%（2/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-45参照）。

3)　貧血
両試験とも SMQ「Haematopoietic erythropenia（広域）」に該当する事象を貧血として集計した。

a.　GO29365 試験
第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの貧血の要約を表 2.7.4.7-13に，第 II 相新剤型コホートの貧血の要約を表 2.7.4.7-14に示す。
第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，貧血の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群46.7%（21/45例），BR 群25.6%（10/39例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は Pola + BR（PIb/II）群24.4%（11/45例），BR 群17.9%（7/39例），重篤な貧血の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例）であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は両群とも認められなかった（5.3.5.1-1 Table 79A 参照）。
第 II 相新剤型コホートでは，貧血の発現率は，21.4%（9/42例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は7.1%（3/42例）であった。重篤な貧血及びいずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 29参照）。

b.　JO40762 試験
貧血の要約を表 2.7.4.7-15に示す。
貧血の発現率は，45.7%（16/35例）であった。Grade 3以上の貧血の発現率は37.1%（13/35例），重篤な貧血及びいずれかの治験薬の投与中止に至った貧血は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-44参照）。

4)　末梢性ニューロパチー
両試験とも SMQ「Peripheral neuropathy（広域）」に該当する事象を末梢性ニューロパチーとして集計した。

a.　GO29365 試験
第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-16に，第 II 相新剤型コホートの末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-17に示す。
第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，末梢性ニューロパチーの発現率は，Pola + BR（PIb/II）群40.0%（18/45例），BR 群7.7%（3/39例）であった。Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの発現率は，Pola + BR（PIb/II）群13.3%（6/45例），BR 群5.1%（2/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は Pola + BR（PIb/II）群2.2%（1/45例），BR 群0%（0/39例）であり，重篤な末梢性ニューロパチーは両群ともに認められなかった（5.3.5.1-1 t_ae_profile_PN_BRDL_SE, t_ae_pn_BRDL_SE 参照）。
第 II 相新剤型コホートでは，末梢性ニューロパチーの発現率は，26.2%（11/42例）であった。Grade 3以上の末梢性ニューロパチーの発現率は，4.8%（2/42例）であった。重篤な末梢性ニューロパチーの発現率は2.4%（1/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は4.8%（2/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 25参照）。

b.　JO40762 試験
末梢性ニューロパチーの要約を表 2.7.4.7-18に示す。

末梢性ニューロパチーの発現率は，14.3%（5/35例）であった。Grade 3以上の末梢性ニューロパチー及び重篤な末梢性ニューロパチーは認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーの発現率は2.9%（1/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-41参照）。

5)　感染症

両試験とも MedDRA 器官別大分類（SOC）「感染症または寄生虫症」に該当する事象を感染症として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの感染症の要約を表 2.7.4.7-19に，第 II 相新剤型コホートの感染症の要約を表 2.7.4.7-20に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，感染症の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群53.3%（24/45例），BR 群51.3%（20/39例）であった。Grade 3又は4の感染症の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群24.4%（11/45例），BR 群20.5%（8/39例），Grade 5の感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群8.9%（4/45例），BR 群10.3%（4/39例），重篤な感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群28.9%（13/45例），BR 群30.8%（12/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった（5.3.5.1-1 Table 63参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，感染症の発現率は，59.5%（25/42例）であった。Grade 3以上の感染症の発現率は33.3%（14/42例）であった。重篤な感染症の発現率は38.1%（16/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症の発現率は4.8%（2/42例）であった（5.3.5.1-2 Table 27参照）。

なお，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート及び第 II 相新剤型コホートのいずれにおいても進行性多巣性白質脳症は認められなかった。

b.　JO40762 試験

感染症の要約を表 2.7.4.7-21に示す。

感染症の発現率は，40.0%（14/35例）であった。Grade 3以上の感染症の発現率は17.1%（6/35例），重篤な感染症の発現率は14.3%（5/35例），いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-42参照）。

なお，進行性多巣性白質脳症は認められなかった。

6)　腫瘍崩壊症候群

両試験とも SMQ「Tumor lysis syndrome（広域）」に該当する事象を腫瘍崩壊症候群として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-22に，第 II 相新剤型コホートの腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-23に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは腫瘍崩壊症候群の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群20.0%（9/45例），BR 群15.4%（6/39例）であった。

第 II 相新剤型コホートでは腫瘍崩壊症候群の発現率は21.4%（9/42例）であった。

b.　JO40762 試験

腫瘍崩壊症候群の要約を表 2.7.4.7-24に示す。

腫瘍崩壊症候群の発現率は14.3%（5/35例）であった。Grade 3以上の腫瘍崩壊症候群の発現率は5.7%（2/35例），重篤な腫瘍崩壊症候群の発現率は5.7%（2/35例），いずれかの治験薬の

投与中止に至った腫瘍崩壊症候群は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-43参照）。

7)　生殖毒性

両試験とも MedDRA SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」に該当する事象を生殖毒性として集計した。

a.　GO29365 試験

生殖毒性は認められなかった（5.3.5.1-1 t_ae_soc_pt_SI_BRDL_SE 及び 5.3.5.1-2 t_ae_soc_pt_grd_AEPI_RPT4_SE_GO29365_15MAR2019参照）。

b.　JO40762 試験

生殖毒性は認められなかった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-46参照）。

8)　肝毒性

両試験とも SMQ「Drug-related hepatic disorders-severe events only（広域）」，SMQ「Liver related investigations, signs and symptoms（広域）」，SMQ「Cholestasis and jaundice of hepatic origin（広域）」及び SMQ「Liver-related coagulation and bleeding disturbances（広域）」に該当する事象を肝毒性として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの肝毒性の要約を表 2.7.4.7-25に，第 II 相新剤型コホートの肝毒性の要約を表 2.7.4.7-26に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，肝毒性の発現率は，Pola + BR 群20.0%（9/45例），BR 群12.8%（5/39例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群2.6%（1/39例），重篤な肝毒性の発現率は Pola + BR（PIb/II）群2.2%（1/45例），BR 群2.6%（1/39例），いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性は両群とも認められなかった（5.3.5.1-1 Table 78A 参照）。

第 II 相新剤型コホートでは，肝毒性の発現率は，28.6%（12/42例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は4.8%（2/42例）であった。重篤な肝毒性の発現率は2.4%（1/42例），いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性は認められなかった（5.3.5.1-2 Table 28参照）。

b.　JO40762 試験

肝毒性の要約を表 2.7.4.7-27に示す。

肝毒性の発現率は20.0%（7/35例）であった。Grade 3以上の肝毒性の発現率は8.6%（3/35例），重篤な肝毒性は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った肝毒性の発現率は2.9%（1/35例）であった（5.3.5.2-3 Listing 16.2-49参照）。

9)　発がん性

両試験とも SMQ「Malignancies（狭域）」及び SMQ「Myelodysplastic syndrome（広域）」に該当する事象を発がん性に関連する事象として集計した。

a.　GO29365 試験

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-28に，第 II 相新剤型コホートの発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-29に示す。

第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートでは，発がん性に関連する事象の発現率は，Pola + BR（PIb/II）群4.4%（2/45例），BR 群5.1%（2/39例）であった。内訳は，Pola + BR（PIb/II）群では骨髄異形成症候群，前立腺癌及び扁平上皮癌各1例，BR 群では骨髄異形成症

候群，喉頭蓋癌及び乳頭様甲状腺癌各1例であった。
第 II 相新剤型コホートでは，発がん性に関連する事象の発現率は，7.1%（3/42例）であった。内訳は，腫瘍崩壊症候群3例であった。

b.　JO40762 試験
発がん性に関連する事象の要約を表 2.7.4.7-30に示す。
発がん性に関連する事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6　日本人と外国人の安全性プロファイルの比較

GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と JO40762試験で認められた有害事象の種類及び発現率は概ね同様であった（2.7.4.2.1.1項参照）。
GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と比較して JO40762試験で発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に倦怠感（JO40762試験22.9%，GO29365試験0%，以下同順），好中球数減少（22.9%，2.2%），便秘（37.1%，17.8%），血小板数減少（25.7%，6.7%），白血球数減少（22.9%，4.4%），斑状丘疹状皮疹（14.3%，2.2%）であった（表 2.7.4.2.1.1-1，表 2.7.4.2.1.1-5，表 2.7.6.2.1.1-1，表 2.7.6.2.1.2-1参照）。
一方，JO40762試験と比較して GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群で発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に疲労（8.6%，40.0%），血小板減少症（25.7%，46.7%），末梢性ニューロパチー（2.9%，20.0%），肺炎（0%，15.6%），浮動性めまい（0%，13.3%），好中球減少症（34.3%，46.7%），下痢（25.7%，37.8%），低カルシウム血症，無力症，腹痛，悪寒及び上腹部痛（いずれも0%，11.1%），そう痒症（2.9%，13.3%）であった。
GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群と比較して JO40762試験で発現率が10%以上高かった有害事象の内，倦怠感は JO40762試験のみで認められているが，GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群で発現率が10%以上高かった有害事象に疲労及び無力症が含まれていることから，報告事象名の差異が原因だと考えられた。同様に，血小板数減少は，2.7.4.2.1.5項に記載したように SMQ で集計した血小板減少（血小板数減少及び血小板減少症の集計）の発現率が GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群48.9%，JO40762試験51.4%と同様であることから報告事象名の差異が原因と考えられた。好中球数減少及び白血球数減少は，2.7.4.2.1.5項に記載したように SMQ で集計した好中球減少（好中球数減少及び白血球数減少等を含む集計）の発現率が GO29365試験の Pola ＋ BR（PIb/II）群60.0%，JO40762試験65.7%と同様であることから，これら2事象の発現率の差は臨床的に意義のある差ではないと考えられた。便秘及び斑状丘疹状皮疹の発現率の差の考察は困難であるが，いずれの事象もいずれかの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ことから，安全性上特に問題になるものではないと考えられた。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.2項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

1)　GO29365 試験
ベースライン時は Grade 0，1又は2であったが，治療開始後に Grade 3となった臨床検査値又はベースライン時は Grade 0，1，2又は3であったが，治療開始後に Grade 4となった臨床検査値の要約を5.3.5.1-1 Table 76及び5.3.5.1-2 Table 31に示した。
発現率が5%以上の Grade 3又は4になった臨床検査値異常では，第 Ib 相パート及び第 II 相ランダム化パートの BR 群，Pola ＋ BR（PIb/II）群の双方でリンパ球数減少が最も多く認められた（Pola ＋ BR（PIb/II）群86.7%［39/45例］，BR 群84.2%［32/38例］，以下同順）。白血球数減少（40.0%［18/45例］，36.8%［14/38例］），好中球数減少（52.3%［23/44例］，34.2%

［13/38例］），血小板数減少（27.3%［12/44例］，26.3%［10/38例］），ヘモグロビン減少（17.8%［8/45例］，10.5%［4/38例］）は Pola + BR（PIb/II）群で発現率が高く，尿酸値上昇（22.7%［10/44例］，29.7%［11/37例］）は BR 群で発現率が高かった。

第 II 相新剤型コホートで発現率が5%以上の Grade 3又は4になった臨床検査値異常は，リンパ球数減少88.1%（37/42例），好中球数減少42.9%（18/42例），尿酸値上昇26.2%（11/42例），血小板数減少23.8%（10/42例），ヘモグロビン減少16.7%（7/42例），アルブミン減少及びカリウム減少各7.1%（3/42例）であった。

2) JO40762 試験

JO40762試験の臨床検査値異常の集計を5.3.5.2-3 Table 15.3-23に示した。臨床検査値異常の内訳は，リンパ球数減少34例，好中球数減少25例，白血球数減少及び好中球数増加が各22例，赤血球数減少21例，血小板数減少20例，ヘモグロビン減少18例，白血球数増加及びヘマトクリット減少が各17例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加9例，乳酸脱水素酵素増加8例，単球数増加，アルブミン減少及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各7例，タンパク減少6例，リン減少3例，グルコース増加，クレアチニン増加及びアルカリホスファターゼ増加が各2例，好酸球数増加，ナトリウム減少及びクロール減少が各1例であった。

3) JO29138 試験

JO29138試験の臨床検査値異常の集計を5.3.3.2-1 Table 15.3-15に示した。臨床検査値異常の内訳は，白血球数減少，リンパ球数減少及び好中球数減少が各2例，赤血球数増加，好中球数増加，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及び総ビリルビン増加が各1例であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

1) GO29365 試験

GO29365試験ではバイタルサイン及び身体的所見の集計は実施しなかった。臨床的に重要なバイタルサイン及び身体的所見の変化は有害事象として収集された。

2) JO40762 試験

治験薬投与前後で ECOG PS に変動が認められなかった被験者は22例（62.9%）であった。治験薬投与後に ECOG PS の改善が認められた被験者は1から0に改善した4例（11.4%）であった。一方，治験薬投与後に ECOG PS の悪化が認められた被験者は，1段階の悪化が0から1に悪化した3例（8.6%），1から2に悪化した1例（2.9%）及び2から3に悪化した1例（2.9%）であり，2段階の悪化が0から2に悪化した2例（5.7%）及び1から3に悪化した1例（2.9%）であった（5.3.5.2-3 12.5.1項参照）。

3) JO29138 試験

ECOG PS について，本剤投与後に0から1になった被験者が1例認められた。その他の被験者は本剤投与前後で ECOG PS に変化はなかった（5.3.3.2-1 Table 15.3-17参照）。

2.7.4.4.2 ECG

1) GO29365 試験

GO29365試験の Pola + BR 療法又は BR 療法を受けた DLBCL の被験者の ECG の結果の要約を5.3.5.1-1 t_eg_BRDL_SE に示した。なお，第 II 相新剤型コホートでは ECG の結果の集計は実施しなかった。

Pola + BR 療法を受けた再発又は難治性の DLBCL の被験者1例で臨床的意義のある ECG の異

常が認められたが，ECG の異常に関連した有害事象は報告されなかった。また，急性心筋梗塞の既往を有し，スクリーニング時に ECG の異常が認められた（臨床的に意義はないと判断された）BR 療法を受けた再発又は難治性の DLBCL の被験者1例で臨床的意義のある ECG の異常が認められ，有害事象（心電図異常）として報告された（5.3.5.1-1 9.6.1項参照）。

2)　JO40762 試験

治験薬投与前後で ECG の結果が変化しなかった被験者は32例（91.4%），ECG の結果が変化した被験者は3例（8.6%）であった。1例は ABNORMAL CLINICALLY SIGNIFICANT から ABNORMAL NOT CLINICALLY SIGNIFICANT への変化であり，その他の2例はいずれも NORMAL から ABNORMAL NOT CLINICALLY SIGNIFICANT への変化であった。また，QTcF が治験薬投与後にベースライン時と比較して30～60 ms 延長した被験者は4例，60 ms を超えて延長した被験者は2例であった。SOC「心臓障害」に該当する有害事象は報告されなかった（5.3.5.2-3 12.5.4項参照）。

3)　JO29138 試験

ECG の測定結果に関して，本剤投与後に新たに異常と判定された被験者は認められなかった（5.3.3.2-1 12.5.4項参照）。

なお，本剤の QT 間隔延長の評価結果は2.7.2.3.8項に記載した。本剤1.8 mg/kg を投与した際 QTc 延長は臨床的に意義のある影響を及ぼすものではないと考えた。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

1)　GO29365 試験

GO29365試験で発現した有害事象を性別，年齢別（65歳未満 vs 65歳以上）に分析し，それぞれ表 2.7.4.5.1-1及び表 2.7.4.5.1-2に示した。なお，第 II 相新剤型コホートは被験者数が少ないため，内因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

Pola + BR 療法，BR 療法ともに性別，年齢別の安全性成績に明確な差異は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-1　性別の安全性の概要（GO29365試験）

	BR 療法（第 II 相ランダム化パート）		Pola + BR 療法（第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート）	
	男性 N = 25	女性 N = 14	男性 N = 31	女性 N = 14
有害事象数	293	153	476	235
少なくとも1件の有害事象	24 (96.0%)	14 (100.0%)	31 (100.0%)	14 (100.0%)
Grade 3～4の有害事象	19 (76.0%)	9 (64.3%)	24 (77.4%)	14 (100.0%)
Grade 5の有害事象	6 (24.0%)	5 (35.7%)	7 (22.6%)	2 (14.3%)
重篤な有害事象	15 (60.0%)	9 (64.3%)	22 (71.0%)	7 (50.0%)
投与中止に至った有害事象				
ポラツズマブ　ベドチン	NA	NA	10 (32.3%)	2 (14.3%)
いずれかの治験薬	5 (20.0%)	1 (7.1%)	11 (35.5%)	3 (21.4%)
休薬又は用量の変更に至った有害事象				
ポラツズマブ　ベドチン	NA	NA	14 (45.2%)	10 (71.4%)
いずれかの治験薬	11 (44.0%)	8 (57.1%)	17 (54.8%)	14 (100.0%)

［5.3.5.1-1 t_ae_profile_MALE_BRDL_SE, t_ae_profile_FEMALE_BRDL_SE を改変］

表 2.7.4.5.1-2　年齢別の安全性の概要（GO29365試験）

	BR 療法（第 II 相ランダム化パート）		Pola + BR 療法（第 Ib 相パート + 第 II 相ランダム化パート）	
	65歳未満 N = 13	65歳以上 N = 26	65歳未満 N = 19	65歳以上 N = 26
有害事象数	148	298	384	327
少なくとも1件の有害事象	12 (92.3%)	26 (100.0%)	19 (100.0%)	26 (100.0%)
Grade 3～4の有害事象	7 (53.8%)	21 (80.8%)	16 (84.2%)	22 (84.6%)
Grade 5の有害事象	3 (23.1%)	8 (30.8%)	4 (21.1%)	5 (19.2%)
重篤な有害事象	6 (46.2%)	18 (69.2%)	13 (68.4%)	16 (61.5%)
投与中止に至った有害事象				
ポラツズマブ　ベドチン	NA	NA	5 (26.3%)	7 (26.9%)
いずれかの治験薬	3 (23.1%)	3 (11.5%)	6 (31.6%)	8 (30.8%)
休薬又は用量の変更に至った有害事象				
ポラツズマブ　ベドチン	NA	NA	9 (47.4%)	15 (57.7%)
いずれかの治験薬	7 (53.8%)	12 (46.2%)	13 (68.4%)	18 (69.2%)

［5.3.5.1-1 t_ae_profile_LT65_BRDL_SE, t_ae_profile_GE65_BRDL_SE を改変］

2)　JO40762 試験

JO40762試験では被験者数が少ないため，内因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

3)　JO29138 試験

JO29138試験では被験者数が少ないため，内因性要因に関する部分集団解析は実施しなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

喫煙や飲酒等の外因性要因に関する部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用の検討結果は2.7.2.3.5.1項に記載した。

本剤の母集団薬物動態解析に基づく検討から，リツキシマブ併用により抗体結合型モノメチルアウリスタチン E（acMMAE）の最高血漿中薬物濃度（C_{max}）は5%，薬物濃度時間曲線下面積（AUC）が24%増加し，遊離型モノメチルアウリスタチン E（MMAE）の C_{max} は40.3%，AUC は37.3%減少したが，この曝露の変動は曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。また，母集団薬物動態解析に基づく検討から，ベンダムスチン併用により acMMAE の C_{max} は1.3%減少，AUC は5%増加し，遊離型 MMAE の C_{max} は13.6%，AUC は13.8% 減少したが，この曝露の変動は曝露-応答解析の結果を踏まえると，臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。同様に，リツキシマブの母集団薬物動態解析及び GO29365試験に基づく検討から，本剤併用はリツキシマブ及びベンダムスチンの薬物動態パラメータに影響を与えないと考えられた。

また，シトクロム P450（CYP）3A の基質/阻害剤/誘導剤との併用による本剤の薬物動態への影響を生理学的薬物動態モデル解析により検討した結果，CYP3A4/5の強い阻害剤及び誘導剤と併用した際に本剤の遊離型 MMAE の曝露に対して臨床的に意味のある影響は与えないものと考えられた。同様に，本剤は CYP3A4/5の基質の曝露にほとんど影響しないものと考えられた。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした臨床試験は実施されておらず，本申請に用いた臨床試験において本剤投与

中に妊娠した女性被験者の報告はない。しかし，動物試験（ラット）において，妊娠6日目及び13日目に MMAE を投与したところ胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたことが報告されている（2.4.5.4項参照）。このことから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ，本剤投与による胎児への危険性について十分説明の上，本剤を投与すべきである。

本剤がヒト乳汁中に排泄されるかは不明である。本剤の乳汁生成に対する影響又は乳汁中に本剤が含まれることに対する影響を評価する臨床試験は実施されていない。多くの薬物がヒト乳汁中に排泄されることや，本剤による授乳中の乳児への重篤な有害反応の可能性を考慮し，女性は本剤治療期間中は授乳を中止するべきである。

2.7.4.5.5　過量投与

本剤の臨床試験では，過量投与の報告はない。本剤の臨床試験での最高用量は，2.4 mg/kg であった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の臨床試験では，治療用量の本剤投与において多幸感，幻覚，鎮静又は刺激のような乱用に関連する有害事象は認められていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験では，離脱症状及び反跳現象に関連する有害事象は認められていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による治療中に注入に伴う反応，末梢性ニューロパチー，疲労及びめまいが発現することから，自動車運転及び機械操作の能力にわずかな影響を与える可能性がある。

2.7.4.6　市販後データ

本申請時点において本剤は米国及び欧州で承認されているが，定期的ベネフィット・リスク評価報告は規制当局に提出されておらず，本項に記載すべきデータはない。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	0	12 (30.8%)	0	12 (26.7%)	0	10 (25.6%)	0	10 (22.2%)
血小板減少症	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)	0	4 (10.3%)	0	4 (8.9%)
好中球減少症	0	3 (7.7%)	0	3 (6.7%)	0	3 (7.7%)	0	3 (6.7%)
筋萎縮	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
好中球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺水腫	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
汎血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
喀血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aereldisp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aereldisp_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:14

Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldisp_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-2　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	7 (16.7%)	6 (14.3%)
血小板減少症	3 (7.1%)	2 (4.8%)
敗血症	2 (4.8%)	2 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4.8%)	2 (4.8%)
好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
無力症	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aereldisp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aereldisp_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:12　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldisp_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-3　本剤の投与中止に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	6 (17.1%)	6 (17.1%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板数減少	1 (2.9%)	1 (2.9%)
疲労	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/program/aereldisp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/output/aereldisp_SP_JO40762.out
18FEB2020 16:40　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aereldisp_SP_JO40762 を再掲］

表 2.7.4.7-4　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total	2 (33.3%)	20 (51.3%)	0	22 (48.9%)	2 (33.3%)	17 (43.6%)	0	19 (42.2%)
下痢	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
心房細動	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
早期満腹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
体重減少	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
脱水	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
低カリウム血症	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
頭痛	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
発疹	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
疲労	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (16.7%)	0	0	1 (2.2%)
好中球減少症	0	10 (25.6%)	0	10 (22.2%)	0	10 (25.6%)	0	10 (22.2%)
血小板減少症	0	6 (15.4%)	0	6 (13.3%)	0	5 (12.8%)	0	5 (11.1%)
発熱性好中球減少症	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)	0	2 (5.1%)	0	2 (4.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
ヒトアナプラズマ症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
気管支炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
白血球減少症	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)
白血球数減少	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmodp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmodp_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:15

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events				Related Adverse Events			
	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
発熱	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
貧血	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0
頻脈	0	1 (2.6%)	0	1 (2.2%)	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aerelmodp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aerelmodp_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:15

［5.3.5.3-1 aerelmodp_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-5　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=42)	Pola+BR (N=42)
Total	14 (33.3%)	13 (31.0%)
好中球減少症	4 (9.5%)	4 (9.5%)
好中球数減少	3 (7.1%)	3 (7.1%)
肺炎	2 (4.8%)	2 (4.8%)
気管支肺症	1 (2.4%)	0
血小板減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
血小板数減少	1 (2.4%)	1 (2.4%)
倦怠感	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌感染	1 (2.4%)	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)
腫瘍崩壊症候群	1 (2.4%)	1 (2.4%)
注入に伴う反応	1 (2.4%)	1 (2.4%)
白血球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
発熱性好中球減少症	1 (2.4%)	1 (2.4%)
浮動性めまい	1 (2.4%)	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aerelmodp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aerelmodp_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:14

［5.3.5.3-1 aerelmodp_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-6　本剤の休薬又は用量の変更に至った有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events Leading to Modification or Interruption of Polatuzumab vedotin by Relation
Protocol: JO40762
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

	Adverse Events	Related Adverse Events
	Pola+BR (N=35)	Pola+BR (N=35)
Total	14 (40.0%)	14 (40.0%)
血小板数減少	3 (8.6%)	3 (8.6%)
好中球数減少	3 (8.6%)	3 (8.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7%)	2 (5.7%)
好中球減少症	2 (5.7%)	2 (5.7%)
発疹	2 (5.7%)	2 (5.7%)
アミラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.9%)	1 (2.9%)
肝機能異常	1 (2.9%)	1 (2.9%)
血小板減少症	1 (2.9%)	1 (2.9%)
食欲減退	1 (2.9%)	1 (2.9%)
帯状疱疹	1 (2.9%)	1 (2.9%)
虫垂炎	1 (2.9%)	1 (2.9%)
薬物性肝障害	1 (2.9%)	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/program/aerelmodp.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/output/aerelmodp_SP_JO40762.out
18FEB2020 16:42　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerelmodp_SP_JO40762 を再掲］

表 2.7.4.7-7　好中球減少の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Neutropenia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	25 (64.1%)	21 (53.8%)	27 (60.0%)
Neutropenia				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	25 (64.1%)	21 (53.8%)	27 (60.0%)
好中球減少症	-	21 (53.8%)	15 (38.5%)	21 (46.7%)
白血球減少症	-	5 (12.8%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)
発熱性好中球減少症	1 (16.7%)	4 (10.3%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)
リンパ球減少症	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
白血球数減少	1 (16.7%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)
リンパ球数減少	1 (16.7%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
好中球数減少	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
好中球減少性敗血症	-	-	1 (2.6%)	-
単球数減少	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02neu.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet02neu_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:22　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02neu_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-8　好中球減少の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Neutropenia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	25 (59.5%)
Neutropenia	
Total number of patients with at least one adverse event	25 (59.5%)
好中球減少症	14 (33.3%)
好中球数減少	8 (19.0%)
発熱性好中球減少症	7 (16.7%)
リンパ球減少症	3 (7.1%)
リンパ球数減少	3 (7.1%)
白血球減少症	3 (7.1%)
白血球数減少	3 (7.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02neu.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02neu_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:21　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02neu_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-9　好中球減少の要約（JO40762試験）

Neutropenia
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	23 (65.7%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	16 (45.7%)
好中球減少症	12 (34.3%)
発熱性好中球減少症	4 (11.4%)
白血球減少症	2 (5.7%)
リンパ球減少症	1 (2.9%)
臨床検査	
Total number of subjects with at least one adverse event	13 (37.1%)
好中球数減少	8 (22.9%)
白血球数減少	8 (22.9%)
リンパ球数減少	3 (8.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_neu_se.out
11FEB2020 16:49　　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-14 を再掲］

表 2.7.4.7-10　血小板減少の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Thrombocytopenia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	20 (51.3%)	13 (33.3%)	22 (48.9%)
Thrombocytopenia				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	20 (51.3%)	13 (33.3%)	22 (48.9%)
血小板減少症	2 (33.3%)	19 (48.7%)	11 (28.2%)	21 (46.7%)
血小板数減少	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02thr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet02thr_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:25　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02thr_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-11　血小板減少の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Thrombocytopenia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	10 (23.8%)
Thrombocytopenia	
Total number of patients with at least one adverse event	10 (23.8%)
血小板減少症	7 (16.7%)
血小板数減少	3 (7.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02thr.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02thr_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:22　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02thr_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-12　血小板減少の要約（JO40762試験）

Thrombocytopenia
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	18 (51.4%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	9 (25.7%)
血小板減少症	9 (25.7%)
臨床検査	
Total number of subjects with at least one adverse event	9 (25.7%)
血小板数減少	9 (25.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_thr_se.out
11FEB2020 16:53　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-17 を再掲］

表 2.7.4.7-13　貧血の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Anemia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	21 (53.8%)	10 (25.6%)	21 (46.7%)
Anemia			
Total number of patients with at least one adverse event	21 (53.8%)	10 (25.6%)	21 (46.7%)
貧血	21 (53.8%)	10 (25.6%)	21 (46.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02ane.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/
aet02ane_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:17　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02ane_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-14　貧血の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Anemia
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (21.4%)
Anemia	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (21.4%)
貧血	9 (21.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02ane.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02ane_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:15　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02ane_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-15　貧血の要約（JO40762試験）

Anaemia
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	16 (45.7%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	16 (45.7%)
貧血	16 (45.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_ane_se.out
11FEB2020 16:52　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-16 を再掲］

表 2.7.4.7-16　末梢性ニューロパチーの要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Peripheral neuropathy
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	17 (43.6%)	3 (7.7%)	18 (40.0%)
Peripheral neuropathy				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	17 (43.6%)	3 (7.7%)	18 (40.0%)
末梢性ニューロパチー	-	9 (23.1%)	1 (2.6%)	9 (20.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	-	6 (15.4%)	-	6 (13.3%)
感覚鈍麻	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
筋力低下	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
錯感覚	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
歩行障害	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
筋萎縮	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋緊張低下	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
振動覚低下	-	-	1 (2.6%)	-
神経痛	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02per.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet02per_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:21　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02per_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-17　末梢性ニューロパチーの要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Peripheral Neuropathy
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	11 (26.2%)
Peripheral neuropathy	
Total number of patients with at least one adverse event	11 (26.2%)
末梢性ニューロパチー	7 (16.7%)
筋萎縮	2 (4.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4.8%)
筋力低下	1 (2.4%)
錯感覚	1 (2.4%)
歩行障害	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02per.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02per_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:24　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02per_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-18　末梢性ニューロパチーの要約（JO40762試験）

Peripheral Neuropathy
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	5 (14.3%)
神経系障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	5 (14.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (11.4%)
末梢性ニューロパチー	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_per_se.out
11FEB2020 16:50　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-15 を再掲］

表 2.7.4.7-19　感染症の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Infections
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (50.0%)	21 (53.8%)	20 (51.3%)	24 (53.3%)
Infections and Infestations				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (50.0%)	21 (53.8%)	20 (51.3%)	24 (53.3%)
肺炎	2 (33.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	7 (15.6%)
上気道感染	2 (33.3%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
ヘルペスウイルス感染	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
帯状疱疹	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
尿路感染	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
敗血症	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
口腔カンジダ症	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
サイトメガロウイルス感染	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
上咽頭炎	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
肺感染	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
副鼻腔炎	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
インフルエンザ	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
クロストリジウム性敗血症	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
サイトメガロウイルス性肺炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヒトアナプラズマ症	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ブドウ球菌感染	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ライノウイルス感染	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
感染	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
気管支炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
口腔ヘルペス	-	-	2 (5.1%)	-
喉頭炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
細菌性消化管感染	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
中咽頭カンジダ症	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
脳トキソプラズマ症	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
膿尿	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺炎球菌性肺炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
蜂巣炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
膀胱炎	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ウイルス性腸炎	-	-	1 (2.6%)	-
カンジダ感染	-	-	1 (2.6%)	-
医療機器関連感染	-	-	1 (2.6%)	-
下気道感染	-	-	1 (2.6%)	-
好中球減少性敗血症	-	-	1 (2.6%)	-
処置後感染	-	-	1 (2.6%)	-
丹毒	-	-	1 (2.6%)	-
敗血症性ショック	-	-	1 (2.6%)	-
肺真菌症	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02infe.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet02infe_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:20　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02infe_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-20　感染症の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Infections
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	25 (59.5%)
Infections and Infestations	
Total number of patients with at least one adverse event	25 (59.5%)
尿路感染	6 (14.3%)
敗血症	4 (9.5%)
上気道感染	3 (7.1%)
気管支炎	2 (4.8%)
気道感染	2 (4.8%)
肺炎	2 (4.8%)
肺感染	2 (4.8%)
カンジダ感染	1 (2.4%)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1 (2.4%)
ジアルジア症	1 (2.4%)
ストーマ部感染	1 (2.4%)
ライノウイルス感染	1 (2.4%)
菌血症	1 (2.4%)
口腔カンジダ症	1 (2.4%)
骨髄炎	1 (2.4%)
細菌感染	1 (2.4%)
細菌性関節炎	1 (2.4%)
食道カンジダ症	1 (2.4%)
大腸菌性菌血症	1 (2.4%)
軟部組織感染	1 (2.4%)
鼻炎	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02infe.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02infe_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:20　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02infe_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-21　感染症の要約（JO40762試験）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	14 (40.0%)
	1	2 (5.7%)
	2	6 (17.1%)
	3	4 (11.4%)
	4	2 (5.7%)
ウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
クレブシエラ菌性肺炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
コリネバクテリウム感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
胃腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
医療機器関連感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
陰茎感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
上咽頭炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
創傷感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
虫垂炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
腸球菌性菌血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
尿路感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
敗血症性ショック	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
肺感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
膀胱炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adaptation from output aet04_se
［5.3.5.2-3 Table 15.3-6 を改変］

表 2.7.4.7-22　腫瘍崩壊症候群の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Tumor Lysis Syndrome
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (50.0%)	6 (15.4%)	6 (15.4%)	9 (20.0%)
Tumor Lysis Syndrome				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (50.0%)	6 (15.4%)	6 (15.4%)	9 (20.0%)
血中クレアチニン増加	1 (16.7%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	4 (8.9%)
低カルシウム血症	2 (33.3%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)
急性腎障害	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
高リン酸塩血症	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
高尿酸血症	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
腎不全	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中カルシウム減少	-	-	1 (2.6%)	-
無尿	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02tum.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/
aet02tum_SP_GO29365.out
18FEB2020 17:44　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02tum_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-23　腫瘍崩壊症候群の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Tumor Lysis Syndrome
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (21.4%)
Tumor Lysis Syndrome	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (21.4%)
血中クレアチニン増加	3 (7.1%)
腫瘍崩壊症候群	3 (7.1%)
低カルシウム血症	3 (7.1%)
急性腎障害	1 (2.4%)
血中尿酸増加	1 (2.4%)
血中尿素増加	1 (2.4%)
高尿酸血症	1 (2.4%)
無尿	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02tum.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/
aet02tum_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:29　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02tum_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-24　腫瘍崩壊症候群の要約（JO40762試験）

Tumor Lysis Syndrome
Protocol: JO40762
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	5 (14.3%)
Tumor Lysis Syndrome	
Total number of subjects with at least one adverse event	5 (14.3%)
急性腎障害	2 (5.7%)
サイトカイン放出症候群	1 (2.9%)
血中クレアチニン増加	1 (2.9%)
高カリウム血症	1 (2.9%)
高尿酸血症	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/qa/program/aet02tum.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/qa/output/aet02tum_SP_JO40762.out
17FEB2020 18:22　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02tum_SP_JO40762 を再掲］

表 2.7.4.7-25　肝毒性の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Hepatic toxicity
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	9 (20.0%)
Hepatic toxicity				
Total number of patients with at least one adverse event	2 (33.3%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	9 (20.0%)
低アルブミン血症	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
トランスアミナーゼ上昇	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中ビリルビン増加	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
腹水	-	-	2 (5.1%)	-
肝触知	-	-	1 (2.6%)	-
国際標準比増加	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02hep.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/
aet02hep_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:19　　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02hep_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-26　肝毒性の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Hepatic Toxicity
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	12 (28.6%)
Hepatic toxicity	
Total number of patients with at least one adverse event	12 (28.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (11.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4%)
肝毒性	1 (2.4%)
胆汁うっ滞	1 (2.4%)
低アルブミン血症	1 (2.4%)
腹水	1 (2.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02hep.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02hep_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:18　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02hep_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-27　肝毒性の要約（JO40762試験）

Hepatic Toxicity
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=35)
Total number of subjects with at least one adverse event	7 (20.0%)
肝胆道系障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	3 (8.6%)
肝機能異常	2 (5.7%)
薬物性肝障害	1 (2.9%)
臨床検査	
Total number of subjects with at least one adverse event	3 (8.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.9%)
代謝および栄養障害	
Total number of subjects with at least one adverse event	2 (5.7%)
低アルブミン血症	2 (5.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_hep_se.out
11FEB2020 16:54　Page 1 of 1

［5.3.5.2-3 Table 15.3-18 を再掲］

表 2.7.4.7-28　発がん性に関連する事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Carcinogenicity
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
Carcinogenicity				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
骨髄異形成症候群	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
前立腺癌	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
扁平上皮癌	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
喉頭蓋癌	-	-	1 (2.6%)	-
乳頭様甲状腺癌	-	-	1 (2.6%)	-

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet02car.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet02car_SP_GO29365.out
12FEB2020 16:58　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02car_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.4.7-29　発がん性に関連する事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Carcinogenicity
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

AESI Category MedDRA Preferred Term	Pola+BR (N=42)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.1%)
Carcinogenicity	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (7.1%)
腫瘍崩壊症候群	3 (7.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet02car.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet02car_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:17　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02car_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.4.7-30　発がん性に関連する事象の要約（JO40762試験）

Carcinogenicity
Protocol: JO40762
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings.
Includes all treatment emergent adverse events.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/program/aet02car.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CTD/prod/output/aet02car_SP_JO40762.out
18FEB2020 16:42　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aet02car_SP_JO40762 を再掲］

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5　　参考文献

1)　2.7.1 で引用した文献
該当なし。

2)　2.7.2 で引用した文献
「2.7.2.5 参考文献」参照。

3)　2.7.3 で引用した文献
該当なし。

4)　2.7.4 で引用した文献
該当なし。

5)　2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1　概要 5
2.7.6.1.1　JO29138 試験 5
2.7.6.1.2　GO29365 試験 8
2.7.6.1.3　GO27834 試験 23
2.7.6.1.4　DCS4968g 試験 35
2.7.6.1.5　JO40762 試験 40
2.7.6.2　付録 46
2.7.6.2.1　有害事象の集計表 46
2.7.6.2.1.1　GO29365 試験 47
2.7.6.2.1.2　JO40762 試験 87
2.7.6.2.2　個別症例の詳細 98

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.1.3-1　再発又は難治性の DLBCL 患者の安全性の要約（GO27834試験） 27
表 2.7.6.1.3-2　再発又は難治性の FL 患者の安全性の要約（GO27834試験） 28
表 2.7.6.1.3-3　再発又は難治性の DLBCL 患者の抗腫瘍活性の概要（GO27834試験） 31
表 2.7.6.1.3-4　再発又は難治性の FL 患者の抗腫瘍活性の概要（GO27834試験） 33
表 2.7.6.2.1.1-1　有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 47
表 2.7.6.2.1.1-2　有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 63
表 2.7.6.2.1.1-3　副作用の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート） 73
表 2.7.6.2.1.1-4　副作用の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート） 81
表 2.7.6.2.1.2-1　有害事象の要約（JO40762試験） 87
表 2.7.6.2.1.2-2　副作用の要約（JO40762試験） 94

図一覧

図 2.7.6.1.5-1　治験薬の投与スケジュール（JO40762試験） 43

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

地域	試験番号	相 (依頼者)	対象	試験デザイン	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内	JO29138	I (中外)	再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	非盲検，用量漸増	7	本剤1.0及び1.8 mg/kg (Q3W)	安全性，忍容性，PK	5.3.3.2-1 <評価>
海外	GO29365 [a)]	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者	第 Ib 相パート： 非盲検，単群	12	本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)] 本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)]	安全性，忍容性，第 II 相試験推奨用量	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 <評価>
				第 II 相ランダム化パート： 非盲検，2群	80	Arm C 本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)] Arm D リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
				第 II 相拡大パート： 非盲検，単群	21	本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
				第 II 相新剤型コホート： 非盲検，単群	42	Arm G 本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W) [a)]	PK，安全性	
			再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者	第 Ib 相パート： 非盲検，単群	12	本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q4W) 本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q4W)	安全性，忍容性，第 II 相試験推奨用量	
				第 II 相ランダム化パート： 非盲検，2群	80	Arm A 本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q4W) Arm B リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q4W)	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
				第 II 相拡大パート： 非盲検，単群	20	本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q4W)	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	
	GO27834	Ib/II (Roche /Genentech)	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者	第 Ib/II 相パート： 非盲検，単群	45	コホート E（第 Ib 相）及び H（第 II 相） 本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg (Q3W)	安全性，忍容性，抗腫瘍効果	5.3.5.2-1 <参考>
				第 II 相パート： 非盲検，2群	81	Arm A Pinatuzumab vedotin 2.4 mg/kg＋ リツキシマブ375 mg/m^2 (Q3W) Arm B 本剤2.4 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2 (Q3W)		
			再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者	第 Ib/II 相パート： 非盲検，単群	63	コホート C（第 II 相） 本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2 (Q3W) コホート E（第 Ib 相）及び G（第 II 相） 本剤1.8 mg/kg＋ オビヌツズマブ1000 mg (Q3W)		
				第 II 相パート： 非盲検，2群	41	Arm A Pinatuzumab vedotin 2.4 mg/kg＋ リツキシマブ375 mg/m^2 (Q3W) Arm B 本剤2.4 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2 (Q3W)		

地域	試験番号	相 (依頼者)	対象	試験デザイン	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
	DCS4968g	I (Roche /Genentech)	再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者	用量漸増パート： 非盲検，用量漸増	34	本剤0.1，0.25，0.5，1.0，1.8及び2.4 mg/kg (Q3W)	安全性，忍容性，MTD，第 II 相試験推奨用量	5.3.5.2-2 <評価>
				拡大パート： 非盲検，単群	34	本剤2.4 mg/kg (Q3W)		
				第 Ib 相パート： 非盲検，単群	9	本剤2.4 mg/kg＋ リツキシマブ375mg/m^2 (Q3W)		
			再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者	用量漸増パート： 非盲検，用量漸増	18	本剤0.25，0.5，1.0及び1.8 mg/kg (Q3W)		
国内	JO40762	II (中外)	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者	非盲検，単群	35	本剤1.8 mg/kg＋リツキシマブ375 mg/m^2＋ ベンダムスチン90 mg/m^2 (Q3W)[a)]	有効性（PRA 時点における PET-CT を用いた CRR）	5.3.5.2-3 <評価>

本剤：ポラツズマブ　ベドチン，CRR：完全奏効割合，Q3W：3 週間ごと，Q4W：4 週間ごと，PRA：Primary Response Assessment，MTD：最大耐用量

a)本剤はサイクル 1 Day 2，サイクル 2 以降は Day 1 に投与，リツキシマブは各サイクル Day 1 に投与，オビヌツズマブはサイクル 1 の Day 1，Day 8，Day 15，サイクル 2 以降は Day 1 に投与，ベンダムスチンはサイクル 1 Day 2 及び Day 3，サイクル 2 以降は Day 1 及び Day 2 に投与し 6 サイクル実施。

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　JO29138試験

1)　試験の標題

RO5541077の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相臨床試験

2)　フェーズ

第 I 相

3)　公表

- ASCO annual meeting 2016 Abs. No. e19070, J Clin Oncol 34: 2016 (No. 15 suppl; e19070).
- Tobinai K, Maruyama D, Makita S, Kinoshita T, Yamamoto K, Higuchi Y, et al. Japanese phase I study of polatuzumab vedotin in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. 臨床血液 2016:57(9):1549.

4)　治験依頼者／実施地域

中外製薬株式会社／国内3施設

5)　治験実施期間

第1症例の同意日：2014年6月[redacted]日

データカットオフ日：2019年6月17日

6)　目的

B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として，RO5541077（以下，ポラツズマブ　ベドチン）の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。

7)　治験方法

本治験は，多施設共同用量漸増試験であり，B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として，ポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。

8)　被験者数

目標例数　計6～12例（2つのコホートに各3～6例）

登録例数　計7例（コホート1：4例，コホート2：3例）

投与例数　計7例（コホート1：4例，コホート2：3例）

9)　対象患者

本人から治験参加の文書同意を得ており，同意取得時の年齢が20歳以上75歳未満であり，他に優先すべき標準治療がなく，組織学的に B 細胞性非ホジキンリンパ腫（慢性リンパ性白血病［CLL］を除く）であることが確認されている再発・治療抵抗性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者。

10)　被験薬，投与量，投与方法

a.　被験薬

本被験薬は1バイアル（10 mL）中にポラツズマブ　ベドチンを100 mg 含有する注射剤（液体製剤）又は1バイアル（20 mL）中にポラツズマブ　ベドチンを170 mg 含有する注射剤（凍結乾燥製剤）である。

b.　用量

各被験者のポラツズマブ　ベドチン1回投与量は，登録されたコホートごとに決定する。

- コホート 1：1.0 mg/kg
- コホート 2：1.8 mg/kg

ポラツズマブ　ベドチンの初回投与量は，Web 登録システムに入力された体重に基づき登録センターにて算出される。サイクル2以降の投与量については，各サイクル Day 1投与前の体重が登録時の体重*から ± 10%を超えて変動した場合，再算出を行う。

* 既に ± 10%以上の体重変動に基づく投与量の再算出を行っている場合には，再算出時に用いた体重を基にする。

c. 用法

3週間を1サイクルとし，各サイクルの Day 1に以下の手順で静脈内投与を行う。投与の際には，救急医療が行える機器，モニタリング及び救急処置に習熟したスタッフのもとで行い，Infusion Reaction（発熱，悪寒，低血圧，悪心等）に十分な注意を払うこと。なお，サイクル1では，Day 1から Day 8の検査・観察終了まで，入院による管理下で実施する。

【投与手順】

液体製剤

i. ポラツズマブ　ベドチン 50 mL を PP 製シリンジ及びシリンジポンプ，0.2 μm インラインフィルターを用いて静脈内投与する。
ii. 適量の生理食塩液を用いて輸液ラインをフラッシュする。

凍結乾燥製剤

i. ポラツズマブ　ベドチン 100 mL を PVC 製，PO 製，PE 製，PP 製輸液バッグ及び輸液ルート，0.2 μm 又は 0.22 μm インラインフィルターを用いて静脈内投与する。
ii. 適量の生理食塩液を用いて輸液ラインをフラッシュする。

【投与時間に関する注意事項】

ポラツズマブ　ベドチンの初回投与は90（±15）分で静脈内投与を行う。初回投与後は被験者を90分以上観察し，Infusion Reaction（発熱，悪寒，低血圧，悪心等）の症状の有無を確認する。

初回投与時に Infusion Reaction 等の問題がなかった場合は，2回目以降は投与時間を30（±15）分に短縮することができる。投与中断を要する Infusion Reaction を認めた場合，次回投与時のポラツズマブ　ベドチンの投与時間は90（±15）分とすること。

d. 投与期間

中止基準に該当するまで投与を継続することができる。ただし，2サイクル目以降の投与は，被験者から治験継続に関する文書による再同意を取得した上で継続することができる。

11) 対照薬，投与量，投与方法

本治験では対照薬を用いなかった。

12) 治療期間

同意取得日から最終観察終了日（治験薬最終投与後28日目）までとする。なお，最終観察日前に後治療に移行した場合は後治療開始前まで，転院や被験者都合等の理由により最終観察が困難になった場合は最終来院日までを治験期間とする。

13) 評価基準

a. 主要評価項目

i. 安全性

用量制限毒性（DLT），有害事象

ii.　薬物動態

血清中総抗 CD79b 抗体（モノメチルアウリスタチン E ［MMAE］結合型及び非結合型抗体）濃度及び薬物動態パラメータ（薬物濃度時間曲線下面積［AUC］，最高血漿中薬物濃度［C_{max}］，最高薬物濃度到達時間［T_{max}］，半減期［$t_{1/2}$］等）

血漿中 acMMAE（抗体結合型 MMAE）濃度及び薬物動態パラメータ

血漿中遊離型 MMAE 濃度及び薬物動態パラメータ

b.　副次的評価項目

i.　抗腫瘍効果（奏効率，完全奏効率，奏効期間）

ii.　免疫原性（抗ポラツズマブ　ベドチン抗体発現）

14) 統計的手法

a.　安全性

主要評価項目である DLT に関しては，コホートごとに発現頻度と発現割合を集計し，MTD の推定の根拠とする。DLT を含む他の有害事象のプロファイルに関しても，コホートごと及び全被験者について発現頻度と発現割合を集計する。

b.　薬物動態

血清中総抗 CD79b 抗体（MMAE 結合型及び非結合型抗体）濃度，血漿中 acMMAE（抗体結合型 MMAE）濃度，及び血漿中遊離型 MMAE 濃度のコホートごと採血時期別の要約統計量を算出する。総抗 CD79b 抗体，acMMAE，及び遊離型 MMAE の薬物動態パラメータを求め，コホートごとの要約統計量を算出する。

c.　有効性

抗腫瘍効果として，改訂版 悪性リンパ腫効果判定基準に基づき奏効率及び完全奏効率の点推定値とその95%信頼区間を推定する。また，奏効期間は被験者ごとの一覧を示す。

d.　免疫原性

抗ポラツズマブ　ベドチン抗体の発現状況を評価する。

15) 結果の要約

本試験では，日本人の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象として，ポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。本総括報告書では，2019年6月17日でデータカットオフしたデータに基づき，安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の主要解析結果を記載した。

a.　安全性

- 安全性評価対象集団は 7 例であった。
- ポラツズマブ　ベドチンの投与サイクル数の中央値は 27 サイクル（範囲：1～63 サイクル）であった。また，用量強度の中央値は 100.00%（範囲：99.5～100.0%）であった。
- DLT 評価対象集団 6 例に対する評価の結果，DLT 評価期間中に DLT に該当する有害事象の発現は認められなかった。
- 有害事象は，7/7 例（100.0%）に 59 件認められた。その内訳は，コホート 1 で 4/4 例（100.0%）に 33 件，コホート 2 で 3/3 例（100.0%）に 26 件であった。2 例以上に認められた有害事象は，末梢性感覚ニューロパチーが 4 例（57.1%），インフルエンザ，腹部不快感及び倦怠感が各 3 例（42.9%），気管支炎，鼻咽頭炎，下痢，便秘，肝障害及び背部痛が各 2 例（28.6%）であった。副作用は，6/7 例（85.7%）に 20 件認められた。2 例以上に認めら

れた副作用は，末梢性感覚ニューロパチーが 4 例（57.1%），倦怠感が 3 例（42.9%），肝障害が 2 例（28.6%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 4/7 例（57.1%）に認められた。その内訳は，胆嚢炎，白内障，失神及び好中球数減少が各 1 例（14.3%）であり，好中球数減少は副作用として取り扱われた。
- 重篤な有害事象は 2/7 例（28.6%）に認められ，その内訳は胆嚢炎及び白内障が各 1 例（14.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験期間中の死亡例は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/7 例（14.3%）に認められた。その内訳は左室機能不全が 1 例（14.3%）であり，治験薬との因果関係なしと判断された。
- 治験薬の減量／投与延期に至った有害事象は 5/7 例（71.4%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の減量／投与延期に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチーが 3 例（42.9%），気管支炎及び倦怠感が各 2 例（28.6%）であった。なお，すべて治験薬の投与延期に至った有害事象であった。

b.　薬物動態
- 総抗 CD79b 抗体及び acMMAE の濃度推移の形状は類似していた。遊離型 MMAE はこれら 2 つと比較して T_{max} は遅く，消失は早い傾向を示した。
- コホート 2（1.8 mg/kg）の総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE の累積係数（RC_{min}）の平均値は，サイクル 3 ではそれぞれ 1.82，1.67 及び 1.14，サイクル 6 ではそれぞれ 2.68，2.01 及び 1.77 と一定の累積が見られた。

c.　有効性
- ITT 集団 7 例における最良総合効果は，完全奏効（CR）が 3 例，部分奏効（PR）が 1 例，安定（SD）が 2 例，病勢進行（PD）が 1 例であった。奏効率は 57.1%（95% CI：18.4～90.1%），完全奏効率は 42.9%（95% CI：9.9～81.6%）であった。
- 奏効例 4 例の奏効期間の範囲は，525～1497 日であった。

16) 結論

本治験では，日本人の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に，ポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。また，有効性も副次評価項目として検討した。本治験で検討した1.8 mg/kg までの用量範囲内において，DLT に該当する有害事象の発現は認められず，ポラツズマブ　ベドチンの忍容性は良好であった。また，新たに注目すべき有害事象は認められなかった。最良総合効果に基づく奏効率は57.1%（95% CI：18.4～90.1%），完全奏効率は42.9%（95%CI：9.9～81.6%）であった。

したがって，日本人の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対して，ポラツズマブ　ベドチンが有用な薬剤になる可能性が示唆された。

17) 報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2　GO29365試験

1)　試験の標題

A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability, and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma.

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象にポラツズマブベドチン（DCDS4501A）をリツキシマブ（R）又はオビヌツズマブ（G）とベンダムスチン

（B）と併用した際の安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を検討する第 Ib/II 相臨床試験

2) フェーズ
第 Ib/II 相

3) 公表

- Herrera AF, Matasar MJ, Assouline S, et al. Polatuzumab vedotin combined with bendamustine (B) and rituximab (R) or obinutuzumab (G) in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of a phase Ib/II dose-escalation study. Blood. 2017;128(22):4194.
- Matasar M, Herrera AF, Kamdar M, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: updated results of a phase 1b/2 study. Haematologica. 2017;102(suppl 2):173.
- Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Addition of polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: results from a randomized phase 2 study. Blood. 2017;130:2821.
- Sehn LH, Kamdar M, Herrera AF, et al. Randomized phase 2 trial of polatuzumab vedotin (pola) with bendamustine and rituximab (BR) in relapsed/refractory (r/r) FL and DLBCL. J Clin Oncol. 2018;36(suppl 15):7507.
- Sehn LH, Kamdar M, Herrera AF, et al. Adding polatuzumab vedotin (pola) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory DLBCL: results of a phase 2 clinical trial. HemaSphere. 2018;2(S1):S802.

4) 治験依頼者／実施地域
F. Hoffman-La Roche 社（以下，Roche 社），Genentech 社／54施設（米国12施設，フランス6施設，スペイン5施設，オーストラリア4施設，カナダ4施設，チェコ4施設，イタリア4施設，トルコ4施設，英国3施設，ハンガリー3施設，ドイツ2施設，韓国2施設，オランダ1施設）

5) 治験実施期間
最初の被験者の登録日：2014年10月[redacted]日
Arm A～Arm F の最後の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
データカットオフ日：2018年4月30日

本総括報告書では，Arm A～Arm F に登録されたすべての被験者の Primary Response Assessment（PRA）が完了した日（2017年4月[redacted]日）から1年後であるデータカットオフ日（2018年4月30日）までに収集された安全性，有効性，薬物動態（PK）の主要な解析結果を報告する。

治験実施計画書第5版で追加された，再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に，新剤型のポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ及びベンダムスチン併用（BR）療法を併用した際の PK と安全性を評価する Arm G（以下，第 II 相新剤型コホート）の結果は本総括報告書には含まれておらず，今後別途報告される予定である。第 II 相新剤型コホートに登録された被験者を除くすべての被験者はポラツズマブ　ベドチンの液体製剤の投与を受けており，これら被験者の結果を本総括報告書で報告する。

本試験は実施中。

6)　目的

a.　主要目的

第 Ib 相

- 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（FL）又は DLBCL 患者を対象に BR 療法又はベンダムスチン及びオビヌツズマブ併用（BG）療法を併用した際のポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性を評価する。
- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象に BR 療法又は BG 療法を併用する際のポラツズマブ　ベドチンの第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。

第 II 相

- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチンと BR 療法を併用した際の有効性を，改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた独立評価委員会（IRC）評価による PRA 時点（サイクル 6 Day 1 又は治験薬最終投与日から 6～8 週間後）の PET-CT による完全奏効割合（CRR）を BR 療法と比較することで評価する。

b.　副次目的

安全性

- 本試験の第 II 相パートで再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者に対してポラツズマブ　ベドチンを BR 療法又は BG 療法と併用投与した際の安全性と忍容性を評価する。
- 抗薬物抗体（ADA）を測定することでポラツズマブ　ベドチンとオビヌツズマブの免疫原性を評価する。
- 他の評価項目（例：PK，有効性，安全性）と ADA（抗ポラツズマブ　ベドチン抗体及び抗オビヌツズマブ抗体）との潜在的な関係性を評価する。

PK

- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者における BR 又は BG と併用した際のポラツズマブ　ベドチンの PK を評価する。
- BR 又は BG とポラツズマブ　ベドチンの潜在的な PK の相互作用を評価する。
- PK 曝露と反応（例：有効性，安全性）の関係を評価する。

有効性

ポラツズマブ　ベドチンと BR 療法の併用療法の有効性を改変版 Lugano 治療効果判定規準に従って測定した以下の評価項目を BR 療法と比較することで評価する。

- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医が評価した CRR
- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した客観的奏効割合（ORR，完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PET-CT を用いて主治医が評価した最良全奏効割合（BORR，CR 又は PR）
- DLBCL コホートのみ：PET-CT を用いて IRC が評価した BORR，奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）

ポラツズマブ　ベドチンと BG 療法の併用療法の有効性を改変版 Lugano 治療効果判定規準に従って測定した以下の評価項目を用いて評価する。

- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR（CR 又は PR）
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR

- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PET-CT を用いて主治医が評価した BORR（CR 又は PR）
- DLBCL コホートのみ：PET-CT を用いて IRC が評価した BORR，DOR 及び PFS

なお，PET-CT を用いて評価した BORR，DOR 及び PFS では，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完する。

患者報告アウトカム

- 治療誘発性ニューロパチー評価尺度（TINAS）第 1.0 版を用いて末梢性ニューロパチー（PN）の症状の重症度，日常機能への干渉を評価し，治療の影響，忍容性及び可逆性をより理解する。

探索的な目的

- ポラツズマブ　ベドチン及び／又はリツキシマブ又はオビヌツズマブの薬物標的及び作用機序に関連するバイオマーカー及び／又は診断ツールの改善をもたらすバイオマーカー，再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者に対して BR 又は BG とポラツズマブ　ベドチンを併用した際の奏効又は治療への抵抗性を予測する疾患生物学に関連するバイオマーカーを予備的に評価する。
- 中間 PET-CT 評価の予後的意義を評価する。

患者のより長期の予後を改変版 Lugano 治療効果判定規準に従って以下の評価項目を測定することで評価する。

- PET-CT を用いた主治医評価の DOR
- PET-CT を用いた主治医評価の PFS
- PET-CT を用いた主治医評価の無イベント生存期間（EFS）
- 全生存期間（OS）

なお，PET-CT を用いて評価した DOR，PFS 及び EFS では，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完する。

7)　治験デザイン

再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチンと BR 療法又は BG 療法を併用する第 Ib/II 相多施設共同非盲検試験。

本試験は再発又は難治性の FL 又は再発又は難治性の DLBCL の組織型を有する患者の各コホートで2つのパートを逐次的かつ別々に実施した。

第 Ib 相パート：

患者は組織型ごと（FL 又は DLBCL）にコホートに分けて登録され，

- BR 又は BG とともにポラツズマブ　ベドチンを投与した際の安全性，忍容性及び PK を評価した。
- 第 II 相パートで BR 又は BG とともにポラツズマブ　ベドチンを投与する際の RP2D を決定した。

第 II 相ランダム化及び拡大パート：

臨床活性（有効性）を評価し，さらに BR 療法又は BG 療法と併用した際のポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び PK を評価した。

- 第 II 相ランダム化パートは，リツキシマブを含むレジメン（Pola ＋ BR 療法及び BR 療法）で治療された患者が含まれた。

- 第 II 相拡大パートは，非ランダム化で実施され，オビヌツズマブを含むレジメン（Pola + BG 療法）で治療された患者が含まれた。

8) 被験者数

全225例が登録された。

第 Ib 相パート

24例（FL12例［Pola + BR 療法6例，Pola + BG 療法6例］，DLBCL12例［Pola + BR 療法6例，Pola + BG 療法6例］）

第 II 相ランダム化パート

160例（FL80例［Pola + BR 療法39例，BR 療法41例］，DLBCL80例［Pola + BR 療法40例，BR 療法40例］）

第 II 相拡大パート

41例（FL20例［Pola + BG 療法20例］，DLBCL21例［Pola + BG 療法21例］）

9) 診断及び主な組入基準

組織学的に確認された再発又は難治性の FL（Grade 1，2又は3a）又は再発又は難治性の DLBCL である成人患者

10) 被験薬，投与量，投与方法

ポラツズマブ　ベドチン：1.8 mg/kg をサイクル1 Day 2及びサイクル2～6の Day 1に BR 療法又は BG 療法との併用で点滴静脈内投与した。

ベンダムスチン：90 mg/m^{2}をサイクル1 Day 2及び Day 3，サイクル2～6の Day 1及び Day 2に点滴静脈内投与した。

リツキシマブ：375 mg/m^{2}をサイクル1～6の Day 1にベンダムスチン単剤との併用（BR 療法）又はポラツズマブ　ベドチン及びベンダムスチンとの併用（Pola + BR 療法）で点滴静脈内投与した。

オビヌツズマブ：1000 mg 絶対（固定）量をサイクル1の Day 1，Day 8及び Day 15，サイクル2～6の Day 1にポラツズマブ　ベドチン及びベンダムスチンとの併用（Pola + BG 療法）で点滴静脈内投与した。

11) 評価基準

a. 有効性

主要評価項目

Pola + BR 療法と BR 療法の比較：

- PRA 時点（サイクル 6 Day 1 又は治験薬最終投与日から 6～8 週間後）の PET-CT を用いて改変版 Lugano 治療効果判定規準に従い IRC が評価した CRR

副次評価項目

Pola + BR 療法と BR 療法の比較：

- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医が評価した CRR
- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR（CR 又は PR）
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PET-CT を用いて主治医が評価した BORR（CR 又は PR）
- DLBCL コホートのみ：PET-CT を用いて IRC が評価した BORR，DOR 及び PFS

Pola + BG 療法：

- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR（CR 又は PR）
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PET-CT を用いて主治医が評価した BORR（CR 又は PR）
- DLBCL コホートのみ：PET-CT を用いて IRC が評価した BORR，DOR 及び PFS

b.　患者報告アウトカム

ポラツズマブ　ベドチンに関連する PN の症状の重症度，TINAS 第1.0版を用いた患者の自己評価による PN の日常機能への干渉。

c.　PK

総抗 CD79b 抗体，リツキシマブ，オビヌツズマブの血清中濃度 - 時間実測値及び抗体結合型モノメチルアウリスタチン E（acMMAE），遊離型モノメチルアウリスタチン E（MMAE）及びベンダムスチンの血漿中濃度 - 時間実測値を用いた PK 解析を実施した。

d.　安全性

安全性は重篤な有害事象及び非重篤な特に注目すべき有害事象を含む有害事象の観察及び治験実施計画書で規定した安全性に関する臨床検査，バイタルサイン及び試験の安全性評価に重要と考えられる治験実施計画書で規定された検査の実施を通じて評価した。

12) 統計的手法

CR の被験者の割合で定義される CRR を治療群ごとに推定し，その正確な95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法により算出した。Pola + BR 療法群と BR 群の CRR の差を推定し，その95%CI を二項分布への正規近似を用いて算出した。BR を含むレジメンの CRR の探索的な比較をランダム化層別化因子で調整した Cochran Mantel Haenszel カイ二乗検定を用いて実施した。

治療効果は改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価した。

探索的なイベント発生までの時間の有効性評価項目について，PFS，EFS 及び OS の継続時間分布を Kaplan-Meier 法により記述的に要約し，Greenwood 式を用いて1年及び2年時点の PFS 中央値及びその95%CI を推定した。

13) その他の方法

患者報告アウトカムは過去24時間の TINAS（第1版）の11項目のニューロパチー関連症状評価の質問票（0～10の尺度）への患者の回答を用いて評価した。患者報告アウトカムは被験者により電子的に入力され，中央データベースに転送された。

14) 結果の要約

a.　有効性

全ての被験者の PRA が完了してから1年後に行われた追加解析（カットオフ日：2018年4月30日）の結果に基づく GO29365試験の第 II 相ランダム化パート及び第 II 相拡大パートの主要，副次，探索的有効性評価項目の概要を再発又は難治性の DLBCL の被験者及び再発又は難治性の FL の被験者ごとに以下に要約する。

全コホートの追跡期間中央値は20.7～37.6カ月であった。本試験の第 Ib 相パートでは有効性評価は事前に規定された目的ではなかった。

再発又は難治性の DLBCL の被験者における有効性の概要

第 II 相ランダム化パートで BR 併用療法にポラツズマブ　ベドチンを併用した結果，BR 療法と比較して高い奏効割合と DOR，PFS，EFS 及び OS の延長が認められた。

以下に要約する。

- 主要有効性評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR は Pola + BR 療法群が 40.0%（16/40 例）（95%CI：24.9～56.7%）と BR 療法群の 17.5% （7/40 例）（95% CI: 7.3～32.8%）と比較して高かった。CRR の群間差は統計学的有意な差であった（群間差 22.5%［95%CI：2.6～40.2%］， P = 0.0261［Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定］）。
- 副次有効性評価項目の PET-CT を用いた/又は用いない主治医評価又は IRC 評価の奏効割合（CR 及び縮小効果［OR］）は，BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で CR 又は OR を達成した再発又は難治性の DLBCL の被験者の割合が多く，主要有効性評価項目と一致した結果が認められた：
  - PRA 時点の PET-CT を用いた主治医評価の CRR は Pola + BR 療法群 42.5%，BR 療法群 15.0%
  - PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の ORR は Pola + BR 療法群 45.0%，BR 療法群が 17.5%
  - PRA 時点の CT を用いた IRC 評価の奏効割合は，CRR が Pola + BR 療法群 22.5%，BR 療法群 2.5%，ORR が Pola + BR 療法群 42.5%，BR 療法群 15.0%
  - PRA 時点の CT を用いた主治医評価の奏効割合は，CRR が Pola + BR 療法群 20.0%，BR 療法群 5.0%，ORR が Pola + BR 療法群 45.0%，BR 療法群 15.0%
  - PET-CT を用いた主治医評価の試験期間中の最良全奏効割合は，CRR が Pola + BR 療法群 57.5%，BR 療法群 20.0%，ORR が Pola + BR 療法群 70.0%，BR 療法群 32.5%
  - IRC 評価の DOR 中央値は Pola + BR 療法群が 12.6 カ月（95%CI：7.2～推定不能），BR 療法群 7.7 カ月（95%CI：4.0～18.9 カ月）（層別 HR：0.47［95%CI：0.19～1.14］，P = 0.0889）
  - IRC 評価の PFS 中央値は Pola + BR 療法群が 9.5 カ月（95% CI: 6.2～13.9 カ月）と BR 療法群の 3.7 カ月（95%CI：2.1～4.5 カ月）と比較して 2 倍以上であった（層別 HR ：0.36［95%CI：0.21～0.63］，P = 0.0004）
- DOR, PFS, EFS 及び OS の探索的なイベント発生までの時間の解析結果は Pola + BR 療法群が BR 療法群と比較して一貫して良好な治療効果を示した：
  - 主治医評価の DOR 中央値は Pola + BR 療法 10.3 カ月（95%CI：5.6 カ月～推定不能），BR 療法群 4.1 カ月（95%CI：2.6～12.7 カ月）（層別 HR：0.44［95%CI：0.20～0.95］）
  - 主治医評価の PFS 中央値は Pola + BR 療法群が 7.6 カ月（95% CI: 6.0～17.0 カ月）と BR 療法群の 2.0 カ月（95%CI：1.5～3.7 カ月）と比較して 3 倍以上であった（層別 HR ：0.34［95%CI：0.20～0.57］，P < 0.0001）
  - EFS 中央値は PFS の結果と一貫しており，Pola + BR 療法 6.4 カ月（95%CI：4.0～11.1 カ月），BR 療法群 2.0 カ月（95%CI：1.5～3.1 カ月）
  - Pola + BR 療法群で BR 療法群と比較して死亡のリスクを 58%減少させた（層別 HR：0.42［95%CI：0.24～0.75］，P = 0.0023）。OS 中央値は Pola + BR 療法群で 12.4 カ月（95%CI：9.0 カ月～推定不能）と BR 療法群の 4.7 カ月（95%CI：3.7～8.3 カ月）から延長した。生存に関する治療効果は再発又は難治性の DLBCL の被験者のすべての部分集団で一貫して認められた。
- IRC 評価の DOR 及び PFS は，主に IRC 評価で利用可能な主治医が臨床的進行と判断した後の確定のための画像の欠如のために主治医評価の DOR 及び PFS よりも長かった。IRC 及び主治医評価の双方の DOR 及び PFS で一貫して Pola + BR 療法群で有意なベネフィットが認められた。
- 第 II 相拡大パートで Pola + BG 療法で治療された再発又は難治性の DLBCL の被験者の有効性の結果は以下に要約する：

– PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR23.8%，主治医評価の CRR33.3%，試験期間中の主治医評価の BORR52.4%と Pola + BG 療法の抗腫瘍活性が示された。

再発又は難治性の FL の被験者における有効性の概要

- GO29365 試験の第 II 相ランダム化パート（Pola + BR 療法と BR 療法の比較）の再発又は難治性の FL の被験者の有効性の結果を以下に要約する：
- Pola + BR 療法及び BR 療法の双方で高い PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR が認められ（69.2%及び 63.4%），群間に統計学的な有意差は認められなかった。
- 副次有効性評価項目では PRA 時点の測定法ごと（PET-CT 又は CT のみ）及び評価者ごと（IRC 又は主治医）の抗腫瘍効果（CR 及び OR）及び BOR は一貫して Pola + BR 療法群と BR 療法群で同等の奏効割合が示されたが，CT を用いた主治医評価の CRR のみ Pola + BR 療法群で BR 療法群と比較して有意に高かった（46.2%及び 19.5%，両群の差 26.6%， P = 0.0123［Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定］）。
- DOR, PFS, EFS 及び OS の探索的なイベント発生までの時間の有効性解析は，再発又は難治性の FL 患者のフォローアップ期間が不十分（Pola + BR 療法群 21.5 カ月，BR 療法群 20.7 カ月）のため，カットオフ時点で情報が不十分であり臨床カットオフ時点で多くの被験者でイベント（打切り）が認められなかった。

第 II 相拡大パートの再発又は難治性の FL の被験者の結果（Pola + BG 療法）は以下の通り：

- PRA 時点で Pola + BG 療法で治療された再発又は難治性の FL の被験者において高い CRR が達成された（PET-CT を用いた IRC 評価の CRR：65.0%）。奏効が得られた被験者の多くはカットオフ時点でイベントが認められなかった。

b.　患者報告アウトカム

Pola + BR 療法群，Pola + BG 療法群及び BR 療法群で評価可能なサンプルサイズは限られており，評価によって変化するものであるが，治療の経過に伴って着実に減少した。Pola + BR 療法群及び BR 療法群で治療開始時の個別の TINAS 項目の平均スコアは低く（DLBCL の被験者： ≤ 1.5，FL の被験者： ≤ 1.3），被験者の PN 負荷が比較的小さかったことを示していた（各項目の範囲：0～10）。治療期間中の平均スコアは概して低値のままであり，3を超えることはまれであり，被験者は全体的に PN 症状が軽度であると認識していたことが示された。治療終了までに PN 症状の重症度は低いと評価され，最も高い平均スコアは「手足のしびれ/刺痛」で観察された（DLBCL の被験者： ≤2，FL の被験者： ≤1.1）。

c.　PK

ポラツズマブ　ベドチンはリツキシマブを含んだ治療群とオビヌツズマブを含んだ治療群との間及び DLBCL 患者集団と FL 患者集団との間で全体的に同様の血漿／血清 PK を示した。しかしながら，FL の被験者（4週間隔投与）では DLBCL の被験者（3週間隔投与）と比較してより長い治療サイクルであったことと一致して投与前血漿／血清中濃度がより低かった。

ポラツズマブ　ベドチンの体内動態は主に抗体部分によってもたらされると考えられた。コホート／群の平均値の範囲に基づき，acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体の特徴として，低い分布容積（acMMAE：66.0～86.3 mL/kg，総抗 CD79b 抗体：78.7～93.5 mL/kg），低いクリアランス（CL）（acMMAE：11.3～15.8 mL/day/kg，総抗 CD79b 抗体：6.05～8.94 mL/day/kg）及び長い半減期（acMMAE：5.36～7.27日，総抗 CD79b 抗体：7.83～11.4日）が見い出された。サイクル1と比較して3週間隔又は4週間隔投与におけるその後のサイクルではやや高い acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体濃度が認められ，このことは標的介在性体内動態の存在に伴うサイクル1でのポラツズマブ　ベドチンのわずかな累積及び／又は時間依存的クリアランスを示唆している。

遊離型 MMAE の最高血漿中濃度は acMMAE と比較してかなり低く，遊離型 MMAE の C_{max} 及び AUC の平均値は acMMAE の1%未満であった。遊離型 MMAE の最高濃度はポラツズマブ　ベドチン投与後約6日後に達成されたが，スパースサンプリングのため真の T_{max} を正確に反映していない可能性がある。抗体薬物複合体（ADC）からの遊離型 MMAE の緩徐な放出は律速であり，T_{max} 後の遊離型 MMAE 血漿中濃度の比較的緩徐な低下をもたらしていると考えられた。遊離型 MMAE は3週間隔又は4週間隔のポラツズマブ　ベドチン投与を繰り返しても血漿中には累積しない。本試験の PK の目的に記載した通り，PK 曝露反応の評価は別の報告書で評価される予定である。

d.　免疫原性

ポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブの免疫原性を評価する目的で抗薬物抗体（ADA）を測定した。リツキシマブの非ホジキンリンパ腫（NHL）患者における免疫原性は歴史的に低いことから本試験ではリツキシマブの ADA は測定しなかった。

ポラツズマブ　ベドチン投与を受けた全グループの治療により発現したポラツズマブ　ベドチンの ADA の全体的な発生率は6.0%（8/134例）であった。測定の薬物耐性プロファイルに基づき，測定に影響を与えると考えられる濃度よりも循環 ADC 濃度が低いことから，薬物相互作用による偽陰性の可能性はほとんどないと考えられた。ポラツズマブ　ベドチン投与を受けた被験者でポラツズマブ　ベドチンの ADA 発生率が低いことは，免疫原性の可能性が低いことを示唆しており，ポラツズマブ　ベドチンの作用機序が B 細胞を標的として殺傷することであることを考えると予想外の結果ではなかった。ポラツズマブ　ベドチンに対する ADA はポラツズマブ　ベドチンの PK に影響は与えないと考えられた。安全性に関しては，現在のデータに基づくとポラツズマブ　ベドチンの ADA 陽性と報告された有害事象の間で関連性は示されなかった。加えて，ポラツズマブ　ベドチンの ADA 発現に関わらず長期の治療効果が継続していることから治療により発現したポラツズマブ　ベドチンの ADA は有効性に影響は与えないと考えられた。現在及び将来のすべての臨床試験でポラツズマブ　ベドチンに対する潜在的な免疫反応を注意深く評価していく予定である。

オビヌツズマブで治療を受けた被験者ではベースライン又はベースライン後のどちらにおいてもオビヌツズマブの ADA は検出されなかった。

e.　安全性

i.　再発又は難治性の DLBCL の被験者の安全性の概要

データカットオフ日である2018年4月30日時点の Pola + BR 療法，BR 療法及び Pola + BG 療法で治療された再発又は難治性の DLBCL の被験者のカテゴリー別の有害事象の発現割合の概要を以下に示す。全体的にポラツズマブ　ベドチンの既知の安全性プロファイルと比較してポラツズマブ　ベドチンを BR 療法又は BG 療法に追加した際に新たな安全性シグナルは検出されなかった。また，Pola + BR 療法及び Pola + BG 療法のレジメンの安全性と忍容性は再発又は難治性の DLBCL 患者の中で多くの前治療歴を有する患者集団においても忍容可能であった。

試験フェーズごと，又は治療グループごとの再発又は難治性の DLBCL の被験者の重要な安全性の知見を以下に要約する：

<u>第 Ib 相パート</u>

ポラツズマブ　ベドチンの1.8 mg/kg の用量は，再発又は難治性の DLBCL 患者を対象としたポラツズマブ　ベドチンと BR 療法又は BG 療法の併用は忍容可能（すなわち，特定のコホートに登録された被験者の内，特定の安全性基準の有害事象が観察されたのは33%未満）であり，本試験の第 II 相ランダム化パート及び拡大パートで BR 療法又は BG 療法と併用する際の RP2D となった。

<u>第 Ib/II 相：Pola + BR 療法で治療された被験者</u>

観察された有害事象の性質及び頻度はポラツズマブ　ベドチンと BR 療法の既知の安全性プロファイルと一致しており，再発又は難治性の DLBCL 患者の多くの前治療歴を有する患者群で想定されたものと一致していた。

Pola + BR 療法群の被験者で最も頻度が高く報告された有害事象の中には過去にポラツズマブ　ベドチンの単剤療法で報告されていた毒性が含まれていた（好中球減少症，血小板減少症，貧血，下痢及び PN）。第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL の被験者では，これらすべての有害事象が BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群でより高い頻度で報告された。

第 II 相ランダム化パート：Pola + BR 療法と BR 療法で治療された被験者の比較

治験薬の曝露期間は BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群が長かった（中央値は Pola + BR 療法群5サイクル，BR 療法群3サイクル，以降同順）。累積曝露量も BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群が高く，病勢進行に伴う早期中止が少なかったため BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群が計画された治療サイクルを完了した再発又は難治性の DLBCL の被験者数が多かった（治療サイクル完了率は46.2%，23.1%）。

再発又は難治性の DLBCL 患者に対して BR 療法と併用した際のポラツズマブ　ベドチン（1.8 mg/kg）の安全性プロファイルは，臨床的に優位なベネフィット及びより長い治療期間という観点で許容可能であり，全体的に BR 療法群で観察された安全性プロファイルと一致していた：

- 主に Grade3 又は 4 の血球減少症（好中球減少症，血小板減少症及び貧血）のより高い発現割合に起因した差により，Grade 3 以上の有害事象は BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で高い頻度で報告された（84.6%，74.4%）。
- BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で病勢進行に伴う死亡数は少なかった（14 例，17 例）。全体で Pola + BR 療法群で 9 例，BR 療法群で 11 例が有害事象によって死亡した。Pola + BR 療法群の死亡に至った有害事象（Grade 5）の内 4 事象は治療完了または治療中止後のフォローアップ期間に発現し，そのうち 3 事象は病勢進行後に発現した。
- 全体的に重篤な有害事象の発現割合は Pola + BR 療法群と BR 療法群で同様であり（64.1%，61.5%），最も頻度が高く発現した重篤な毒性である感染症（器官別大分類［SOC］による）及び発熱性好中球減少症を含む好中球減少症のイベント（MedDRA 標準検索式［SMQ］による）は両群間で顕著な差は認められなかった。
- Pola + BR 療法群での長期の治療曝露の設定では，有害事象による治療中断は BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で高かった（33.3%，15.4%）。投与中止に至った最も頻度の高い有害事象は血球減少症（好中球減少症及び血小板減少症）であった。
- 選択された有害事象及びポラツズマブ　ベドチンの特定されたリスク及び潜在的なリスクとして定義され観察された選ばれた有害事象の発現は以下の通り：

– 好中球減少症，血小板減少症及び貧血（全 Grade 及び Grade 3 以上）は BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で高い頻度で報告されたが，感染症，赤血球輸血又は血小板輸血の有意な増加にはつながらなかった。
– 感染症（全 Grade，Grade 3 以上及び重篤）の発現割合は，各群 4 事象ずつの致死的な感染症も含めて Pola + BR 療法群と BR 療法群で同様であった。
– 関連する医学的症状を含むより広い SMQ を用いて保守的に評価された PN のイベントは予想通り BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群で高い頻度で報告された（Grade 1 又は 2 の発現割合：43.6%，7.7%）。1 例が筋委縮（Grade 1）のためポラツズマブ　ベドチン投与を中止し，2 例が Grade 2 の PN でポラツズマブ　ベドチンを減量した。
– Grade 3 以上の肝毒性イベント（SMQ［広域］による）は Pola + BR 療法群の 2 例，BR 療法群の 1 例で報告された。薬物誘発肝障害と考えられる条件（Hy's law による定義）を満たした患者は認められなかった。

第 Ib/II 相：Pola＋BG 療法で治療された被験者

ポラツズマブ　ベドチンとベンダムスチン及びオビヌツズマブとの併用（Pola＋BG）は，有害事象の性質，重症度，頻度の面で Pola＋BR 療法の安全性プロファイルと同様であった。

ii.　再発又は難治性の FL 患者の安全性の概要

再発又は難治性の FL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン及びリツキシマブ又はオビヌツズマブのどちらを併用した際も新たな安全性シグナルは認められなかった。再発又は難治性の FL 患者の重要な安全性の知見を以下に要約する：

- 再発又は難治性の FL の被験者の Pola ＋ BR 療法の全体的な安全性プロファイル（有害事象の性質及び頻度）は再発又は難治性の DLBCL の被験者で観察された安全性プロファイルと一致していた。
- Grade 3～5 の有害事象の全体的な発現割合は，重篤な有害事象の全体的な発現割合（63.2%，24.4%）と同様に BR 療法群と比較して Pola＋BR 療法群で高かった（78.9%，61.0%）。この不均衡は主に重篤な好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）及び重篤な感染症の発現割合の Pola＋BR 療法群での高さによってもたらされた。
- 再発又は難治性の DLBCL の被験者と比較して再発又は難治性の FL の被験者の死亡例は少なかった（Pola ＋ BR 療法群 6 例，BR 療法群 4 例）。再発又は難治性の FL 患者の死亡例の内，Pola＋BR 療法群の 3 例，BR 療法群の 2 例が有害事象によって死亡した。
- 再発又は難治性の FL の被験者の Grade 3～4 及び重篤な感染症を含む感染症は BR 療法群と比較して Pola＋BR 療法群で高い頻度で報告された。
- 再発又は難治性の FL の被験者の PN の発現割合は BR 療法群と比較して Pola ＋ BR 療法群で高く（42.1%，26.8%），再発又は難治性の DLBCL の被験者で報告された発現割合と一致していた。
- 再発又は難治性の FL の被験者の血小板減少症（全 Grade 及び Grade 3～4）の発現割合は第 II 相ランダム化パートの Pola ＋ BR 療法群と BR 療法群で同様であり，全体的に再発又は難治性の DLBCL の被験者で観察された血小板減少症よりも少なかった。
- 再発又は難治性の FL の被験者では，Pola ＋ BG 療法で治療された被験者で報告された有害事象の性質及び重症度は Pola ＋ BR 療法で治療された被験者で報告されたものと一致していた。

15) 結論

第 Ib/II 相臨床試験である GO29365試験では，再発又は難治性の DLBCL 患者又は再発又は難治性の FL 患者を対象としてポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ又はオビヌツズマブにベンダムスチンを併用した際の安全性，忍容性及び抗腫瘍活性を評価した。

a.　有効性

- 第 II 相ランダム化パートの再発又は難治性の DLBCL の被験者では，BR 療法群と比較して Pola ＋ BR 療法群で主要有効性評価項目である PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR が統計学的有意に高かった。DOR，PFS， EFS 及び OS はすべて BR 療法群と比較して Pola＋BR 療法群で延長した。
- 再発又は難治性の FL の被験者では，PRA 時点の PET-CT を用いた IRC 評価の CRR が全ての治療群（Pola ＋ BR 療法，BR 療法及び Pola ＋ BG 療法）で高かった。イベントまでの時間の評価項目を頑健に評価するためにより長いフォローアップ期間が必要であった。

b.　患者報告アウトカム

- 患者報告による PN 関連症状の重症度（TINAS 第 1.0 版質問票の各項目への回答の平均スコアを収集）は，再発又は難治性の DLBCL の被験者及び再発又は難治性の FL の被験者の双方で Pola ＋ BR 療法／BG 療法及び BR 療法のいずれの治療群でも治療期間の大部分において軽度であった。

c.　薬物動態

ポラツズマブ　ベドチンの PK は本試験で十分に特徴づけられ，NHL の組織学的分類（FL 又は DLBCL）に依らないことが確認された。臨床的意義があると予想される治験薬間の PK の相互作用は確認されず，PK の結果はポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン及び／又はリツキシマブ／オビヌツズマブを用いた以前の臨床試験からの予想と一致していた。PK の結果は NHL における Pola + BR 療法の組み合わせを支持するものであった。

d.　安全性

- 再発又は難治性の DLBCL の被験者又は再発又は難治性の FL の被験者に対する 1.8 mg/kg のポラツズマブ　ベドチンと BR 療法又は BG 療法との併用は安全で忍容であった。ポラツズマブ　ベドチン，ベンダムスチン，オビヌツズマブ又はリツキシマブの既知の安全性プロファイルと比較し，新たな安全性シグナルは検出されなかった。
- BR 療法群と比較したランダム化群では，Pola + BR 療法群で Grade 3～4 の有害事象，主に好中球減少症，血小板減少症及び貧血が多く認められた。Pola + BR 療法群では Grade 1～2 の PN 及び下痢が多く認められた。全体的に Pola + BR 療法の安全性プロファイルは忍容可能で管理可能であった。

GO29365試験のランダム化第 II 相のデータに基づくと，再発又は難治性の DLBCL 患者における Pola + BR 療法の全体的なベネフィット・リスク評価は良好であると考えられた。BR 療法群と比較して Pola + BR 療法群の治療終了後のより高い CRR 並びに PFS 及び OS の延長のベネフィットは重要であり医学的に意義がある。Pola + BR 療法の安全性プロファイルは許容可能であった。ポラツズマブ　ベドチンを BR 療法と併用した際に観察された追加の毒性は管理可能であり，容易に観察でき，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法のベネフィット・リスクの影響を大きく損なうものではなかった。

再発又は難治性の FL 患者に対する Pola + BR 療法又は Pola + BG 療法のレジメンの長期的な有効性について頑健な結論を導けるまでには，より長期のフォローアップが必要である。

16)　報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月

20[redacted]年[redacted]月に 2019 年 3 月 15 日にデータカットオフした第 II 相新剤型コホートの SUPPLEMENTAL RESULTS REPORT が作成された。以下にその概要を記載する。

1)　目的

a.　主要目的

再発又は難治性の DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用した際の PK 及び安全性を評価する。

i.　PK

再発又は難治性の DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用した際の PK を評価する。

ii.　安全性

ポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用した際の安全性と忍容性を評価する。

b.　副次目的

i.　有効性

改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いてポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療

法と併用した際の有効性を評価する：

- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した CRR
- PRA 時点の CT を用いて主治医及び IRC が評価した ORR
- PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した BORR（CR 又は PR）
- PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した DOR
- PET-CT を用いて主治医及び IRC が評価した PFS
- PET-CT を用いて主治医が評価した EFS
- OS

なお，PET-CT を用いて評価した BORR，DOR，PFS 及び EFS では，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完する。

ii. 安全性

- ADA を測定することでポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤の免疫原性を評価する。

2) 治験デザイン

第 II 相新剤型コホートは再発又は難治性の DLBCL 患者を対象に140 mg/vial のポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用する単群コホートである。

3) 被験者数

約40例を予定。データカットオフ日時点で42例が登録された。

4) 被験薬，投与量，投与方法

Arm C と同様。ただし，第 II 相新剤型コホートは凍結乾燥製剤を使用。

5) 結果の要約

a. PK

視覚的及び数値的に，各規定時点の第 II 相新剤型コホートの PK データの平均値，中央値及び変動は，ポラツズマブ　ベドチンのいずれの分析物においても，コホート1a 及び Arm C の併合データと同様であった。各規定時点の実測濃度の分布は大部分で重なっていた。したがって，観察された3つの分析物（acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE）の PK 濃度は凍結乾燥製剤と液体製剤で同様であった。

視覚的な検討では，凍結乾燥製剤を用いた42例の acMMAE の prediction-corrected visual predictive check プロットにおいて，実測 PK データの中央値推移が液体製剤を用いたデータに基づく母集団薬物動態（popPK）モデルによりシミュレーションされた中央値推移の80%信頼区間に含まれていた。第 II 相新剤型コホートの acMMAE の C_{max} の値はモデルの予測と比較してわずかに低く，中央値は popPK モデルによりシミュレーションされた中央値の80%信頼区間の外側に位置していた。同様の傾向が acMMAE の C_{max} の10パーセンタイル及び90パーセンタイルでも認められた。10パーセンタイルでは，モデルで予測された acMMAE のトラフ濃度は実際に凍結乾燥製剤が投与された被験者で観察されたトラフ濃度よりも低かったが，トラフ濃度の中央値及び90パーセンタイルはモデルの予測と良く一致していた。数値的な検討では，acMMAE の PK データの normalized prediction distribution error（NPDE）解析結果から，NPDE 値の50%が標準正規分布 N（0,1）の50パーセンタイルを超え，NPDE 値の6%が90パーセンタイルを超え，NPDE 値の12%が10パーセンタイルを下回るため，実測値とモデルによる予測値の間の全体的な一貫性が示唆された。

b.　安全性

全体的に第 II 相新剤型コホートのポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法の併用療法の安全性及び忍容性プロファイルは多くの前治療歴を有する患者集団である再発又は難治性の DLBCL の患者に対して許容可能であった。第 II 相新剤型コホートでポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法の併用時に観察された有害事象の性質や頻度は，ポラツズマブ　ベドチンの液体製剤と BR 療法の併用時の既知の安全性プロファイルと一致しており，多くの前治療歴を有する患者集団である再発又は難治性の DLBCL 患者で想定されるものと一致していた。第 II 相新剤型コホートでのポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤の使用では新たな安全性シグナルは検出されなかった。

重要な安全性の知見を以下に要約する：

- 最も頻度が高く報告された（20%以上の被験者で報告された）有害事象は，以前ポラツズマブ　ベドチンの単剤療法で報告された毒性である悪心，好中球減少症，下痢及び発熱であった。
- ポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法の併用時の安全性プロファイルは管理可能であり，許容可能であった：
  - Grade 3～4 の有害事象（78.6%の被験者で観察された）は主に Grade 3 又は 4 の血球減少症（好中球減少症，発熱性好中球減少症，血小板減少症，貧血，白血球減少症及びリンパ球減少症）であった。
  - 死亡例は 20 例であった（18 例は病勢進行で，2 例は敗血症で死亡）。
  - 重篤な有害事象の発現割合は 61.9%（26/42 例）であった。
    ・SOC 分類別では最も頻度が高く報告された重篤な有害事象は感染症および寄生虫症（16 例）であった。
    ・PT では最も頻度が高く報告された重篤な有害事象は発熱性好中球減少症（7 例）であった。
  - ポラツズマブ　ベドチンの投与中止に至った有害事象は 7 例（16.7%）に認められ，主な有害事象は血小板減少症（3 例），末梢性ニューロパチー（2 例）及び敗血症（2 例）であった。
  - ポラツズマブ　ベドチンの特定されたリスク及び潜在的なリスクとして選択され観察された有害事象は以下の通りであった：
    ・特に注目すべき有害事象としての PN イベントは11例（26.2%）で報告された：この内9例は Grade 1～2の有害事象であり，2例は Grade 3～4の有害事象であった。
    ・特に注目すべき有害事象としての好中球減少症は25例（59.5%）で報告された：この内4例は Grade 1～2の有害事象であり，21例は Grade 3～4の有害事象であった。
    ・2例の致死的な敗血症を含む Grade 3以上の感染症（SOC 分類）は，14例で報告された。
    ・Grade 3以上の肝毒性イベント（SMQ［広域］による）は2例（4.8%）で報告された（腹水及び低アルブミン血症）。薬物誘発肝障害と考えられる条件（Hy's law による定義）を満たした患者は認められなかった。
    ・Grade 3以上の貧血は3例（7.1%）で報告された。
    ・Grade 3以上の血小板減少症は8例（19.0%）で報告された。
    ・Grade 3以上の腫瘍崩壊症候群は3例（7.1%）で報告された。

c.　有効性

改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価したポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法を併用した際の有効性の要約を以下に示す。

- PET-CT を用いて評価した副次有効性評価項目の要約を以下に示す。主治医評価と IRC 評価は一貫した結果であった：
  - PET-CT を用いて評価した PRA 時点の CRR は，IRC 評価が 33.3%（14/42 例），主治医評価が 31.0%（13/42 例）

– PET-CT を用いて評価した PRA 時点の ORR は，IRC 評価が 35.7%（15/42 例），主治医評価が 40.5%（17/42 例）
– PET-CT を用いて評価した試験期間中の BORR は，IRC 評価が 47.6%（20/42 例），主治医評価が 50.0%（21/42 例）

d. 免疫原性

ADA 評価可能例（ベースライン後に少なくとも1回の ADA 測定を行った患者）における治療関連の ADA（ベースライン時の ADA が陰性又は欠測であり，ベースライン後に1回でも ADA が陽性となった）の陽性割合は2.6%（1/39例）であった。また，ベースライン時の ADA 評価可能例（ベースライン時に ADA 測定を行った患者）におけるベースライン時の ADA 陽性割合は0.0%であった。

6) 結論

GO29365試験の第 II 相新剤型コホートでは，再発又は難治性の DLBCL 患者に対する新しいポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法を併用した際の PK，安全性及び有効性を評価した。

a. PK

- 規定時点の実測濃度の要約及び popPK の解析から acMMAE の PK 曝露は凍結乾燥製剤と液体製剤で同様であることが示唆された。総抗 CD79b 抗体の PK 曝露及び遊離型 MMAE の PK 曝露も臨床上意義のある差は認められなかった。

b. 安全性及び忍容性

- 再発又は難治性の DLBCL 患者に対してポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用した際の有害事象は管理可能であった。GO29365 試験の他の群のポラツズマブ　ベドチンの液体製剤の既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性シグナルは検出されなかった。
- ポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を BR 療法と併用した際の Grade 3～4 の有害事象（主に好中球減少症，貧血，発熱性好中球減少症及び白血球減少症）の発現割合はポラツズマブ　ベドチンの液体製剤と同様であった。

全体的にポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法の併用の安全性プロファイルは忍容可能であり，管理可能であった。

c. 有効性

- 第 II 相新剤型コホートは PK と安全性の観点から，商用のポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤を臨床的に認定することを主目的として設計されているため，ランダム化コホートで有効性の比較解析を行うようには設計されていない。
- 第 II 相新剤型コホートに登録された 42 例の 33.3%で PRA 時点に CR が認められ，ポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤と BR 療法との併用による臨床的活性の証拠が示された。例数が限られる点に注意が必要であるが，アドホック部分集団解析の結果から，2 次治療及び再発の患者で 3 次治療の患者及び難治性の患者と比較して数値的に高い CRR が観察された。第 II 相ランダム化パートとの直接比較は被験者背景の違いにより慎重に解釈する必要があるものの，部分集団解析では第 II 相ランダム化パートの Pola + BR 群と第 II 相新剤型コホートで一貫した有効性の結果が認められた。さらに，IRC 評価による第 II 相新剤型コホートの CRR は第 II 相ランダム化パートの対照群の CRR と比較して統計学的有意に高かった（$p = 0.0035$）。

d.　免疫原性

- 治療関連の ADA の陽性割合は 2.6%（1/39 例［ADA 評価可能例］）であった。
- ADA 陽性の患者数が限られるため，現時点で安全性及び有効性に対する ADA の潜在的な影響に関して結論付けることはできない。

GO29365試験の第 Ib/II 相コホートと比較して第 II 相新剤型コホートで同様の結果が観察されたことに基づき，有効性，PK 及び安全性プロファイルはポラツズマブ　ベドチンの凍結乾燥製剤とポラツズマブ　ベドチンの液体製剤で同等であると考えられた。

2.7.6.1.3　GO27834試験

1)　試験の標題

A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Safety and Activity of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) in Combination with Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination with Rituximab and a Non-Randomized Phase IB/II Evaluation of Polatuzumab Vedotin in Combination with Obinutuzumab in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non- Hodgkin's Lymphoma.

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に Pinatuzumab Vedotin（DCDT2980S）及びリツキシマブを併用した際又はポラツズマブ　ベドチン（DCDS4501A）及びリツキシマブを併用した際の安全性と抗腫瘍活性を評価するランダム化非盲検多施設共同第 II 相臨床試験及びポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブの併用を評価する非ランダム化第 Ib/II 相臨床試験

2)　フェーズ

第 Ib/II 相

3)　公表

なし

4)　治験依頼者／実施地域

Roche 社，Genentech 社／米国23施設，フランス5施設，カナダ3施設，ドイツ3施設，イタリア3施設，オランダ1施設

5)　治験実施期間

最初の被験者の登録日：2012年9月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：2017年3月[redacted]日

6)　目的

a.　主要目的

- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，pinatuzumab vedotin とリツキシマブを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，ポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，ポラツズマブ　ベドチンとオビヌツズマブを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，pinatuzumab vedotin とリツキシマブを併用投与した際の抗腫瘍活性を評価する。

- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，ポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブを併用投与した際の抗腫瘍活性を評価する。
- 再発又は難治性の濾胞性 NHL 及び DLBCL 患者を対象に，ポラツズマブ　ベドチンとオビヌツズマブを併用投与した際の抗腫瘍活性を治療終了時点に IRC が改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価した PET での CR により評価する。

b.　副次目的

安全性目的：

- pinatuzumab vedotin，ポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブに対する抗体を，ADA を測定することで評価する。
- pinatuzumab vedotin 及びリツキシマブ併用療法とポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ又はオビヌツズマブ併用療法の安全性及び忍容性を比較する。

抗腫瘍活性目的：

リツキシマブを含む群：

- pinatuzumab vedotin 及びリツキシマブ併用療法とポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ併用療法の抗腫瘍活性を比較する。

オビヌツズマブを含む群：

- 投与終了時点の PET のみを用いて主治医が評価した CR。
- 投与終了時点の PET のみを用いて主治医及び IRC が評価した OR（CR 又は PR）。
- 投与終了時点の CT のみを用いて主治医及び IRC が評価した CR。
- 投与終了時点の CT のみを用いて主治医及び IRC が評価した OR（CR 又は PR）。
- 試験期間中の PET のみ又は CT のみを用いて主治医が評価した BOR（CR 又は PR）。

PK 目的：

- 再発又は難治性の NHL 患者に対して pinatuzumab vedotin 及びリツキシマブを併用した際の各薬剤の PK を評価する。
- 再発又は難治性の NHL 患者に対してポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ又はオビヌツズマブを併用した際の各薬剤の PK を評価する。

7)　治験デザイン

再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象に pinatuzumab vedotin 及びリツキシマブを併用する又はポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブを併用する非盲検多施設共同第 II 相臨床試験及び再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブの併用を評価する非ランダム化第 Ib/II 相臨床試験

8)　被験者数

リツキシマブを含むコホートの予定被験者数：140～160例
リツキシマブを含むコホートの登録被験者数：142例（DLBCL81例，FL61例）
オビヌツズマブを含むコホートの予定被験者数：86例
オビヌツズマブを含むコホートの登録被験者数：91例（DLBCL46例，FL45例）

9)　診断及び主な組入基準

再発又は難治性の FL 又は DLBCL の成人患者

10)　被験薬，投与量，投与方法

- pinatuzumab vedotin：2.4 mg/kg を 21 日間サイクルで最大 1 年まで（21 日間ごとのスケジュールで 17 サイクル）点滴静脈内投与。
- ポラツズマブ　ベドチン：2.4 mg/kg（Arm B）又は 1.8 mg/kg（コホート C）を 21 日間サイクルで最大 1 年まで（21 日間ごとのスケジュールで 17 サイクル）点滴静脈内投与。
- リツキシマブ：375 mg/m^2 を 21 日間サイクルで最大 1 年まで（21 日間ごとのスケジュールで 17 サイクル）点滴静脈内投与。
- オビヌツズマブ：1000 mg を 21 日間サイクルで最大 8 サイクル点滴静脈内投与。

11) 評価基準

a. 安全性

有害事象，臨床検査値の変動，身体的評価における身体所見の変化及びバイタルサインの変動

b. PK

acMMAE，総抗体，遊離型 MMAE，リツキシマブ及びオビヌツズマブの血清中又は血漿中濃度，acMMAE，総抗体，遊離型 MMAE 及びリツキシマブの各 PK パラメータ

c. 抗腫瘍活性

最良総合効果，DOR 及び PFS

12) 統計的手法

正式な統計的仮説検定は実施しなかった。

13) 試験方法

登録された再発又は難治性の B 細胞性 NHL 患者はリツキシマブとの併用で pinatuzumab vedotin，リツキシマブとの併用でポラツズマブ　ベドチン又はオビヌツズマブとの併用でポラツズマブ　ベドチンのいずれかの投与を受けた。

リツキシマブを含む群／コホート：

リツキシマブを含む群／コホートの患者は，pinatuzumab vedotin 又はポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブを21日間サイクルで点滴静脈内投与された。重大な毒性，病勢進行又は試験中止によって投与中止とならない限り，最大1年間（21日間サイクルで17サイクル）治験治療を実施した。

病勢進行が認められた Arm A 及び Arm B にランダム化された患者はリツキシマブ及びその他の ADC 又はその他の ADC のみの治療にクロスオーバーすることを認めた。例えば Arm A の治療中に病勢進行が認められた被験者は Arm B の治療を受け，その逆も同様とした。

オビヌツズマブを含むコホート：

再発又は難治性の FL 又は DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチン1.8 mg/kg をオビヌツズマブとの併用で（1）安全性導入，（2）拡大の2つのパートで投与した。FL 及び DLBCL の双方で治験治療は21日間サイクルで投与された。最大8サイクルまで投与された。

14) 結果の要約

本項では，本申請に関わるポラツズマブ ベドチン投与に関する結果のみを記載する。pinatumomab vedotin 投与に関する結果は5.3.5.2-1を参照。

a. 安全性

本主要総括報告書では，2017年4月10日をデータカットオフ日としたオビヌツズマブを含むレジメンであるコホート E（再発又は難治性の FL 患者及び再発又は難治性の DLBCL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法の安全性導入を実施），コホート G 及びコホート H（それぞれ，再発又は難治性の FL 患者及び再発又は難治性の DLBCL 患者のコホート）の結果を示す。Arm A，Arm B 及びコホート C の結果は以前の中間総括報告書（No. 1073334）で報告している。Arm A，Arm B 及びコホート C の最新の PK，PFS，OS 及び新たな PRO の結果を本総括報告書で示す（データカットオフ日：2017年4月10日）。

安全性解析は治療を受けた患者集団に基づいており，治験薬投与を受けた登録された被験者が含まれる（再発又は難治性の DLBCL：45例，再発又は難治性の FL：43例）。安全性導入（コホート E）及び拡大（コホート G 及び H）の安全性データを組織型別（DLBCL 及び FL）に，以下に示す。

再発又は難治性の DLBCL の被験者

カットオフ日時点のポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法を投与された再発又は難治性の DLBCL の被験者の有害事象の概要を表 2.7.6.1.3-1に示し，有害事象のカテゴリー別の詳細を以降の項に記載した。安全性データの要約を以下に示す：

- 全体的に報告された有害事象の性質及び重症度はポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- ポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法を投与された再発又は難治性の DLBCL の被験者の 43/45 例（95.6%）が少なくとも 1 件の有害事象を発現した。
- ポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法群で 23 例（51.1%）が死亡した：
  - 主な死因は病勢進行（19/23 例）であった。
  - 1 例が有害事象により死亡した（心不全）。
  - その他の 3 例について，主な死因は特定されなかった。
- 重篤な有害事象は再発又は難治性の DLBCL の被験者の 42.2%で報告された。SOC 別では最も頻度が高い（>10%）重篤な有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は再発又は難治性の DLBCL の被験者の 13.3%に認められた。SOC 別では最も頻度が高い（>10%）投与中止に至った有害事象は SOC「血液およびリンパ系障害」であり，好中球減少症が最も多く報告された有害事象であった。

表 2.7.6.1.3-1　再発又は難治性の DLBCL 患者の安全性の要約（GO27834試験）

Overall AE Profile, DLBCL GA101 + Pola, Safety-Evaluable Population
Protocol: GO27834

	Cohort E GA101+Pola 1.8 mg/kg (N=5)	Cohort H GA101+Pola 1.8 mg/kg DLBCL (N=40)	Total (N=45)
Total number of patients with at least one adverse event	5 (100.0%)	38 (95.0%)	43 (95.6%)
Total number of events	27	399	426
Total number of Deaths	2 (40.0%)	19 (47.5%)	21 (46.7%)
Total number of Patients Withdrawn from Study due to AE	1 (20.0%)	4 (10.0%)	5 (11.1%)
Total number of patients with at least one			
Any AE	5 (100.0%)	38 (95.0%)	43 (95.6%)
Grade 5 AE	0	1 (2.5%)	1 (2.2%)
Grade 3-4 AE	4 (80.0%)	23 (57.5%)	27 (60.0%)
Serious AE	2 (40.0%)	17 (42.5%)	19 (42.2%)
AE Related to Polatuzumab	3 (60.0%)	31 (77.5%)	34 (75.6%)
Grade 5 AE Related to Polatuzumab	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to Polatuzumab	2 (40.0%)	8 (20.0%)	10 (22.2%)
Serious AE Related to Polatuzumab	0	2 (5.0%)	2 (4.4%)
AEs Leading to Polatuzumab Discontinuation	1 (20.0%)	4 (10.0%)	5 (11.1%)
AEs Leading to Polatuzumab Dose Reduction	0	5 (12.5%)	5 (11.1%)
AEs Leading to Polatuzumab Dose Delay	2 (40.0%)	9 (22.5%)	11 (24.4%)
AE Related to GA101	4 (80.0%)	28 (70.0%)	32 (71.1%)
Grade 5 AE Related to GA101	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to GA101	3 (60.0%)	12 (30.0%)	15 (33.3%)
Serious AE Related to GA101	1 (20.0%)	4 (10.0%)	5 (11.1%)
AEs Leading to GA101 Discontinuation	1 (20.0%)	5 (12.5%)	6 (13.3%)
AEs Leading to GA101 Dose Reduction	0	0	0
AEs Leading to GA101 Dose Delay	2 (40.0%)	14 (35.0%)	16 (35.6%)
AE Related to Any Treatment	4 (80.0%)	34 (85.0%)	38 (84.4%)
Grade 5 AE Related to Any Treatment	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to Any Treatment	3 (60.0%)	13 (32.5%)	16 (35.6%)
Serious AE Related to Any Treatment	1 (20.0%)	4 (10.0%)	5 (11.1%)
AEs Leading to Any Treatment Discontinuation	1 (20.0%)	5 (12.5%)	6 (13.3%)
AEs Leading to Any Treatment Dose Reduction	0	5 (12.5%)	5 (11.1%)
AEs Leading to Any Treatment Dose Delay	2 (40.0%)	15 (37.5%)	17 (37.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Rave data was extracted on 12JUN2017. The cut-off date was 10APR2017.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7447/go27834/t_aeprofile.sas / Output:
/opt/BIOSTAT/prod/cdpt7447/s27834r/reports/t_aeprofile_EHDB_SE.out
06SEP2017 20:04

［5.3.5.2-1 Table 13 を再掲］

再発又は難治性の FL の被験者

カットオフ日時点のポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法を投与された再発又は難治性の FL の被験者の有害事象の概要を表 2.7.6.1.3-2に示し，有害事象のカテゴリー別の詳細を以降の項に記載した。安全性データの要約を以下に示す：

- 全体的に報告された有害事象の性質及び重症度はポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- ポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法を投与された再発又は難治性の FL の被験者の 42/43 例（97.7%）が少なくとも 1 件の有害事象を発現した。
- ポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法群で 5 例（11.6%）が死亡した：
  - 主な死因は病勢進行（4/5 例）であった。
  - 1 例が有害事象により死亡した（肺炎）。
- 重篤な有害事象は再発又は難治性の FL の被験者の 20.9%で報告された。SOC 別では最も頻度が高い（>10%）重篤な有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」であった。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は再発又は難治性の FL の被験者の 14.0%に認められた。SOC 別では最も頻度が高い（>10%）投与中止に至った有害事象は SOC「神経系障害」であり，末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが最も多く報告された有害事象であった。

表 2.7.6.1.3-2　再発又は難治性の FL 患者の安全性の要約（GO27834試験）

Overall AE Profile, FL GA101 + Pola, Safety-Evaluable Population
Protocol: GO27834

	Cohort E GA101+Pola 1.8 mg/kg (N=4)	Cohort G GA101+Pola 1.8 mg/kg FL (N=39)	Total (N=43)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (100.0%)	38 (97.4%)	42 (97.7%)
Total number of events	34	477	511
Total number of Deaths	0	5 (12.8%)	5 (11.6%)
Total number of Patients Withdrawn from Study due to AE	0	5 (12.8%)	5 (11.6%)
Total number of patients with at least one			
Any AE	4 (100.0%)	38 (97.4%)	42 (97.7%)
Grade 5 AE	0	1 (2.6%)	1 (2.3%)
Grade 3-4 AE	3 (75.0%)	18 (46.2%)	21 (48.8%)
Serious AE	1 (25.0%)	8 (20.5%)	9 (20.9%)
AE Related to Polatuzumab	3 (75.0%)	33 (84.6%)	36 (83.7%)
Grade 5 AE Related to Polatuzumab	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to Polatuzumab	2 (50.0%)	11 (28.2%)	13 (30.2%)
Serious AE Related to Polatuzumab	0	2 (5.1%)	2 (4.7%)
AEs Leading to Polatuzumab Discontinuation	0	5 (12.8%)	5 (11.6%)
AEs Leading to Polatuzumab Dose Reduction	1 (25.0%)	7 (17.9%)	8 (18.6%)
AEs Leading to Polatuzumab Dose Delay	1 (25.0%)	9 (23.1%)	10 (23.3%)
AE Related to GA101	4 (100.0%)	29 (74.4%)	33 (76.7%)
Grade 5 AE Related to GA101	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to GA101	3 (75.0%)	6 (15.4%)	9 (20.9%)
Serious AE Related to GA101	0	3 (7.7%)	3 (7.0%)
AEs Leading to GA101 Discontinuation	0	6 (15.4%)	6 (14.0%)
AEs Leading to GA101 Dose Reduction	0	0	0
AEs Leading to GA101 Dose Delay	2 (50.0%)	19 (48.7%)	21 (48.8%)
AE Related to Any Treatment	4 (100.0%)	35 (89.7%)	39 (90.7%)
Grade 5 AE Related to Any Treatment	0	0	0
Grade 3-4 AE Related to Any Treatment	3 (75.0%)	11 (28.2%)	14 (32.6%)
Serious AE Related to Any Treatment	0	3 (7.7%)	3 (7.0%)
AEs Leading to Any Treatment Discontinuation	0	6 (15.4%)	6 (14.0%)
AEs Leading to Any Treatment Dose Reduction	1 (25.0%)	7 (17.9%)	8 (18.6%)
AEs Leading to Any Treatment Dose Delay	2 (50.0%)	19 (48.7%)	21 (48.8%)

Percentages are based on N in the column headings.
Rave data was extracted on 12JUN2017. The cut-off date was 10APR2017.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7447/go27834/t_aeprofile.sas / Output:
/opt/BIOSTAT/prod/cdpt7447/s27834r/reports/t_aeprofile_EGFL_SE.out
06SEP2017 20:00

［5.3.5.2-1 Table 14 を再掲］

b.　PK

ポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ併用療法

- acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE の PK は DLBCL の被験者及び FL の被験者で同様であった。
- ポラツズマブ　ベドチン 1.8 又は 2.4 mg/kg の投与を受けた FL の被験者及びポラツズマブ ベドチン 2.4 mg/kg の投与を受けた DLBCL の被験者で低い V_{ss}（acMMAE：47.3～160 mL/kg，総抗 CD79b 抗体：42.7～149 mL/kg），低い CL（acMMAE：7.63～83.9 mL/day/kg，総抗 CD79b 抗体：3.79～16.3 mL/day/kg），長い $t_{1/2}$（acMMAE：3.30～10.5 日，総抗 CD79b 抗体：2.17～17.6 日）の特徴が見い出された。
- ポラツズマブ　ベドチン 1.8 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 2 Day 2 の FL の被験者の平均トラフ濃度は acMMAE が 13.9 ng/mL，総抗 CD79b 抗体が 2.80 µg/mL であった。ポラツズマブ　ベドチン 2.4 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 2 Day 2 の DLBCL の被験者の平均トラフ濃度は acMMAE が 24.4 ng/mL，総抗 CD79b 抗体が 5.35 µg/mL，FL の被験者の平均トラフ濃度は acMMAE が 22.4 ng/mL，総抗 CD79b 抗体が 5.10 µg/mL であった。2 つの用量レベルで acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体のわずかな累積が認められ，概ねサイクル 3 までに定常状態に達した。

- 遊離型 MMAE の最高血漿中濃度はポラツズマブ　ベドチン投与から約 6 日目後に到達した。ポラツズマブ　ベドチン 1.8 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 1 の FL の被験者の遊離型 MMAE の最高濃度の平均値は 2.02 ng/mL であり，一方ポラツズマブ　ベドチン 2.4 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 1 の遊離型 MMAE の最高濃度の平均値は DLBCL の被験者で 3.72 ng/mL，FL の被験者で 3.29 ng/mL であった。ポラツズマブ　ベドチン 1.8 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 2 Day 2 の FL の被験者の遊離型 MMAE の平均トラフ濃度は 0.158 ng/mL であり，一方ポラツズマブ　ベドチン 2.4 mg/kg の用量レベルでは，サイクル 2 Day 2 の遊離型 MMAE の平均トラフ濃度は DLBCL の被験者で 0.358 ng/mL，FL の被験者で 0.229 ng/mL であった。2 つの用量レベルで遊離型 MMAE の濃度は各サイクルを通して 1 ng/mL 未満であり，このことからポラツズマブ　ベドチンの 3 週間隔投与レジメンではほとんど又はまったく累積がないことが示唆された。遅い T_{max} 及び遅い消失から，遊離型 MMAE の生成速度律速性の体内動態が示唆された。
- ポラツズマブ　ベドチン 1.8 mg/kg 及び 2.4 mg/kg の用量レベルで acMMAE と比較して遊離型 MMAE の全身曝露は低かった（C_{max} 及び AUC は 1%未満）。
- FL の被験者ではポラツズマブ　ベドチンは，acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE について，1.8 ～2.4 mg/kg の用量範囲で用量比例性及び線形性の PK を示した。

<u>ポラツズマブ　ベドチン及びオビヌツズマブ併用療法</u>

- オビヌツズマブと併用した際のポラツズマブ　ベドチンの PK はリツキシマブと併用した際の PK と同様であり，DLBCL 又は FL の被験者の acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体の PK は低い CL（acMMAE：8.16～57.4 mL/day/kg，総抗 CD79b 抗体：3.87～55.2 mL/day/kg），低い V_{ss}（acMMAE：45.8～126 mL/kg，総抗 CD79b 抗体：43.9～181 mL/kg），長い $t_{1/2}$（acMMAE：3.37～12.7 日，総抗 CD79b 抗体： 1.73～21.7 日）の特徴を有し，acMMAE と比較して遊離型 MMAE の全身曝露は低かった（1.5%未満）。

<u>ポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ又はオビヌツズマブ間の薬物相互作用</u>

- リツキシマブ及び／又はオビヌツズマブの PK に対する ADC の潜在的な影響は過去のデータと比較することによって評価した。リツキシマブ又はオビヌツズマブの PK が ADC の同時投与により影響を受けたことを示唆する証拠は認められなかった。トラフ濃度及び投与後濃度の双方を含む曝露パラメータから，ポラツズマブ　ベドチンがリツキシマブ又はオビヌツズマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。
- 過去の臨床試験とのノンコンパートメント解析による比較に基づくポラツズマブ　ベドチンの PK に対するリツキシマブの潜在的な影響及びポラツズマブ　ベドチンの PK に対するオビヌツズマブの潜在的な影響は試験間で採血スケジュールが異なることから解釈は困難であった。相互作用の可能性の更なる検討のため，蓄積されたデータを用いて popPK アプローチを実施する予定である。

c.　免疫原性

治療に起因するポラツズマブ　ベドチンの ADA の発生は認められなかった。測定系の薬物耐性プロファイルに基づくと，循環 ADC は測定系に干渉するレベル未満であったため，ポラツズマブ　ベドチンの投与を受けた患者において偽陰性の可能性は考えられなかった。ポラツズマブ　ベドチンの投与を受けた患者において ADA が検出されなかったことから，ポラツズマブ　ベドチンの免疫原性が低いと示唆され，このことは B 細胞を標的としていることから珍しいことではない。ADA 陽性例がいなかったため，PK，有効性又は安全性に対する ADA の影響は検討しなかった。

d.　抗腫瘍活性

再発又は難治性の DLBCL の被験者

コホート E 及び H に登録された再発又は難治性の DLBCL の被験者の主要，副次，探索的な抗腫瘍活性の評価項目を表 2.7.6.1.3-3に示す。抗腫瘍活性の概要を以下に記載する。奏効は改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価された：

- IRC 評価に基づく治療終了時の CR は認められなかった（抗腫瘍活性の主要評価項目）。
- PET/CT を用いた IRC 評価の治療終了時の OR（CR 又は PR）割合は 19.4%であった。
- CT のみを用いた IRC 評価の ORR は 25.8%であった。CT のみを用いた IRC 評価の CRR は 6.5%であった。
- PET/CT を用いた主治医評価の OR（CR 又は PR）割合は 21.6%であった。PET/CT を用いた主治医評価の CRR は 16.2%であった。
- CT のみを用いた主治医評価の ORR は 21.6%であった。CT のみを用いた主治医評価の CRR は 10.8%であった。
- PET/CT 又は CT を用いた主治医評価の BORR は 40.9%であった。
- 主治医評価の PFS 中央値は 2.8 カ月であった。
- OS 中央値は 10.7 カ月であった。

表 2.7.6.1.3-3　再発又は難治性の DLBCL 患者の抗腫瘍活性の概要（GO27834試験）

Treatment	Cohorts E+H G+Pola 1.8 mg/kg
Efficacy Parameter	
Primary Efficacy Endpoint – IRC Assessed	
Complete response at end of treatment by PET/CT	n=31
n (%)	0
90% CI	(0.00, 9.21)
Secondary Efficacy Endpoint – IRC and INV Asessed	
Response rates with PET/CT	
Objective response at end of treatment by PET/CT (INV-assessed)	n=37
n (%)	8 (21.6)
90% CI	(11.2, 35.6)
Objective response at end of treatment by PET/CT (IRC-assessed)	n=31
n (%)	6 (19.4)
90% CI	(8.8, 34.7)
Complete response at end of treatment by PET/CT (INV-assessed)	n=37
n (%)	6 (16.2)
90% CI	(7.3, 29.5)
Response rates by CT alone	
Objective response at end of treatment by CT (INV-assessed)	n=37
n (%)	8 (21.6)
90% CI	(11.2, 35.6)
Objective response at end of treatment by CT (IRC-assessed)	n=31
n (%)	8 (25.8)
90% CI	(13.5, 41.8)
Complete response at end of treatment by CT (INV-assessed)	n=37
n (%)	4 (10.8)
90% CI	(3.8, 23.1)

Complete response at end of treatment by CT (IRC-assessed)	n=31
n (%)	2 (6.5)
90% CI	(1.2, 19.0)
Best objective response (CR/PR) at end of treatment by PET Lugano+CT/MRI (INV-assessed)	n=44
n (%)	18 (40.9)
90% CI	(28.4, 54.4)
Exploratory Efficacy Endpoints	
Progression-free survival	n=44
Patients with event, n (%)	35 (79.5)
Median PFS (95% CI)	2.8 (2.3, 5.8)
Overall survival	n=45
Patients with event, n (%)	23 (51.1)
Median OS (95% CI)	10.7 (6.1, NE)
Duration of response	n=18
Patients with event, n (%)	11 (61.1)
Median duration(95% CI)	3.7 (3.3, NE)

［5.3.5.2-1 Table 51 を再掲］

再発又は難治性の FL の被験者

コホート E 及び G に登録された再発又は難治性の FL の被験者の主要，副次，探索的な抗腫瘍活性の評価項目を表 2.7.6.1.3-4に示す。抗腫瘍活性の概要を以下に記載する。奏効は改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いて評価された：

- PET/CT を用いた IRC 評価の治療終了時の CRR は 36.1%であった（抗腫瘍活性の主要評価項目）。
- PET/CT を用いた IRC 評価の治療終了時の OR（CR 又は PR）割合は 66.7%であった。
- CT のみを用いた IRC 評価の ORR は 66.7%であった。CT のみを用いた IRC 評価の CRR は 13.9%であった。
- PET/CT を用いた主治医評価の OR（CR 又は PR）割合は 64.1%であった。PET/CT を用いた主治医評価の CRR は 35.9%であった。
- CT のみを用いた主治医評価の ORR は 64.1%であった。CT のみを用いた主治医評価の CRR は 20.5%であった。
- PET/CT 又は CT を用いた主治医評価の BORR は 72.1%であった。
- 主治医評価の PFS 中央値は 11.5 カ月であった。
- 12 カ月時点の OS 割合は 92.6%，18 カ月時点の OS 割合は 81.2%であった。

表 2.7.6.1.3-4　再発又は難治性の FL 患者の抗腫瘍活性の概要（GO27834試験）

Treatment	Cohorts E+G G+Pola 1.8 mg/kg
Efficacy Parameter	
Primary Efficacy Endpoint – IRC Assessed	
Complete response at end of treatment by PET/CT	n=36
n (%)	13 (36.1)
90% CI	(22.9, 51.2)
Secondary Efficacy Endpoint	
Response rates with PET/CT	
Objective response at end of treatment by PET/CT (INV-assessed)	n=39
n (%)	25 (64.1)
90% CI	(49.69, 76.83)
Objective response at end of treatment by PET/CT (IRC-assessed)	n=36
n (%)	24 (66.7)
90% CI	(51.7, 79.5)
Complete response at end of treatment by PET/CT (INV-assessed)	n=39
n (%)	14 (35.9)
90% CI	(23.2, 50.3)
Response rates by CT alone	
Objective response at end of treatment by CT (INV-assessed)	n=39
n (%)	25 (64.1)
90% CI	(49.7, 76.8)
Objective response at end of treatment by CT (IRC-assessed)	n=36
n (%)	24 (66.7)
90% CI	(51.7, 79.5)
Complete response at end of treatment by CT (INV-assessed)	n=39
n (%)	8 (20.5)
90% CI	(10.6, 34.0)

Complete response at end of treatment by CT (IRC-assessed)	n=36
n (%)	5 (13.9)
90% CI	(5.6, 27.0)
Best objective response (CR/PR) at end of treatment by PET Lugano+CT/MRI (INV-assessed)	n=43
n (%)	31 (72.1)
90% CI	(58.7, 83.0)
Exploratory Efficacy Endpoints	
Progression-free survival	n=43
Patients with event, n (%)	18 (41.9)
Median PFS (95% CI)	11.5 (9.9, 12.4)
Overall survival	n=43
Patients with event, n (%)	5 (11.6)
Median OS (95% CI)	NE
Duration of response	N=31
Patients with event, n (%)	13 (41.9)
Median duration (95% CI)	8.5 (6.7, 9.7)

［5.3.5.2-1 Table 52 を再掲］

15) 結論

本項では，本申請に関わるポラツズマブ ベドチン投与に関する結論のみを記載する。pinatumomab vedotin 投与に関する結論は5.3.5.2-1を参照。

- 再発又は難治性の DLBCL 及び FL 患者に対するポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法の全体的な安全性プロファイルは以前のデータと同様であり，これらの前治療歴を有する患者集団において想定されたものであった。好中球減少症及び末梢性ニューロパチーが最も頻度が高く臨床的に重要な有害事象であった。好中球減少症及び感染症の発現割合は想定の範囲内であった。
- ポラツズマブ　ベドチン + リツキシマブ併用療法及びポラツズマブ　ベドチン+ オビヌツズマブ併用療法の PK プロファイルは acMMAE，総抗 CD79 b 抗体及び遊離型 MMAE について同様の曝露を示し，DLBCL と FL の間で明らかな差は認められなかった。ポラツズマブ ベドチン + リツキシマブ併用療法又はポラツズマブ　ベドチン+ オビヌツズマブ併用療法での併用投与はリツキシマブ又はオビヌツズマブの PK に明確な影響は与えなかった。popPK 解析は ADC の PK に対するリツキシマブ又はオビヌツズマブの潜在的な影響を検討するために実施され，別途報告する予定である。
- 再発又は難治性の FL 又は DLBCL のポラツズマブ　ベドチン + リツキシマブ併用療法又はポラツズマブ　ベドチン+ オビヌツズマブ併用療法を受けた ADA 評価が可能な被験者においてベースライン後に ADA は検出されなかった。
- 治療終了時の IRC 評価の CR がポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法を受けた再発又は難治性の FL の被験者で認められた。
- 再発又は難治性の DLBCL の被験者では，ポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法による治験終了時の IRC 評価の CR は認められなかった。

- 主治医評価の OR，PFS 及び OS について，再発又は難治性の FL の被験者に対するポラツズマブ　ベドチン + オビヌツズマブ併用療法により，更なる有効性が認められた。
- 再発又は難治性の DLBCL の被験者に対するポラツズマブ　ベドチン+ オビヌツズマブ併用療法の有効性は OR 及び PFS についてはわずかであった。

2.7.6.1.4　DCS4968g 試験

1)　試験の標題

An open-label, multicenter, Phase I trial of the safety and pharmacokinetics of escalating doses of DCDS4501A in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia and DCDS4501A in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び慢性リンパ性白血病患者を対象に DCDS4501A を用量漸増投与した際及び再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に DCDS4501A をリツキシマブと併用した際の安全性及び薬物動態を評価する非盲検多施設共同第 I 相臨床試験

2)　フェーズ

第 I 相

3)　公表

- Palanca-Wessels MC et al. 2015. Lancet Oncol 2015;16: 704-15.
- Palanca-Wessels MC et al. 2013. American Society of Hematology (ASH), Abstract.
- Palanca-Wessels MC et al. 2013. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), Abstract.

4)　治験依頼者／実施地域

Roche 社，Genentech 社／4カ国13施設で実施（米国5施設，フランス4施設，カナダ3施設，オランダ1施設）

5)　治験実施期間

2011年3月[redacted]日（1例目の登録日）～2014年11月[redacted]日（最終被験者の最終来院日）

6)　目的

a.　主要目的

- 再発又は難治性の NHL 及び慢性リンパ性白血病（CLL）の患者を対象にポラツズマブ　ベドチンを 3 週間隔で投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- NHL 及び CLL 患者を対象にポラツズマブ　ベドチンを 3 週間隔で投与した際の最大耐用量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）を決定する。
- 安全性，PK 及び薬力学（PD）データに基づき，NHL 及び CLL 双方に対するポラツズマブ　ベドチンの RP2D を特定する。
- 再発又は難治性の NHL 患者に対してリツキシマブと併用した際のポラツズマブ　ベドチンの安全性及び忍容性を評価する。

b.　副次目的

<u>安全性</u>

- ポラツズマブ　ベドチンに対する抗薬物抗体（ADA）の発生率を評価する。

<u>PK</u>

- 再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者におけるポラツズマブ ベドチンの薬物動態を評価する。
- 再発又は難治性の NHL 患者におけるリツキシマブと併用してポラツズマブ　ベドチンを投与した後のポラツズマブ　ベドチンおよびリツキシマブの薬物動態を評価する。

有効性

- 再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者におけるポラツズマブ　ベドチンの抗腫瘍活性の予備的評価を行う。
- 再発又は難治性の NHL 患者におけるリツキシマブと併用した際のポラツズマブ　ベドチンの抗腫瘍活性の予備的評価を行う。

7)　治験デザイン

第 I 相多施設共同非盲検用量漸増試験

8)　被験者数

95例が登録された（用量漸増コホート61例，拡大コホート34例）。

9)　診断及び主な組入基準

CD79b 抗原の発現が期待される以下の組織学的に記録された血液悪性腫瘍の病歴を有し，治癒を意図した治療法又は優先順位の高い適切な治療法（例：標準化学療法，自家幹細胞移植）が存在しない患者：低悪性度リンパ腫（Grade 1～3a の FL，辺縁帯リンパ腫［脾臓，リンパ節及び節外リンパ腫を含む］及び小リンパ球性リンパ腫），Grade 3b の FL，DLBCL，マントル細胞リンパ腫又は CLL 。

10)　被験薬，投与量，投与方法

各被験者に対するポラツズマブ　ベドチンの総用量は，用量レベルの割り当て及びサイクル 1 Day 1（又はサイクル1 Day 1の96時間以内）の被験者の体重に依存した。ポラツズマブ　ベドチンの総用量は，被験者の体重がベースラインから10%を超えて変化した場合のみ，以降の用量を調整することとした。

ポラツズマブ　ベドチンは3週間隔で点滴静脈内投与された。投与サイクルを28日以上に調整することを許容した。全被験者の治療サイクル数の中央値は4.0であった。

11)　評価基準

a.　安全性

有害事象（重篤な有害事象及び DLT を含む）の発現割合，死亡，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，免疫原性及び治験治療への曝露。

b.　有効性（抗腫瘍活性）

客観的奏効割合（ORR），DOR 及び PFS。

c.　PD

該当なし。

d.　PK

ポラツズマブ　ベドチンの PK はバリデートされた方法を用いてポラツズマブ　ベドチンの総抗 CD79b 抗体（完全結合抗体，部分非結合抗体及び完全非結合抗体を含む MMAE-抗体比が0以上の抗体）の血清中濃度，抗体結合型 MMAE の血漿中濃度，遊離型 MMAE の血漿中濃

度を測定することで評価した。

12) 統計的手法

正式な統計学的仮説検定は実施せず，記述統計及び探索的仮説検定のみを実施した。

13) 試験方法

第 I 相単剤療法：

試験の用量漸増パートでは21日間サイクルの最初の日（Day 1）に点滴静脈内投与されたポラツズマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び PK を評価した。患者は最初の投与から21日間後まで DLT が評価された（すなわちサイクル1 Day 1～Day 21，最初の投与日は DLT 観察期間の最初の日となる）。許容可能な安全性及び臨床的ベネフィットの証拠が認められた患者は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでポラツズマブ　ベドチンを3週間隔で投与継続することを可能とした。なお，ポラツズマブ　ベドチンの用量は，NHL 患者には0.1，0.25，0.5，1.0，1.8，2.4 mg/kg，CLL 患者には0.25，0.5，1.0，1.8 mg/kg とした。

第 Ib 相併用療法：

選ばれた医療機関の NHL 患者がリツキシマブと併用してポラツズマブ　ベドチンの投与を受ける第 Ib 相コホートに登録された。併用療法コホートである第 Ib 相試験の被験者はポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブを以下のとおりに21日間サイクルで点滴静脈内投与した際の安全性，忍容性及び PK を評価した：各21日間サイクルの Day 1にリツキシマブ375 mg/m^{2}を点滴静脈内投与し，Day 2にポラツズマブ　ベドチンを併用開始用量で投与。被験者は最初の投与から21日間後まで DLT が評価された（すなわちサイクル1 Day 1～Day 21，最初の投与日は DLT 観察期間の最初の日となる）。許容可能な安全性及び臨床的ベネフィットの証拠が認められた被験者は病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでリツキシマブ及びポラツズマブ　ベドチンを3週間隔で投与継続することを可能とした。なお，ポラツズマブ　ベドチンの用量は2.4 mg/kg とした。

14) 結果の要約

a.　安全性

試験の用量漸増パートでは2.4 mg/kg の単剤療法グループで11例のうち2例に DLT が発現した。被験者番号[redacted]は Grade 4の好中球減少症と Grade 4の好中球減少性の発熱を伴う肺炎を発現し，被験者番号[redacted]は Grade 3の低酸素症を発現した。ポラツズマブ　ベドチン2.4 mg/kg 3週間隔投与が単剤療法での RP2D と決定された。併用療法グループでは DLT 評価可能な9例の内1例で Grade 4の好中球減少症が DLT として発現した。本コホートの被験者の安全性に基づき，ポラツズマブ　ベドチン2.4 mg/kg 3週間隔投与がリツキシマブとの併用療法で許容される RP2D と考えられた。

CLL の用量漸増コホートでは単剤療法の1.8 mg/kg 3週間隔投与で2件の DLT が報告された（Grade 4の好中球減少症及び Grade 4の真菌感染症）。CLL におけるこの投与レジメンの MTD は治験実施計画書に従い，1.0 mg/kg 3週間隔投与と確定した。CLL の拡大コホートは登録開始されなかった。

本試験では全例で有害事象（Grade を問わない）が認められた。40例（42.1%）が少なくとも1件の重篤な有害事象を発現し，70例（73.7%）が少なくとも1件の Grade 3以上の有害事象を発現した。投与延期に至った有害事象は36例（37.9%）に，減量に至った有害事象は11例（11.6%）に，投与中止に至った有害事象は38例（40.0%）に，試験中止に至った有害事象は7例（7.4%）に発現した。

全体的に最も頻度が高く報告された Grade を問わない有害事象は好中球減少症（41.1%），下痢（37.9%），悪心，末梢性感覚ニューロパチー及び発熱（各33.7%），疲労（24.2%），貧

血及び咳嗽（各20.0%）であった。

10%以上の被験者で報告された Grade 3以上の有害事象は好中球減少症（35.8%）及び貧血（10.5%）であった。単剤投療法グループでは Grade 5（致死的）の事象は10例（10.5%）で報告された。10件の Grade 5の事象の内，4件は病勢の進行に関連しており，主治医はポラツズマブ　ベドチンに起因するものではないと評価した。残りの6件には腹水1件，肺炎1件，肺感染症3件及び敗血症1件と異なる臨床症状が含まれた。主治医の評価では腹水は病勢進行に伴うものであった。残りの事象は進行性の疾患を有するこれらの被験者の臨床経過に一致するものと考えられ，主治医は原疾患及び合併症に起因するものであると判断した。病勢進行が主な死因である1件の死亡が治験実施計画書で定義された有害事象報告期間外に発生した。そのため，Grade 5の有害事象としては報告されていない。

重篤な有害事象は40例（42.1%）で報告され，発熱性好中球減少症，発熱及び肺感染症（各4例，4.2%），下痢及び末梢性感覚ニューロパチー（各3例，3.2%），好中球減少症，病勢進行，肺炎，低ナトリウム血症及び末梢性運動ニューロパチー（各2例，2.1%）が2例以上に認められた重篤な有害事象として報告された。

合計38/95例（40.0%）で投与中止に至った有害事象が報告された。2例以上に報告された投与中止に至った有害事象には末梢性感覚ニューロパチー（14例，14.7%）及び末梢性運動ニューロパチー（3例，3.2%）が含まれた。PN イベントの最初の発現までの期間中央値が，21日間サイクルの8サイクルの治療が完了すると予想される時点と同等又はそれ以降であること及び投与中止が PN イベントの最初の発現までの期間中央値から1サイクル以内に起こることを考慮すると，治療を6～8サイクルに制限する我々の現在の推奨は，PN による投与中止に至った有害事象の発現割合及び Grade 2以上の PN の発現割合を減少させることが期待された。2例（2.1%）が有害事象である「病勢進行」のため治療中止に至った。

合計42例（44.2%）が試験期間中に Grade 1～4の好中球減少症関連の有害事象を発現し，その内訳は好中球減少症（41.1%），白血球減少症（8.4%），発熱性好中球減少症（4.2%），好中球数減少（3.2%）及び白血球数減少（1.1%）であった。これらの内の多く（38/42例，90.5%）が Grade 3以上の好中球減少症関連の有害事象であった。

治療に起因する PN はすべての用量で報告され，主に2.4 mg/kg で報告された。PN イベントの大部分は重症度が Grade 1～2であった。しかしながら，8/95例（8.4%）で Grade 3～4の PN が発現した。PN イベント（Grade を問わない）及び Grade 2以上の PN イベントの最初の発現までの期間の中央値はそれぞれ5.1カ月及び7.4カ月であり，どちらも21日間サイクルの8サイクルを完了すると予想される期間（～5.5カ月）とほぼ同等又はそれ以上に長かった。

b.　PD

PK 評価は，薬物動態パラメータと安全性及び／又は抗腫瘍活性との間の潜在的な相関関係の検討を可能とした。これらの相関関係が評価された場合は CSR とは別に報告する。

c.　PK

B 細胞リンパ腫及び CLL 患者の単剤療法用量漸増コホートでは，ポラツズマブ　ベドチンは acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE について，検討用量範囲内で用量比例性の PK を示した。

NHL の被験者では acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体は投与終了時に最大濃度に到達した。これら2つは血漿コンパートメントに限定された低値の定常状態における分布容積（V_{ss}）を示した。1.8及び2.4 mg/kg の投与量レベルでは，V_{ss} の平均値は acMMAE では89.0及び85.8 mL/kg，総抗 CD79b 抗体では126及び115 mL/kg であり，CL の平均値は acMMAE では38.2及び23.8 mL/day/kg，総抗 CD79b 抗体では33.5及び28.0 mL/day/kg であり，$t_{1/2}$の平均値は acMMAE では5.05及び5.20日，総抗 CD79b 抗体では6.59及び6.17日であった。acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体の PK 特性は比較的低い V_{ss}，長い $t_{1/2}$，低い CL に特徴づけられるようにほぼ同様であり，

ADC の MMAE 部分の体内動態は抗体部分によってもたらされることが示唆された。

サイクル3及びサイクル1の曝露の比較及びトラフ濃度に基づいて推定された累積係数から，ポラツズマブ　ベドチンの3週間隔投与レジメンで acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体のわずかな累積が観察された。サイクル5にはほぼ定常状態に達した。

NHL の被験者ではすべての用量レベルで遊離型 MMAE は ADC 投与後2.01～3.73日で最高濃度に到達し，acMMAE と比較してかなり低い曝露であった。1.8及び2.4 mg/kg の投与量レベルでは，遊離型 MMAE のサイクル1の最大濃度の平均値は6.82及び8.87 ng/mL，終末相半減期の平均値は3.95及び3.52日であった。遅れて現れる C_{max} 及び長い $t_{1/2}$ から，遊離型 MMAE の消失速度が ADC からの放出によって制限されることが示唆された。消失半減期に基づき，ポラツズマブ　ベドチンの3週間隔投与レジメンで遊離型 MMAE の明らかな累積はないことが予想され，このことはサイクル3及びサイクル1の曝露の比較及びトラフ濃度に基づいて推定された累積係数からも支持された。

acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE の PK は iNHL（FL）及び DLBCL の被験者で同様であった。

NHL の被験者において，リツキシマブの併用投与はポラツズマブ　ベドチンの PK に明らかな影響を与えなかった。

CLL の被験者では0.25～1.8 mg/kg の用量範囲において，acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体は CLL では標的介在性クリアランスが大きいためか，NHL の被験者と比較して早く消失した。遊離型 MMAE の PK は NHL の被験者及び CLL の被験者の間で明らかな差は認められなかった。CLL の被験者では3週間隔反復投与後にこれら3つの分析物について，ほとんど又はまったく累積がないことが予想された。

NHL の被験者に対して，ポラツズマブ　ベドチンと併用してリツキシマブ375 mg/m^2 を最初に点滴静脈内投与した後，投与終了時に最高血清中濃度に到達した。血清中濃度は21日間の投与間隔の間に減少し，終末相半減期の平均値は13日，中央値は11.4日であった。ヒストリカルデータとの比較では，ポラツズマブ　ベドチンとの併用投与はリツキシマブの PK に明らかな影響は与えなかった。

ADA 陽性となった被験者が少ない（5例）ことから，本試験では ADA と PK パラメータとの関係を確認できなかった。

d.　有効性（抗腫瘍活性）

再発又は難治性の B 細胞性血液悪性疾患患者に対してポラツズマブ　ベドチンの抗腫瘍活性に関する証拠が観察された。試験に登録された全95例の内，36.8%（35/95例）でポラツズマブベドチン投与後に OR が認められた。奏効割合は，CR が9.5%（9/95例，2.4 mg/kg 単剤療法7例，2.4 mg/kg 併用療法2例），PR が27.4%（26/95例）であった。OR が認められた患者の DOR 中央値は8.5カ月（95%CI：4.27～13.11カ月）であった。2.4 mg/kg 併用療法グループの ORR は77.8%（7/9例，CR2例，PR5例）であった。DOR 中央値は12.3カ月（95%CI：4.27カ月～推定不能）であった。2.4 mg/kg 単剤療法グループの ORR は51.1%（23/45例，CR7例，PR16例）であった。DOR 中央値は6.2カ月（95%CI：3.25～19.32カ月）であった。

全体で86.3%（82/95例）で PFS イベントが認められた。PFS 中央値は4.4カ月（95%CI：2.79～5.82カ月）であった。2.4 mg/kg 併用療法グループでは66.7%（6/9例）で PFS イベントが認められ，PFS 中央値は12.5カ月（95%CI：6.93～17.35カ月）であった。2.4 mg/kg 単剤療法グループでは84.4%（38/45例）で PFS イベントが認められ，PFS 中央値は5.7カ月（95%CI：2.99～7.92カ月）であった。1.8 mg/kg 単剤療法グループでは100%（11/11例）で PFS イベントが認められ，PFS 中央値は4.4カ月（95%CI：1.35～7.36カ月）であった。1.8 mg/kg 未満の用量の単剤療法グループでは90.0%（27/30例）で PFS イベントが認められ，PFS 中央値は2.4カ月（95%CI：1.38～2.79カ月）であった。

全体で67例が前回の全身療法に対して抵抗性であった。これら被験者の ORR は28.4%

（19/67例，CR3例，PR16例）であった。
CLL の被験者では最大1.8 mg/kg までの用量レベルで OR は認められなかった。
ポラツズマブ　ベドチンの抗腫瘍活性の予測因子および予後バイオマーカーとして作用する可能性がある生物学的マーカーの評価は進行中であり，該当する場合は CSR とは別に報告される。

15) 結論
ポラツズマブ　ベドチンは，再発又は難治性の NHL 患者に対して許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有している。これらの患者における単剤療法時及びリツキシマブとの併用時の RP2D は2.4 mg/kg であった。
B 細胞リンパ腫患者の単剤療法用量漸増コホートで，ポラツズマブ　ベドチンは NHL の被験者において acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE について0.1～2.4 mg/kg の用量範囲にわたって用量比例的な PK を示した。acMMAE，総抗 CD79b 抗体及び遊離型 MMAE の PK は iNHL（FL）及び DLBCL の被験者で同様であった。再発又は難治性の NHL 患者集団においてポラツズマブ　ベドチンの PK はリツキシマブの併用投与の影響は受けず，その逆も同様であった。acMMAE 及び総抗 CD79b 抗体のクリアランスは，NHL の被験者と比較して CLL の被験者で顕著に高かった。リツキシマブとの併用又は単剤でのポラツズマブ　ベドチンの治療に関連した ADA の発生率は低かった。
NHL の被験者では少なくとも1回のポラツズマブ　ベドチンの投与を受けた患者で OR が認められた（2.4 mg/kg 単剤療法及びリツキシマブとの併用療法）。OR は1.8 mg/kg の用量レベルでも観察され，1.8 mg/kg 未満の用量レベルでは極めて小さい抗腫瘍反応が認められた。CLL の被験者では OR は認められなかった。
本試験の結果は単剤療法時及びリツキシマブ併用時のポラツズマブ　ベドチンの安全性プロファイルが許容可能であることを示唆していた。しかしながら，明確な結論を出すには併用療法で治療された患者数が少ないため，更なる臨床評価が必要である。
本試験で示された全体的な結果は，NHL 患者を対象としたポラツズマブ　ベドチン単剤療法又はリツキシマブとの併用療法の臨床試験でさらに検討する必要がある。

16) 報告書作成日
20[redacted]年[redacted]月

2.7.6.1.5　JO40762試験

1) 試験の標題
再発又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象としたポラツズマブ　ベドチン（RO5541077）とリツキシマブ + ベンダムスチン併用療法の第 II 相臨床試験

2) フェーズ
第 II 相

3) 公表
なし

4) 治験依頼者／実施地域
中外製薬株式会社／国内20施設

5) 治験実施期間
最も早い同意取得日：2018年10月[redacted]日

最終症例の Primary Response Assessment 時点の評価実施日：2019年12月24日

6)　目的

a.　主要目的

本治験の主要な目的は以下のとおりである。

- 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者においてポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ及びベンダムスチンとの併用投与の有効性を，完全奏効割合（CRR）から評価する。

b.　副次的目的

本治験の副次的目的は以下のとおりである。

- 再発又は難治性の DLBCL 患者におけるポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ及びベンダムスチンとの併用投与の有効性を評価する。
- 再発又は難治性の DLBCL 患者におけるポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ及びベンダムスチンとの併用投与の安全性を評価する。
- ポラツズマブ　ベドチンの免疫原性及び抗薬物抗体（ADA）の影響を評価する。
- ポラツズマブ　ベドチンをリツキシマブ及びベンダムスチンと併用投与したときのポラツズマブ　ベドチン，リツキシマブ及びベンダムスチンの薬物動態を検討する。

c.　探索的目的

本治験の探索的目的は以下のとおりである。

- ポラツズマブ　ベドチンのバイオマーカーを評価する。

7)　治験方法

本治験は，再発又は難治性の DLBCL 患者を対象として，ベンダムスチンとリツキシマブの併用療法（BR 療法）とポラツズマブ　ベドチンを併用投与する第 II 相多施設共同単群非盲検試験であった。治療は3週間を1サイクルとし，合計6サイクルまで投与した。

本治験では Primary Response Assessment（PRA，治験薬最終投与後6～8週）時点での PET-CT による CRR から，ポラツズマブ　ベドチンと BR 療法の併用（Pola + BR 療法）の有効性を評価することを主要目的とした。予定被験者数は35例であり，登録された最初の6例の被験者については各被験者のサイクル1終了時に医学専門家による安全性レビューを実施し，日本人患者における Pola + BR 療法の初期安全性を確認した。

8)　被験者数

目標例数：35例，登録例数：35例，投与例数：35例

9)　対象患者

本人から治験参加の文書同意を得ており，同意取得時の年齢が20歳以上であり，組織学的に CD20陽性の DLBCL であることが確認されている少なくとも1回は治療を受けたことがあり，自家造血幹細胞移植の適応を有しない再発又は難治性の DLBCL 患者。

10)　被験薬，投与量，投与方法

a.　被験薬

i.　ポラツズマブ　ベドチン

ポラツズマブ　ベドチンは，サイクル1は Day 2，それ以降のサイクルは Day 1に1.8 mg/kg を6サイクルまで投与する。初回投与は90（±10）分かけて行い，投与後に90分間被験者の状態を確認する。その際，発熱，悪寒，低血圧，悪心，又は投与に伴うその他の症状など，

Infusion reaction（IRR）に該当する事象がないか確認する。
前回までの投与で忍容性が良好であれば，ポラツズマブ　ベドチンのそれ以降の投与は30（±10）分かけて行い，投与後に30分間被験者の状態を確認する。
各サイクルの用量決定には，スクリーニング期間（投与開始前28日～投与開始前日）に得られた被験者の体重を用いる。各サイクルの Day 1投与前96時間以内の体重において，スクリーニング期間に得られた体重から10%を超える変動が認められた場合は，変動後の体重を用いて用量を算出する。用量の再計算を行った場合は，変更時の体重を，以降の用量の再計算の要否判断に使用する。それ以降の用量も適宜再計算することとする。ポラツズマブ　ベドチンの投与はリツキシマブ投与後に行う。
IRR が認められた被験者では，ポラツズマブ　ベドチンの投与速度を下げる，又は投与中断を考慮すること。

ii.　ベンダムスチン
ベンダムスチン90 mg/m^{2}を各サイクルに2日間連続で（サイクル1の Day 2及び Day 3，それ以降はサイクル2～6の Day 1及び Day 2），最長6サイクル，60分かけて静脈内投与する。
各サイクルの用量決定には，スクリーニング期間（投与開始前28日～投与開始前日）に得られた被験者の体重を用いる。各サイクルの Day 1投与前96時間以内の体重において，スクリーニング期間に得られた体重から10%を超える変動が認められた場合は，変動後の体重を用いて用量を算出する。用量の再計算を行った場合は，変更時の体重を，以降の用量の再計算の要否判断に使用する。それ以降の用量も適宜再計算することとする。BMI 30 kg/m^{2}以上の被験者の場合，BSA の上限を設けず補正体重ではなく実体重を用いることを推奨する。BMI 30 kg/m^{2}以上の被験者における初回の用量の調整を医療機関の方針で実施することは可能とする。
ベンダムスチンの投与は，リツキシマブ及びポラツズマブ　ベドチンの投与後に行う。その他，投与，調製方法の詳細については，添付文書を参照の上，実施医療機関の運用で実施する。

b.　併用薬
i.　リツキシマブ
リツキシマブ375 mg/m^{2}をサイクル1～6の Day 1に投与する。リツキシマブの用量変更は体重変動による再計算以外は認めない。
各サイクルの用量決定には，スクリーニング期間（投与開始前28日～投与開始前日）に得られた被験者の体重を用いる。各サイクルの Day 1投与前96時間以内の体重において，スクリーニング期間に得られた体重から10%を超える変動が認められた場合は，変動後の体重を用いて用量を算出する。用量の再計算を行った場合は，変更時の体重を，以降の用量の再計算の要否判断に使用する。それ以降の用量も適宜再計算することとする。BMI 30 kg/m^{2}以上の被験者の場合，BSA の上限を設けず補正体重ではなく実体重を用いることを推奨する。BMI 30 kg/m^{2}以上の被験者における初回の用量の調整を医療機関の方針で実施することは可能とする。
リツキシマブ投与終了から次の治験薬投与開始までに少なくとも30分以上の間隔をあけること。また，腫瘍量が多い，末梢血中リンパ球数が高値など，IRR 発現のリスクが高い被験者においては，リツキシマブの投与を2日に分けて投与することも可能である。リツキシマブ投与中に有害事象の発現が認められた場合は，必要に応じてリツキシマブ投与を中断し，2日に分けて投与してもよい。リツキシマブを2日に分けて投与する場合であっても，いずれも適切な前投薬を行い，初回投与速度で投与すること。
初回投与終了後も必要に応じて薬剤を投与することができるように，静脈ライン又は中心静脈カテーテルは2時間以上確保しておく。2時間後に有害事象の発現が認められない場合は，静脈ラインを抜去又は中心静脈カテーテル接続を外してもよい。2回目以降の投与においては，静脈ライン又は中心静脈カテーテルは投与終了後1時間以上確保し，1時間後に有害事象の発現が認められない場合は，これらを抜去してよい。

c.　治験薬の投与スケジュール
治験薬の投与スケジュールの概要を図 2.7.6.1.5-1に示す。

図 2.7.6.1.5-1　治験薬の投与スケジュール（JO40762試験）



*一部検査項目はサイクル1Day1の前14日以内の検査結果を用いる

［5.3.5.2-3 図 9.4.1.1-1 を再掲］

11) 対照薬，投与量，投与方法

本治験では対照薬を用いなかった。

12) 治療期間

各被験者の治験期間は，同意取得日から最終観察日（投与完了時来院から約2年後又は後観察期間中の病勢進行による中止時検査実施日）まで，又は投与期間中の病勢進行による投与中止の場合は投与完了時検査日までとした。

13) 評価基準

a. 主要評価項目

- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた主治医評価による PRA 時点における PET-CT による CRR

b. 副次的評価項目

- 主治医が改変版 Lugano 治療効果判定規準に基づいて判定する PRA 時点の奏効割合（ORR），最良総合効果に基づいて判定する CRR 及び ORR，奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS），無イベント生存期間（EFS）
- 全生存期間（OS）
- 有害事象
- サイトカイン（IL-6）の推移
- ADA の形成と有効性，安全性，又は PK 評価項目との関係
- ポラツズマブ　ベドチン，リツキシマブ及びベンダムスチンの血清/血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}，T_{max} 等）

14) 統計的手法

a. 主要解析

i. 有効性

Lugano 治療効果判定規準（PET-CT による）を用いた，主治医評価による，PRA 時点の評価に基づき CR が得られた被験者の割合を CRR として推定し，Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間を算出する。CRR の95%信頼区間の下限が，GO29365試験における再発又は難治

性の DLBCL 患者に対する BR 療法の CRR である17.5%を上回ることができた場合に，臨床的に意義のある効果が示されたと判断する。

b. 副次的解析

i. 有効性

Lugano 治療効果判定規準（PET-CT 又は CT による）を用いた，主治医評価による，PRA 時点の評価に基づいた CRR 及び ORR，最良総合効果に基づいた CRR 及び ORR，DOR，PFS，EFS，OS について必要に応じて一覧にし，集計・要約する。

なお，PET-CT による PFS 及び EFS では，PET-CT の結果がない場合は CT の結果で補完する。

ii. 安全性

有害事象，臨床検査値及びバイタルサイン，サイトカインの推移について一覧表及び要約表を示す。必要に応じて経時的な推移をグラフ等で要約する。

なお，因果関係は「関連なし」，「関連あり」の2段階で判定し，ポラツズマブ　ベドチン，リツキシマブ，ベンダムスチンのいずれかの薬剤と「関連あり」（因果関係が欠測のものも含む）の事象を「副作用」として取り扱った。

iii. 薬物動態

ポラツズマブ　ベドチン（総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE），リツキシマブ及びベンダムスチン濃度の個別値及び平均値の経時的推移を表及びグラフにまとめる。可能な場合は，ポラツズマブ　ベドチン（総抗 CD79b 抗体，acMMAE 及び遊離型 MMAE）及びベンダムスチンの薬物動態の指標として，総曝露量（AUC），C_{max}，T_{max} 等を求める。これらの指標の算出値及び要約統計量（平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値等）を表にまとめる。ポラツズマブ　ベドチン及びリツキシマブ濃度の累積について評価する。

iv. 免疫原性

免疫原性解析は，治験薬投与前後に ADA 評価が1回以上行われた被験者を対象に，治験薬投与期間中及び追跡期間中における ADA 陽性例及び陰性例の数と割合を集計する。

15) 結果の要約

本治験では，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者において，Pola + BR 療法の有効性を，PRA 時点の CRR から評価した。また，Pola + BR 療法の安全性及び各薬剤の薬物動態も評価した。本総括報告書では2019年12月24日にデータカットオフしたデータに基づき，有効性，薬物動態，安全性の解析結果を記載した。

a. 有効性

- 主要評価項目である改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PRA 時点の CRR は 34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であった。CRR の 95%CI の下限値は事前に設定した閾値 CRR（17.5%）を上回った。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PRA 時点の ORR は 42.9%（95%CI：26.3～60.7%）であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による最良総合効果に基づく CRR は 42.9%（95%CI：26.3～60.7%），ORR は 71.4%（95%CI：53.7～85.4%）であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた CT による PRA 時点の CRR，ORR，最良総合効果に基づく CRR，ORR は改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による評価結果と同様であった。

- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による奏効例 25 例の DOR 中央値は 6.6 カ月（95%CI：3.9 カ月～推定不能），改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた CT による奏効例 26 例の DOR は中央値未達（95%CI：3.3 カ月～推定不能）であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PFS 中央値は 5.2 カ月（95%CI：3.6 カ月～推定不能），改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた CT による PFS 中央値は 5.2 カ月（95%CI：4.2 カ月～推定不能）であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による EFS 中央値は 5.1 カ月（95%CI：3.6～6.3 カ月），改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた CT による EFS 中央値は 5.1 カ月（95%CI：3.8～6.3 カ月）であった。
- データカットオフ時点で OS イベントが観察されたのは 12 例（34.3%）であり，OS は中央値未達（95%CI：8.4 カ月～推定不能）であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PRA 時点の CRR 及び ORR では，部分集団によっては全体集団と比較して 10%以上の差を認めたが，Cell of origin が GCB の部分集団及び分類不能の部分集団以外のすべての 5 例以上の部分集団の CRR は，全体集団の CRR の 95%CI の範囲に含まれていた。同様に ORR も多くの 5 例以上の部分集団の ORR は全体集団の ORR の 95%CI の範囲に含まれていたが，直近の前治療の DOR が 12 カ月超の部分集団，直近の治療に対して非難治性の部分集団及び難治性の部分集団，Cell of origin が GCB の部分集団及び分類不能の部分集団の ORR は全体集団の ORR の 95%CI の範囲外であった。
- 改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PFS 及び CT による PFS 中央値は 5 例以上の部分集団で，Cell of origin が GCB の部分集団以外は全体集団での中央値の 95%CI の範囲に含まれていた。OS は全体集団でもイベント数が過半数に満たず，部分集団解析結果の解釈は困難であった。

b.　薬物動態

- 初回投与時の総抗 CD79b 抗体の C_{max} の平均値が 29.4 μg/mL，T_{max} の中央値が 0.0889 日，AUC_{inf} の平均値が 256 μg•day/mL，$t_{1/2}$ の平均値が 9.58 日であった。
- 初回投与時の acMMAE の C_{max} の平均値が 533 ng/mL，T_{max} の中央値が 0.0889 日，AUC_{inf} の平均値が 2510 ng•day/mL，$t_{1/2}$ の平均値が 6.06 日であった。
- 初回投与時の遊離型 MMAE の C_{max} の平均値が 2.19 ng/mL，T_{max} の中央値が 5.87 日，AUC_{last} の平均値が 19.1 ng•day/mL であった。
- サイクル 4 のリツキシマブの平均トラフ値は 105 μg/mL であった。
- 初回投与時のベンダムスチンの C_{max} の平均値が 4.15 μg/mL，T_{max} の中央値が 1.13 時間，AUC_{inf} の平均値が 5.79 μg•h/mL，$t_{1/2}$ の平均値が 0.502 時間であった。

c.　安全性

- 有害事象の発現率は 100.0%（35/35 例）であった。発現率 20%以上の有害事象は貧血 45.7%，便秘 37.1%，悪心，好中球減少症及び発熱が各 34.3%，下痢，血小板減少症及び血小板数減少が各 25.7%，倦怠感，好中球数減少，食欲減退，白血球数減少が各 22.9%であった。
- 副作用の発現率は 94.3%（33/35 例）であった。発現率 20%以上の副作用は貧血 37.1%，悪心 31.4%，好中球減少症及び血小板減少症が各 25.7%，便秘，血小板数減少及び好中球数減少が各 22.9%，倦怠感及び食欲減退が各 20.0%であった。
- Grade 3 以上の有害事象の発現率は，88.6%（31/35 例）であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は貧血 37.1%，好中球減少症 31.4%，白血球数減少 22.9%，血小板減少症，血小板数減少及び好中球数減少が各 20.0%，発熱性好中球減少症 11.4%，リンパ球数減少 8.6%，急性腎障害，低カリウム血症及び疲労が各 5.7%であった。

- Grade 3 以上の副作用の発現率は 80.0%（28/35 例）であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の副作用は貧血 28.6%，好中球減少症 22.9%，好中球数減少 20.0%，血小板減少症及び血小板数減少が各 17.1%，白血球数減少 14.3%，リンパ球数減少 8.6%，低カリウム血症 5.7%であった。
- 治験期間中の死亡は 12 例認められた。12 例全例が病勢進行に伴う死亡であり，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 34.3%（12/35 例）に，重篤な副作用は 25.7%（9/35 例）に認められた。発現率 5%以上の重篤な有害事象は，急性腎障害及び発熱性好中球減少症が各 5.7%であり，すべて治験薬との因果関係は否定された。発現率 5%以上の重篤な副作用は認められなかった。また，T 細胞性リンパ増殖性疾患（治験責任医師報告事象名）が有害事象報告期間後に因果関係の否定できない重篤な有害事象として 1 例で報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は各 20.0%（7/35 例）に認められた。発現率 5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症 5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率 5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。
- いずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象及び副作用は，それぞれ 57.1%（20/35 例）及び 54.3%（19/35 例）に認められた。発現率 5%以上のいずれかの治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象は血小板数減少 11.4%，好中球数減少 8.6%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球減少症，食欲減退及び発疹が各 5.7%であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。この他に発現率 5%以上の治験薬の休薬又は用量の変更に至った副作用は認められなかった。
- 本治験で定義した特に注目すべき有害事象は 8 例に認められ，その内訳は Grade 3 以上の感染 6 例，Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー（感覚及び/又は運動）2 例であった。
- ベースライン時に ADA を測定した 35 例全例が ADA 陰性であった。治験薬投与後に ADA を測定した 34 例では，ADA 陽性となった被験者は認められなかった。

16) 結論

本治験では，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者において，Pola + BR 療法の有効性を PRA 時点の CRR から評価した。また，Pola + BR 療法の安全性及び各薬剤の薬物動態も評価した。主要評価項目である改変版 Lugano 治療効果判定規準を用いた PET-CT による PRA 時点の CRR は34.3%（95%CI：19.1～52.2%）であり，95%CI の下限値は GO29365試験における再発又は難治性の DLBCL 患者に対する BR 療法の PRA 時点の CRR に基づき設定された閾値 CRR（17.5%）を上回り，日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する Pola + BR 療法の臨床的有効性が示された。また，本治験で認められた Pola + BR 療法の有害事象は，これまでに GO29365試験で得られている安全性情報と差異はなく，新たな安全性シグナルは検出されなかった。

したがって，Pola + BR 療法は日本人の再発又は難治性の DLBCL 患者に対する新たな治療選択肢となると考えられた。

17) 報告書作成日

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2　付録

2.7.6.2.1　有害事象の集計表

本項では，本剤の安全性評価に用いた主な臨床試験（GO29365試験［第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パートの Arm C 及び Arm D，第 II 相新剤型コホート］及び JO40762試験）の因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の集計表を示す。

2.7.6.2.1.1　GO29365試験

表 2.7.6.2.1.1-1　有害事象の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
- Any adverse events -	- Any Grade -	6 (100.0%)	39 (100.0%)	38 (97.4%)	45 (100.0%)
	1	1 (16.7%)	-	5 (12.8%)	1 (2.2%)
	2	-	6 (15.4%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)
	3	3 (50.0%)	9 (23.1%)	8 (20.5%)	12 (26.7%)
	4	2 (33.3%)	15 (38.5%)	10 (25.6%)	17 (37.8%)
	5	-	9 (23.1%)	11 (28.2%)	9 (20.0%)
胃腸障害					
- Overall -	- Any Grade -	4 (66.7%)	32 (82.1%)	25 (64.1%)	36 (80.0%)
	1	2 (33.3%)	10 (25.6%)	4 (10.3%)	12 (26.7%)
	2	1 (16.7%)	13 (33.3%)	16 (41.0%)	14 (31.1%)
	3	1 (16.7%)	8 (20.5%)	4 (10.3%)	9 (20.0%)
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
悪心	- Any Grade -	3 (50.0%)	12 (30.8%)	16 (41.0%)	15 (33.3%)
	1	1 (16.7%)	9 (23.1%)	12 (30.8%)	10 (22.2%)
	2	2 (33.3%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)
下痢	- Any Grade -	2 (33.3%)	15 (38.5%)	11 (28.2%)	17 (37.8%)
	1	1 (16.7%)	7 (17.9%)	3 (7.7%)	8 (17.8%)
	2	-	7 (17.9%)	6 (15.4%)	7 (15.6%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
便秘	- Any Grade -	1 (16.7%)	7 (17.9%)	8 (20.5%)	8 (17.8%)
	1	1 (16.7%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)
	2	-	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
嘔吐	- Any Grade -	1 (16.7%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	8 (17.8%)
	1	-	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
腹痛	- Any Grade -	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	2	-	-	3 (7.7%)	-
	3	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
上腹部痛	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
口内炎	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	1	-	-	3 (7.7%)	-
	2	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
消化不良	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	1	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
出血性十二指腸潰瘍	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
吐血	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
腹部膨満	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24　Page 1 of 16

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
嚥下障害	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
アフタ性潰瘍	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	-	2 (5.1%)	-
イレウス	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃酸過多	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃腸出血	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃腸毒性	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃閉塞	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
急性膵炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼓腸	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
口唇乾燥	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
口内乾燥	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
歯痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
歯肉痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
舌粘膜剥脱	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
軟便	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
腹水	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	-	2 (5.1%)	-
腹部硬直	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
下腹部痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
血便排泄	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
小腸閉塞	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
膵炎	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
血液およびリンパ系障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	32 (82.1%)	25 (64.1%)	34 (75.6%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	13 (33.3%)	9 (23.1%)	13 (28.9%)
	4	1 (16.7%)	15 (38.5%)	13 (33.3%)	16 (35.6%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
好中球減少症	- Any Grade -	-	21 (53.8%)	15 (38.5%)	21 (46.7%)
	1	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	3	-	8 (20.5%)	5 (12.8%)	8 (17.8%)
	4	-	10 (25.6%)	8 (20.5%)	10 (22.2%)
血小板減少症	- Any Grade -	2 (33.3%)	19 (48.7%)	11 (28.2%)	21 (46.7%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	10 (25.6%)	2 (5.1%)	10 (22.2%)
	4	1 (16.7%)	6 (15.4%)	7 (17.9%)	7 (15.6%)
貧血	- Any Grade -	-	21 (53.8%)	10 (25.6%)	21 (46.7%)
	1	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	2	-	7 (17.9%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)
	3	-	11 (28.2%)	6 (15.4%)	11 (24.4%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
白血球減少症	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	4	-	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.2%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	1 (16.7%)	4 (10.3%)	5 (12.8%)	5 (11.1%)
	3	1 (16.7%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	4	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	4	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
汎血球減少症	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
リンパ節痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
血球減少症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
有熱性骨髄無形成	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態					
- Overall -	- Any Grade -	4 (66.7%)	27 (69.2%)	26 (66.7%)	31 (68.9%)
	1	1 (16.7%)	16 (41.0%)	10 (25.6%)	17 (37.8%)
	2	2 (33.3%)	9 (23.1%)	11 (28.2%)	11 (24.4%)
	3	1 (16.7%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	5	-	-	3 (7.7%)	-
疲労	- Any Grade -	4 (66.7%)	14 (35.9%)	14 (35.9%)	18 (40.0%)
	1	2 (33.3%)	9 (23.1%)	7 (17.9%)	11 (24.4%)
	2	1 (16.7%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)	5 (11.1%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
発熱	- Any Grade -	2 (33.3%)	13 (33.3%)	9 (23.1%)	15 (33.3%)
	1	1 (16.7%)	9 (23.1%)	6 (15.4%)	10 (22.2%)
	2	1 (16.7%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	4 (8.9%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
無力症	- Any Grade -	1 (16.7%)	4 (10.3%)	6 (15.4%)	5 (11.1%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	5 (12.8%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
悪寒	- Any Grade -	1 (16.7%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)
	1	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
浮腫	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	-	3 (7.7%)	-
末梢性浮腫	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
疼痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
歩行障害	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
胸部不快感	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
胸痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
早期満腹	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
多臓器機能不全症候群	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	5	-	-	2 (5.1%)	-
注射部位疼痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
非心臓性胸痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
不快感	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	1	-	-	2 (5.1%)	-
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
カテーテル留置部位疼痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
顔面浮腫	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
死亡	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
粘膜の炎症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
粘膜乾燥	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
末梢腫脹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
腋窩痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
感染症および寄生虫症					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	21 (53.8%)	20 (51.3%)	24 (53.3%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	9 (23.1%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)
	3	2 (33.3%)	3 (7.7%)	7 (17.9%)	5 (11.1%)
	4	-	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	5	-	4 (10.3%)	4 (10.3%)	4 (8.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
肺炎	- Any Grade -	2 (33.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	7 (15.6%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	-	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	5	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
上気道感染	- Any Grade -	2 (33.3%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
ヘルペスウイルス感染	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
尿路感染	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
敗血症	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
サイトメガロウイルス感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
上咽頭炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
肺感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
インフルエンザ	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
クロストリジウム性敗血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
サイトメガロウイルス性肺炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヒトアナプラズマ症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ブドウ球菌感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ライノウイルス感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
気管支炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
口腔ヘルペス	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	1	-	-	2 (5.1%)	-
喉頭炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
細菌性消化管感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
中咽頭カンジダ症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
脳トキソプラズマ症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
膿尿	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺炎球菌性肺炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
蜂巣炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
膀胱炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ウイルス性腸炎	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
カンジダ感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
医療機器関連感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
下気道感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
好中球減少性敗血症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	-	1 (2.6%)	-
処置後感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
丹毒	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
敗血症性ショック	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
肺真菌症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
代謝および栄養障害					
- Overall -	- Any Grade -	5 (83.3%)	18 (46.2%)	18 (46.2%)	23 (51.1%)
	1	2 (33.3%)	7 (17.9%)	9 (23.1%)	9 (20.0%)
	2	3 (50.0%)	7 (17.9%)	7 (17.9%)	10 (22.2%)
	3	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	4	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
食欲減退	- Any Grade -	2 (33.3%)	10 (25.6%)	8 (20.5%)	12 (26.7%)
	1	1 (16.7%)	6 (15.4%)	7 (17.9%)	7 (15.6%)
	2	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低カリウム血症	- Any Grade -	3 (50.0%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	2 (33.3%)	-	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	4	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
低アルブミン血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	2 (33.3%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	2 (33.3%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	1	2 (33.3%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
脱水	- Any Grade -	2 (33.3%)	2 (5.1%)	-	4 (8.9%)
	2	2 (33.3%)	2 (5.1%)	-	4 (8.9%)
低リン酸血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
栄養障害	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
高カルシウム血症	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	1	-	-	2 (5.1%)	-
高マグネシウム血症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
高リン酸塩血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
高血糖	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
高尿酸血症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
電解質失調	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
乳酸アシドーシス	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
葉酸欠乏	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
２型糖尿病	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
体液平衡失調	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
低血糖	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
神経系障害					
- Overall -	- Any Grade -	4 (66.7%)	20 (51.3%)	11 (28.2%)	24 (53.3%)
	1	2 (33.3%)	12 (30.8%)	5 (12.8%)	14 (31.1%)
	2	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)
	3	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	5	-	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.2%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	-	9 (23.1%)	1 (2.6%)	9 (20.0%)
	1	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	2	-	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
浮動性めまい	- Any Grade -	1 (16.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	6 (13.3%)
	1	1 (16.7%)	4 (10.3%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24 Page 7 of 16

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	-	6 (15.4%)	-	6 (13.3%)
	1	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
頭痛	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	1	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
感覚鈍麻	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
失神	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
味覚異常	- Any Grade -	2 (33.3%)	1 (2.6%)	-	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
錯感覚	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
顔面麻痺	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋緊張低下	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
振戦	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
睡眠の質低下	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
声帯麻痺	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
頭蓋内出血	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
味覚減退	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
嗅覚減退	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
下肢静止不能症候群	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
傾眠	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
振動覚低下	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
神経痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
脳血管発作	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
脳出血	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
白質脳症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	15 (38.5%)	16 (41.0%)	18 (40.0%)
	1	2 (33.3%)	6 (15.4%)	10 (25.6%)	8 (17.8%)
	2	-	6 (15.4%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	4	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	5	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
咳嗽	- Any Grade -	1 (16.7%)	6 (15.4%)	8 (20.5%)	7 (15.6%)
	1	-	3 (7.7%)	6 (15.4%)	3 (6.7%)
	2	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
胸水	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	-	2 (5.1%)	-
湿性咳嗽	- Any Grade -	2 (33.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	1	2 (33.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
呼吸困難	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
口腔咽頭痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
低酸素症	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
肺臓炎	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻漏	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
労作性呼吸困難	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
頻呼吸	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
しゃっくり	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
呼吸不全	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	4	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
上気道咳症候群	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺塞栓症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺水腫	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻出血	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻閉	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
副鼻腔分泌過多	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
喀血	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
上気道の炎症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
窒息	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
肺浸潤	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
発声障害	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
臨床検査					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	15 (38.5%)	13 (33.3%)	18 (40.0%)
	1	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)
	2	1 (16.7%)	5 (12.8%)	5 (12.8%)	6 (13.3%)
	3	1 (16.7%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	4 (8.9%)
	4	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
体重減少	- Any Grade -	2 (33.3%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)
	1	2 (33.3%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	4 (10.3%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
血小板数減少	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	-	3 (7.7%)	-
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	3	1 (16.7%)	-	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
サイトメガロウイルス検査陽性	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
血中カリウム減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	-	2 (5.1%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24　　Page 10 of 16

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
アミラーゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
クロストリジウム検査陽性	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
トランスアミナーゼ上昇	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ビタミンD減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヘモグロビン減少	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
モラクセラ検査陽性	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血圧上昇	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
血中マグネシウム減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中リン減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
カンジダ検査陽性	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
肝触知	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
血中アルブミン減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
血中カルシウム減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
血中ブドウ糖減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
国際標準比増加	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
酸素飽和度低下	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
心電図異常	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
単球数減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
尿中血陽性	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
便潜血	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
筋骨格系および結合組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	16 (41.0%)	11 (28.2%)	16 (35.6%)
	1	-	11 (28.2%)	8 (20.5%)	11 (24.4%)
	2	-	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
背部痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
筋骨格痛	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
関節痛	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
四肢痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋力低下	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋痙縮	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
筋肉痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
頚部痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ミオパチー	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋萎縮	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋骨格系胸痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
顎痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
筋骨格不快感	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
鼡径部痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
皮膚および皮下組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	12 (30.8%)	11 (28.2%)	14 (31.1%)
	1	1 (16.7%)	5 (12.8%)	3 (7.7%)	6 (13.3%)
	2	1 (16.7%)	6 (15.4%)	4 (10.3%)	7 (15.6%)
	3	-	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.2%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
そう痒症	- Any Grade -	1 (16.7%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)
	1	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
発疹	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	5 (12.8%)	3 (6.7%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	3	-	-	3 (7.7%)	-
寝汗	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
蕁麻疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
水疱	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24 Page 12 of 16

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
全身性剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
全身性皮疹	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
蝶形皮疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
日光黒子	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
薬疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
丘疹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
紅斑性皮疹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
脱毛症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
血管障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	7 (17.9%)	12 (30.8%)	9 (20.0%)
	1	2 (33.3%)	-	7 (17.9%)	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	5 (12.8%)	1 (2.2%)
	3	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低血圧	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	5 (12.8%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	2	-	-	3 (7.7%)	-
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
深部静脈血栓症	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	-	2 (5.1%)	-
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
高血圧	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
潮紅	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
血液分布異常性ショック	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
末梢静脈疾患	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
起立性低血圧	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
血腫	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
表在性静脈炎	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
腋窩静脈血栓症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
精神障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	8 (20.5%)	6 (15.4%)	9 (20.0%)
	1	1 (16.7%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	6 (13.3%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
不安	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	1	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
不眠症	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	-	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
うつ病	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	-	2 (5.1%)	-
錯乱状態	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
気分変化	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
無感情	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
抑うつ気分	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
心臓障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	3 (7.7%)	8 (20.5%)	5 (11.1%)
	1	2 (33.3%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	1 (2.6%)	5 (12.8%)	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	5	-	-	1 (2.6%)	-
頻脈	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
心房細動	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	4 (10.3%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	-	2 (5.1%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
上室性頻脈	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
心不全	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
心房粗動	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
第一度房室ブロック	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
洞性頻脈	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
頻脈性不整脈	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
傷害、中毒および処置合併症					
- Overall -	- Any Grade -	-	4 (10.3%)	7 (17.9%)	4 (8.9%)
	1	-	3 (7.7%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	2	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
注入に伴う反応	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
転倒	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
挫傷	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
四肢損傷	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	1	-	-	2 (5.1%)	-
損傷	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
輸血反応	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
眼挫傷	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
顔面骨骨折	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
歯牙破折	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
脊椎圧迫骨折	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
頭部損傷	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	-	1 (2.6%)	-
裂傷	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
腎および尿路障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
頻尿	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
急性腎障害	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
腎尿細管障害	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
腎不全	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
水腎症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
尿意切迫	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血尿	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
無尿	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
生殖系および乳房障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
女性化乳房	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
精巣腫脹	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
勃起不全	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
免疫系障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
アミロイドーシス	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
季節性アレルギー	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
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）					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	3	1 (16.7%)	-	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
前立腺癌	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
扁平上皮癌	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
喉頭蓋癌	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
乳頭様甲状腺癌	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
耳および迷路障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
耳痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
耳閉	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
耳鳴	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
眼障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
眼精疲労	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:24　　Page 16 of 16

［5.3.5.3-1 aet04_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-2　有害事象の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
- Any adverse events -	- Any Grade -	42 (100.0%)
	1	2 (4.8%)
	2	7 (16.7%)
	3	13 (31.0%)
	4	18 (42.9%)
	5	2 (4.8%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	32 (76.2%)
	1	16 (38.1%)
	2	7 (16.7%)
	3	8 (19.0%)
	4	1 (2.4%)
悪心	- Any Grade -	18 (42.9%)
	1	10 (23.8%)
	2	7 (16.7%)
	3	1 (2.4%)
下痢	- Any Grade -	14 (33.3%)
	1	11 (26.2%)
	3	3 (7.1%)
便秘	- Any Grade -	10 (23.8%)
	1	8 (19.0%)
	2	2 (4.8%)
嘔吐	- Any Grade -	10 (23.8%)
	1	6 (14.3%)
	2	1 (2.4%)
	3	3 (7.1%)
消化不良	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	2	2 (4.8%)
腹痛	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	2	2 (4.8%)
口腔内痛	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
上腹部痛	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
胃出血	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
胃閉塞	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
鼓腸	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
口腔内潰瘍形成	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
口内乾燥	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
歯肉痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
小腸炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
小腸閉塞	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
軟便	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
腹水	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
腹部膨満	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	29 (69.0%)
	1	15 (35.7%)
	2	12 (28.6%)
	3	2 (4.8%)
発熱	- Any Grade -	13 (31.0%)
	1	9 (21.4%)
	2	3 (7.1%)
	3	1 (2.4%)
疲労	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	6 (14.3%)
	2	1 (2.4%)
無力症	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	3 (7.1%)
	2	3 (7.1%)
倦怠感	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
全身健康状態悪化	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
末梢腫脹	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
疼痛	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
悪寒	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
限局性浮腫	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
粘膜の炎症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
歩行障害	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	27 (64.3%)
	1	9 (21.4%)
	2	6 (14.3%)
	3	5 (11.9%)
	4	7 (16.7%)
好中球数減少	- Any Grade -	8 (19.0%)
	2	1 (2.4%)
	3	2 (4.8%)
	4	5 (11.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
体重減少	- Any Grade -	8 (19.0%)
	1	4 (9.5%)
	2	4 (9.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	5 (11.9%)
	1	4 (9.5%)
	2	1 (2.4%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
血小板数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	4	2 (4.8%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	3 (7.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	3 (7.1%)
白血球数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	4	2 (4.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
心雑音	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
トロポニン増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
血中尿酸増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
血中尿素増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
血中葉酸減少	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
心音異常	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
体温上昇	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
体重増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25　　Page 3 of 10

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	26 (61.9%)
	1	13 (31.0%)
	2	5 (11.9%)
	3	6 (14.3%)
	4	2 (4.8%)
食欲減退	- Any Grade -	12 (28.6%)
	1	9 (21.4%)
	2	2 (4.8%)
	3	1 (2.4%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	3 (7.1%)
	2	4 (9.5%)
低カリウム血症	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
	3	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
脱水	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	3 (7.1%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
水分過負荷	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
低リン酸血症	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
高カルシウム血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
高血糖	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
高尿酸血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
葉酸欠乏	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	25 (59.5%)
	1	1 (2.4%)
	2	11 (26.2%)
	3	7 (16.7%)
	4	4 (9.5%)
	5	2 (4.8%)
尿路感染	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	1 (2.4%)
	2	4 (9.5%)
	3	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
敗血症	- Any Grade -	4 (9.5%)
	4	2 (4.8%)
	5	2 (4.8%)
上気道感染	- Any Grade -	3 (7.1%)
	2	3 (7.1%)
気管支炎	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
気道感染	- Any Grade -	2 (4.8%)
	3	2 (4.8%)
肺炎	- Any Grade -	2 (4.8%)
	3	2 (4.8%)
肺感染	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
カンジダ感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
サイトメガロウイルス性小腸炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
ジアルジア症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
ストーマ部感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
ライノウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
菌血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
骨髄炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
細菌感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
細菌性関節炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
食道カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
大腸菌性菌血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
軟部組織感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
鼻炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	25 (59.5%)
	1	5 (11.9%)
	2	3 (7.1%)
	3	7 (16.7%)
	4	10 (23.8%)
好中球減少症	- Any Grade -	14 (33.3%)
	1	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	4 (9.5%)
	4	7 (16.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
貧血	- Any Grade -	9 (21.4%)
	2	6 (14.3%)
	3	3 (7.1%)
血小板減少症	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	1 (2.4%)
	3	3 (7.1%)
	4	3 (7.1%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	7 (16.7%)
	3	4 (9.5%)
	4	3 (7.1%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	1 (2.4%)
	4	2 (4.8%)
白血球減少症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
汎血球減少症	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
リンパ節痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
好中球増加症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
白血球増加症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	19 (45.2%)
	1	8 (19.0%)
	2	8 (19.0%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	4 (9.5%)
	2	2 (4.8%)
	3	1 (2.4%)
頭痛	- Any Grade -	5 (11.9%)
	1	2 (4.8%)
	2	3 (7.1%)
浮動性めまい	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	3 (7.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
意識消失	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
意識変容状態	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
顔面麻痺	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
頚動脈狭窄	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
頚動脈閉塞	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
錯感覚	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
失語症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
頭部不快感	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
脳血管発作	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
味覚消失	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	12 (28.6%)
	1	10 (23.8%)
	2	2 (4.8%)
発疹	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	3 (7.1%)
	2	1 (2.4%)
そう痒症	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
寝汗	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
紅斑	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
全身性そう痒症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
点状出血	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	11 (26.2%)
	1	6 (14.3%)
	2	2 (4.8%)
	3	3 (7.1%)
背部痛	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
筋萎縮	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
筋痙縮	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
滑液包炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
関節痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
筋炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
筋肉痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
筋肉内血腫	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
筋力低下	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
骨痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
四肢痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	11 (26.2%)
	1	7 (16.7%)
	2	3 (7.1%)
	3	1 (2.4%)
咳嗽	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	5 (11.9%)
	2	2 (4.8%)
口腔咽頭痛	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
しゃっくり	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
咽頭の炎症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
過換気	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
気管支肺症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
呼吸困難	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
鼻出血	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
腎および尿路障害		
- Overall -	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	1 (2.4%)
	2	5 (11.9%)
	3	1 (2.4%)
血尿	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	2	2 (4.8%)
急性腎障害	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
混合性尿失禁	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
尿失禁	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
無尿	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
血管障害		
- Overall -	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	1 (2.4%)
	2	3 (7.1%)
	3	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
低血圧	- Any Grade -	5 (11.9%)
	1	1 (2.4%)
	2	2 (4.8%)
	3	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
骨盤静脈血栓症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
潮紅	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
眼障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	2 (4.8%)
	3	2 (4.8%)
眼の炎症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
視力障害	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
視力低下	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
白内障	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
流涙増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
心臓障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
頻脈	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
心房細動	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
洞性徐脈	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
肝毒性	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
胆汁うっ滞	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
サンバーン	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
精神障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
錯乱状態	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
不安	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
不眠症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
耳および迷路障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
聴力低下	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
生殖系および乳房障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
外陰腟痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:25 Page 10 of 10

［5.3.5.3-1 aet04_SP_GO29365_G を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-3　副作用の要約（GO29365試験，第 Ib 相パート，第 II 相ランダム化パート）

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
- Any adverse events -	- Any Grade -	5 (83.3%)	36 (92.3%)	33 (84.6%)	41 (91.1%)
	1	1 (16.7%)	-	7 (17.9%)	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	8 (20.5%)	5 (12.8%)	9 (20.0%)
	3	3 (50.0%)	12 (30.8%)	12 (30.8%)	15 (33.3%)
	4	-	13 (33.3%)	7 (17.9%)	13 (28.9%)
	5	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
血液およびリンパ系障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	30 (76.9%)	19 (48.7%)	31 (68.9%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	2	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	3	-	13 (33.3%)	10 (25.6%)	13 (28.9%)
	4	-	13 (33.3%)	6 (15.4%)	13 (28.9%)
好中球減少症	- Any Grade -	-	21 (53.8%)	11 (28.2%)	21 (46.7%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
	3	-	8 (20.5%)	6 (15.4%)	8 (17.8%)
	4	-	10 (25.6%)	4 (10.3%)	10 (22.2%)
血小板減少症	- Any Grade -	1 (16.7%)	16 (41.0%)	6 (15.4%)	17 (37.8%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	9 (23.1%)	3 (7.7%)	9 (20.0%)
	4	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
貧血	- Any Grade -	-	13 (33.3%)	3 (7.7%)	13 (28.9%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	5 (12.8%)	1 (2.6%)	5 (11.1%)
	3	-	6 (15.4%)	1 (2.6%)	6 (13.3%)
白血球減少症	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	4	-	3 (7.7%)	-	3 (6.7%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	3	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	4	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
汎血球減少症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血球減少症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
有熱性骨髄無形成	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
胃腸障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	24 (61.5%)	16 (41.0%)	26 (57.8%)
	1	1 (16.7%)	10 (25.6%)	6 (15.4%)	11 (24.4%)
	2	-	12 (30.8%)	10 (25.6%)	12 (26.7%)
	3	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
悪心	- Any Grade -	2 (33.3%)	9 (23.1%)	12 (30.8%)	11 (24.4%)
	1	1 (16.7%)	7 (17.9%)	9 (23.1%)	8 (17.8%)
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04r_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:27　　Page 1 of 8

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
下痢	- Any Grade -	1 (16.7%)	13 (33.3%)	4 (10.3%)	14 (31.1%)
	1	-	7 (17.9%)	1 (2.6%)	7 (15.6%)
	2	-	5 (12.8%)	3 (7.7%)	5 (11.1%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
嘔吐	- Any Grade -	-	6 (15.4%)	3 (7.7%)	6 (13.3%)
	1	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
便秘	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)
	1	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
口内炎	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
腹痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
消化不良	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
アフタ性潰瘍	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	-	2 (5.1%)	-
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胃腸毒性	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
上腹部痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
舌粘膜剥脱	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
軟便	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
腹部膨満	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
- Overall -	- Any Grade -	4 (66.7%)	22 (56.4%)	15 (38.5%)	26 (57.8%)
	1	1 (16.7%)	15 (38.5%)	9 (23.1%)	16 (35.6%)
	2	2 (33.3%)	6 (15.4%)	4 (10.3%)	8 (17.8%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
疲労	- Any Grade -	3 (50.0%)	9 (23.1%)	9 (23.1%)	12 (26.7%)
	1	1 (16.7%)	6 (15.4%)	5 (12.8%)	7 (15.6%)
	2	1 (16.7%)	3 (7.7%)	3 (7.7%)	4 (8.9%)
	3	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
発熱	- Any Grade -	1 (16.7%)	8 (20.5%)	4 (10.3%)	9 (20.0%)
	1	1 (16.7%)	6 (15.4%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
悪寒	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
無力症	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	5 (12.8%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	4 (10.3%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
歩行障害	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
末梢性浮腫	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	2 (5.1%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
胸部不快感	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
早期満腹	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
浮腫	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
疼痛	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
顔面浮腫	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
不快感	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
神経系障害					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	16 (41.0%)	4 (10.3%)	19 (42.2%)
	1	1 (16.7%)	10 (25.6%)	1 (2.6%)	11 (24.4%)
	2	1 (16.7%)	6 (15.4%)	2 (5.1%)	7 (15.6%)
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	5	-	-	1 (2.6%)	-
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	-	8 (20.5%)	1 (2.6%)	8 (17.8%)
	1	-	4 (10.3%)	-	4 (8.9%)
	2	-	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
浮動性めまい	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	1	-	4 (10.3%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	-	5 (11.1%)
	1	-	4 (10.3%)	-	4 (8.9%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
頭痛	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
味覚異常	- Any Grade -	2 (33.3%)	1 (2.6%)	-	3 (6.7%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
感覚鈍麻	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
錯感覚	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
失神	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
振戦	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
味覚減退	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
嗅覚減退	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
下肢静止不能症候群	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
白質脳症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
代謝および栄養障害					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	10 (25.6%)	6 (15.4%)	13 (28.9%)
	1	2 (33.3%)	5 (12.8%)	4 (10.3%)	7 (15.6%)
	2	1 (16.7%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
食欲減退	- Any Grade -	2 (33.3%)	7 (17.9%)	5 (12.8%)	9 (20.0%)
	1	1 (16.7%)	4 (10.3%)	4 (10.3%)	5 (11.1%)
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低カリウム血症	- Any Grade -	2 (33.3%)	-	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
脱水	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
高血糖	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
高尿酸血症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
感染症および寄生虫症					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	8 (20.5%)	9 (23.1%)	10 (22.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	2	1 (16.7%)	5 (12.8%)	2 (5.1%)	6 (13.3%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	4 (10.3%)	2 (4.4%)
	4	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
肺炎	- Any Grade -	1 (16.7%)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヘルペスウイルス感染	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
上気道感染	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
サイトメガロウイルス感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
クロストリジウム性敗血症	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
ヘルペス性髄膜脳炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ライノウイルス感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
帯状疱疹	- Any Grade -	-	-	2 (5.1%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
中咽頭カンジダ症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺感染	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ウイルス性腸炎	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
カンジダ感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
下気道感染	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
口腔ヘルペス	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
好中球減少性敗血症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	4	-	-	1 (2.6%)	-
敗血症性ショック	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	5	-	-	1 (2.6%)	-
皮膚および皮下組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	2 (33.3%)	7 (17.9%)	9 (23.1%)	9 (20.0%)
	1	1 (16.7%)	2 (5.1%)	4 (10.3%)	3 (6.7%)
	2	1 (16.7%)	4 (10.3%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	3	-	1 (2.6%)	3 (7.7%)	1 (2.2%)
発疹	- Any Grade -	1 (16.7%)	2 (5.1%)	3 (7.7%)	3 (6.7%)
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	-	3 (6.7%)
	3	-	-	3 (7.7%)	-
そう痒症	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
蕁麻疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
水疱	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
全身性皮疹	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
蝶形皮疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
薬疹	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
丘疹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
紅斑性皮疹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
寝汗	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
脱毛症	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
臨床検査					
- Overall -	- Any Grade -	3 (50.0%)	7 (17.9%)	6 (15.4%)	10 (22.2%)
	1	1 (16.7%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	2	1 (16.7%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	3	1 (16.7%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
体重減少	- Any Grade -	2 (33.3%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	4 (8.9%)
	1	2 (33.3%)	2 (5.1%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
血小板数減少	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	1 (2.6%)	3 (6.7%)
	2	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
白血球数減少	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	3 (7.7%)	2 (4.4%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	-	2 (5.1%)	-
	4	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	-	1 (2.6%)	-
	3	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (16.7%)	1 (2.6%)	-	2 (4.4%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	2	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
好中球数減少	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
ヘモグロビン減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
単球数減少	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	7 (17.9%)	3 (7.7%)	7 (15.6%)
	1	-	4 (10.3%)	1 (2.6%)	4 (8.9%)
	2	-	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
呼吸困難	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
咳嗽	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
胸水	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04r_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:27

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
湿性咳嗽	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺水腫	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	5	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
肺臓炎	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
鼻出血	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
労作性呼吸困難	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
窒息	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
発声障害	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	2	-	-	1 (2.6%)	-
筋骨格系および結合組織障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
	1	-	5 (12.8%)	2 (5.1%)	5 (11.1%)
筋痙縮	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	1 (2.6%)	2 (4.4%)
関節痛	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	1	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
ミオパチー	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
筋力低下	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
顎痛	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
血管障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	3 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (6.7%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
高血圧	- Any Grade -	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
	3	-	2 (5.1%)	-	2 (4.4%)
低血圧	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	-	1 (2.6%)	-
深部静脈血栓症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
潮紅	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
傷害、中毒および処置合併症					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
挫傷	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04r_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:27

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (Ph I) (N=6)	Pola+BR (Ph II) (N=39)	BR (Ph II) (N=39)	Pola+BR (Total) (N=45)
心臓障害					
- Overall -	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
心房細動	- Any Grade -	1 (16.7%)	-	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	1	1 (16.7%)	-	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
上室性頻脈	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
心房粗動	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	3	-	-	1 (2.6%)	-
第一度房室ブロック	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
洞性頻脈	- Any Grade -	-	-	1 (2.6%)	-
	1	-	-	1 (2.6%)	-
腎および尿路障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
急性腎障害	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	3	-	-	1 (2.6%)	-
生殖系および乳房障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
勃起不全	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
精神障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
不眠症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	1	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
免疫系障害					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	2	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
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）					
- Overall -	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
骨髄異形成症候群	- Any Grade -	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)
	4	-	1 (2.6%)	-	1 (2.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_AF/prod/output/aet04r_SP_GO29365.out
04FEB2020 18:27　　Page 8 of 8

［5.3.5.3-1 aet04r_SP_GO29365 を再掲］

表 2.7.6.2.1.1-4　副作用の要約（GO29365試験，第 II 相新剤型コホート）

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
- Any adverse events -	- Any Grade -	41 (97.6%)
	1	5 (11.9%)
	2	10 (23.8%)
	3	13 (31.0%)
	4	11 (26.2%)
	5	2 (4.8%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	23 (54.8%)
	1	14 (33.3%)
	2	5 (11.9%)
	3	4 (9.5%)
悪心	- Any Grade -	14 (33.3%)
	1	8 (19.0%)
	2	5 (11.9%)
	3	1 (2.4%)
下痢	- Any Grade -	9 (21.4%)
	1	8 (19.0%)
	3	1 (2.4%)
嘔吐	- Any Grade -	9 (21.4%)
	1	5 (11.9%)
	2	1 (2.4%)
	3	3 (7.1%)
便秘	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	5 (11.9%)
	2	1 (2.4%)
口腔内痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
口内乾燥	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
歯肉痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
消化不良	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
腹痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
腹部膨満	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	21 (50.0%)
	1	3 (7.1%)
	2	5 (11.9%)
	3	6 (14.3%)
	4	7 (16.7%)
好中球減少症	- Any Grade -	13 (31.0%)
	1	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	5 (11.9%)
	4	5 (11.9%)
貧血	- Any Grade -	9 (21.4%)
	2	6 (14.3%)
	3	3 (7.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04r_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:27

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
血小板減少症	- Any Grade -	5 (11.9%)
	1	1 (2.4%)
	3	2 (4.8%)
	4	2 (4.8%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	1 (2.4%)
	4	2 (4.8%)
白血球減少症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	3 (7.1%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
汎血球減少症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	18 (42.9%)
	1	11 (26.2%)
	2	5 (11.9%)
	3	2 (4.8%)
疲労	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	5 (11.9%)
	2	1 (2.4%)
発熱	- Any Grade -	5 (11.9%)
	1	4 (9.5%)
	3	1 (2.4%)
無力症	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
全身健康状態悪化	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
悪寒	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
倦怠感	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
粘膜の炎症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	18 (42.9%)
	1	5 (11.9%)
	2	4 (9.5%)
	3	4 (9.5%)
	4	5 (11.9%)
好中球数減少	- Any Grade -	6 (14.3%)
	2	1 (2.4%)
	3	2 (4.8%)
	4	3 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	3 (7.1%)
	2	1 (2.4%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
血小板数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
体重減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	2	3 (7.1%)
白血球数減少	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	4	2 (4.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	2 (4.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
トロポニン増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	16 (38.1%)
	1	10 (23.8%)
	2	2 (4.8%)
	3	3 (7.1%)
	4	1 (2.4%)
食欲減退	- Any Grade -	9 (21.4%)
	1	8 (19.0%)
	2	1 (2.4%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
腫瘍崩壊症候群	- Any Grade -	3 (7.1%)
	3	2 (4.8%)
	4	1 (2.4%)
脱水	- Any Grade -	2 (4.8%)
	3	2 (4.8%)
水分過負荷	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
低カリウム血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
低カルシウム血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
低リン酸血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	12 (28.6%)
	1	7 (16.7%)
	2	4 (9.5%)
	3	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04r_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:27

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	7 (16.7%)
	1	4 (9.5%)
	2	2 (4.8%)
	3	1 (2.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
頭痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
浮動性めまい	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
味覚消失	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	11 (26.2%)
	2	3 (7.1%)
	3	3 (7.1%)
	4	3 (7.1%)
	5	2 (4.8%)
敗血症	- Any Grade -	4 (9.5%)
	3	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
	5	2 (4.8%)
尿路感染	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
肺炎	- Any Grade -	2 (4.8%)
	3	2 (4.8%)
カンジダ感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
ライノウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
菌血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
骨髄炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
細菌感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
細菌性関節炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	4	1 (2.4%)
上気道感染	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
食道カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	6 (14.3%)
	1	4 (9.5%)
	2	2 (4.8%)
咳嗽	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	2 (4.8%)
	2	1 (2.4%)
しゃっくり	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
咽頭の炎症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
口腔咽頭痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (9.5%)
	1	3 (7.1%)
	2	1 (2.4%)
発疹	- Any Grade -	2 (4.8%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
紅斑	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
全身性そう痒症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (7.1%)
	1	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
滑液包炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
筋炎	- Any Grade -	1 (2.4%)
	3	1 (2.4%)
筋痙縮	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
四肢痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
腎および尿路障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
血尿	- Any Grade -	2 (4.8%)
	2	2 (4.8%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
肝毒性	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
注入に伴う反応	- Any Grade -	1 (2.4%)
	2	1 (2.4%)
生殖系および乳房障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
外陰腟痛	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: GO29365
Analysis: Safety-Evaluable Subjects

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=42)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.4%)
	1	1 (2.4%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/program/aet04r.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7898/GO29365/data_analysis/CTD_G/prod/output/aet04r_SP_GO29365_G.out
19FEB2020 16:27　　Page 6 of 6

［5.3.5.3-1 aet04r_SP_GO29365_G を再掲］

2.7.6.2.1.2　JO40762試験

表 2.7.6.2.1.2-1　有害事象の要約（JO40762試験）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
- Any adverse events -	- Any Grade -	35 (100.0%)
	1	1 (2.9%)
	2	3 (8.6%)
	3	10 (28.6%)
	4	21 (60.0%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	26 (74.3%)
	1	16 (45.7%)
	2	10 (28.6%)
便秘	- Any Grade -	13 (37.1%)
	1	10 (28.6%)
	2	3 (8.6%)
悪心	- Any Grade -	12 (34.3%)
	1	7 (20.0%)
	2	5 (14.3%)
下痢	- Any Grade -	9 (25.7%)
	1	6 (17.1%)
	2	3 (8.6%)
嘔吐	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	4 (11.4%)
	2	1 (2.9%)
口内炎	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
胃腸出血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血便排泄	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
口内乾燥	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
痔核	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
食道炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
腹部不快感	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
裂肛	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	26 (74.3%)
	1	1 (2.9%)
	3	14 (40.0%)
	4	11 (31.4%)
貧血	- Any Grade -	16 (45.7%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	13 (37.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_se.out
11FEB2020 16:56

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
好中球減少症	- Any Grade -	12 (34.3%)
	2	1 (2.9%)
	3	2 (5.7%)
	4	9 (25.7%)
血小板減少症	- Any Grade -	9 (25.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	4 (11.4%)
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	4 (11.4%)
	3	4 (11.4%)
白血球減少症	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低グロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
脾腫	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	23 (65.7%)
	1	15 (42.9%)
	2	6 (17.1%)
	3	2 (5.7%)
発熱	- Any Grade -	12 (34.3%)
	1	9 (25.7%)
	2	3 (8.6%)
倦怠感	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	8 (22.9%)
浮腫	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
疲労	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	1 (2.9%)
	3	2 (5.7%)
医療機器使用部位皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
注射部位反応	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	19 (54.3%)
	1	6 (17.1%)
	2	11 (31.4%)
	3	2 (5.7%)
発疹	- Any Grade -	5 (14.3%)
	2	4 (11.4%)
	3	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
皮膚乾燥	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
湿疹	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
蕁麻疹	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
そう痒症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
接触皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
全身性剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
多形紅斑	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
脱毛症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	19 (54.3%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
	3	5 (14.3%)
	4	11 (31.4%)
血小板数減少	- Any Grade -	9 (25.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	4 (11.4%)
好中球数減少	- Any Grade -	8 (22.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	4 (11.4%)
白血球数減少	- Any Grade -	8 (22.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	5 (14.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (8.6%)
	4	3 (8.6%)
体重減少	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
アミラーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
免疫グロブリン減少	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	18 (51.4%)
	1	4 (11.4%)
	2	9 (25.7%)
	3	5 (14.3%)
食欲減退	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	4 (11.4%)
	2	3 (8.6%)
	3	1 (2.9%)
低カリウム血症	- Any Grade -	6 (17.1%)
	2	4 (11.4%)
	3	2 (5.7%)
高血糖	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
高カリウム血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
高尿酸血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低リン酸血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
糖尿病	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	14 (40.0%)
	1	2 (5.7%)
	2	6 (17.1%)
	3	4 (11.4%)
	4	2 (5.7%)
ウイルス感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_se.out
11FEB2020 16:56

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
クレブシエラ菌性肺炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
コリネバクテリウム感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
胃腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
医療機器関連感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
陰茎感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
口腔カンジダ症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
上咽頭炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
創傷感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
虫垂炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
腸球菌性菌血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
尿路感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
敗血症性ショック	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
肺感染	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
膀胱炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	12 (34.3%)
	1	8 (22.9%)
	2	3 (8.6%)
	3	1 (2.9%)
咽頭の炎症	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
咳嗽	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	3 (8.6%)
しゃっくり	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_se.out
11FEB2020 16:56

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
低酸素症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
肺塞栓症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
鼻出血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
鼻漏	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
喀血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	6 (17.1%)
	2	2 (5.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
味覚異常	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
ヘルペス後神経痛	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
傾眠	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
精神障害		
- Overall -	- Any Grade -	6 (17.1%)
	1	5 (14.3%)
	2	1 (2.9%)
不眠症	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	5 (14.3%)
不安	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	5 (14.3%)
背部痛	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	4 (11.4%)
筋痙縮	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
四肢痛	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
	3	1 (2.9%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
サイトカイン放出症候群	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
薬物過敏症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血管障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血管炎	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
ほてり	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
大動脈瘤	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
	3	2 (5.7%)
肝機能異常	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
薬物性肝障害	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
脊椎圧迫骨折	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
創合併症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
腎および尿路障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
急性腎障害	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
腎静脈血栓症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
耳および迷路障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
回転性めまい	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_se.out
11FEB2020 16:56 Page 7 of 7

［5.3.5.2-3 aet04_se を再掲］

表 2.7.6.2.1.2-2　副作用の要約（JO40762試験）

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
- Any adverse events -	- Any Grade -	33 (94.3%)
	1	2 (5.7%)
	2	3 (8.6%)
	3	11 (31.4%)
	4	17 (48.6%)
胃腸障害		
- Overall -	- Any Grade -	22 (62.9%)
	1	14 (40.0%)
	2	8 (22.9%)
悪心	- Any Grade -	11 (31.4%)
	1	6 (17.1%)
	2	5 (14.3%)
便秘	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	7 (20.0%)
	2	1 (2.9%)
下痢	- Any Grade -	5 (14.3%)
	1	4 (11.4%)
	2	1 (2.9%)
嘔吐	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	4 (11.4%)
口内炎	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
口内乾燥	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
腸炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
腹部不快感	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	- Any Grade -	21 (60.0%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	11 (31.4%)
	4	8 (22.9%)
貧血	- Any Grade -	13 (37.1%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	10 (28.6%)
血小板減少症	- Any Grade -	9 (25.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
	3	3 (8.6%)
	4	3 (8.6%)
好中球減少症	- Any Grade -	9 (25.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	2 (5.7%)
	4	6 (17.1%)
リンパ球減少症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低グロブリン血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_rel_se.out
11FEB2020 16:57

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
白血球減少症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
脾腫	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Grade -	18 (51.4%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
	3	6 (17.1%)
	4	9 (25.7%)
血小板数減少	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	3 (8.6%)
好中球数減少	- Any Grade -	8 (22.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	4 (11.4%)
白血球数減少	- Any Grade -	5 (14.3%)
	3	3 (8.6%)
	4	2 (5.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	1 (2.9%)
	2	2 (5.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	3 (8.6%)
	3	1 (2.9%)
	4	2 (5.7%)
アミラーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
リパーゼ増加	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
体重減少	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
免疫グロブリン減少	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_rel_se.out
11FEB2020 16:57

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	- Any Grade -	16 (45.7%)
	1	14 (40.0%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
倦怠感	- Any Grade -	7 (20.0%)
	1	7 (20.0%)
発熱	- Any Grade -	6 (17.1%)
	1	6 (17.1%)
疲労	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
注射部位反応	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	14 (40.0%)
	1	5 (14.3%)
	2	8 (22.9%)
	3	1 (2.9%)
発疹	- Any Grade -	5 (14.3%)
	2	4 (11.4%)
	3	1 (2.9%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
蕁麻疹	- Any Grade -	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
全身性剥脱性皮膚炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
脱毛症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
代謝および栄養障害		
- Overall -	- Any Grade -	9 (25.7%)
	1	5 (14.3%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
食欲減退	- Any Grade -	7 (20.0%)
	1	5 (14.3%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低カリウム血症	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
高カリウム血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_rel_se.out
11FEB2020 16:57

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
神経系障害		
- Overall -	- Any Grade -	8 (22.9%)
	1	6 (17.1%)
	2	2 (5.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	2 (5.7%)
	2	2 (5.7%)
味覚異常	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	2 (5.7%)
ヘルペス後神経痛	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
末梢性運動ニューロパチー	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Grade -	7 (20.0%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
	3	3 (8.6%)
	4	2 (5.7%)
クレブシエラ菌性肺炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
クレブシエラ性敗血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
サイトメガロウイルス血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
サルモネラ性菌血症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
上咽頭炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
帯状疱疹	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
虫垂炎	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
敗血症性ショック	- Any Grade -	1 (2.9%)
	4	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
咽頭の炎症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
咳嗽	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
低酸素症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
鼻出血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
喀血	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_rel_se.out
11FEB2020 16:57

Adverse Events Related to Study Drug by Highest NCI CTCAE Grade
Protocol: JO40762
Analysis: Safety Population

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Pola+BR (N=35)
免疫系障害		
- Overall -	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
低γグロブリン血症	- Any Grade -	4 (11.4%)
	1	3 (8.6%)
	2	1 (2.9%)
薬物過敏症	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
血管障害		
- Overall -	- Any Grade -	3 (8.6%)
	1	2 (5.7%)
	2	1 (2.9%)
血管炎	- Any Grade -	2 (5.7%)
	1	1 (2.9%)
	2	1 (2.9%)
ほてり	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
肝胆道系障害		
- Overall -	- Any Grade -	2 (5.7%)
	3	2 (5.7%)
肝機能異常	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
薬物性肝障害	- Any Grade -	1 (2.9%)
	3	1 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
四肢痛	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
耳および迷路障害		
- Overall -	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)
回転性めまい	- Any Grade -	1 (2.9%)
	1	1 (2.9%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/program/aet04.sas
Output: root/clinical_studies/RO5541077/CDPT7596/JO40762/data_analysis/CSR/prod/output/aet04_rel_se.out
11FEB2020 16:57　　Page 5 of 5

［5.3.5.2-3 aet04_rel_se を再掲］

2.7.6.2.2　　個別症例の詳細

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の個別症例の詳細は各試験の総括報告書に記載した。GO29365試験の死亡例及び重篤な有害事象の叙述は5.3.5.1-1 1. NARRATIVES 及び5.3.5.1-2 1. NARRATIVES に，JO40762試験の死亡例及び重篤な有害事象の叙述はそれぞれ5.3.5.2-3 15.5 被験者の叙述に記載した。