表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	85	85	85	32	32	32
全体	85 (100.0)	40 (47.1)	10 (11.8)	32 (100.0)	20 (62.5)	5 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (75.3)	7 (8.2)	1 (1.2)	29 (90.6)	5 (15.6)	
疲労	38 (44.7)	4 (4.7)		20 (62.5)	4 (12.5)	
無力症	15 (17.6)	1 (1.2)		7 (21.9)	1 (3.1)	
発熱	13 (15.3)			7 (21.9)		
末梢性浮腫	12 (14.1)	1 (1.2)		2 (6.3)		
疼痛	11 (12.9)	3 (3.5)		1 (3.1)		
胸痛	9 (10.6)			1 (3.1)		
粘膜の炎症	2 (2.4)			5 (15.6)		
倦怠感	3 (3.5)			1 (3.1)		
悪寒	1 (1.2)			2 (6.3)		
限局性浮腫	2 (2.4)	1 (1.2)		1 (3.1)		
非心臓性胸痛	1 (1.2)			2 (6.3)		
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.2)			1 (3.1)		
胸部不快感	1 (1.2)			1 (3.1)		
歩行障害	2 (2.4)					
インフルエンザ様疾患	1 (1.2)			1 (3.1)		
局所腫脹	1 (1.2)			1 (3.1)		
顔面浮腫	1 (1.2)					
腫瘤	1 (1.2)					
粘膜潰瘍	1 (1.2)					
小結節	1 (1.2)					
浮腫				1 (3.1)		
活動状態低下	1 (1.2)		1 (1.2)			
胃腸障害	51 (60.0)	5 (5.9)		25 (78.1)	5 (15.6)	
悪心	18 (21.2)	1 (1.2)		16 (50.0)	1 (3.1)	
便秘	20 (23.5)			8 (25.0)		
嘔吐	12 (14.1)	1 (1.2)		10 (31.3)		
下痢	15 (17.6)	1 (1.2)		6 (18.8)	2 (6.3)	
腹痛	10 (11.8)	1 (1.2)		5 (15.6)	1 (3.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口内乾燥	5 (5.9)			3 (9.4)		
腹部膨満	4 (4.7)					
上腹部痛	4 (4.7)					
消化不良	3 (3.5)			1 (3.1)		
胃食道逆流性疾患	1 (1.2)			2 (6.3)		
口内炎	3 (3.5)					
下腹部痛	1 (1.2)					
腹部症状	1 (1.2)					
齲歯	1 (1.2)					
嚥下障害	1 (1.2)	1 (1.2)				
心窩部不快感				1 (3.1)		
放屁	1 (1.2)					
胃腸障害	1 (1.2)					
胃腸出血	1 (1.2)	1 (1.2)				
消化器痛	1 (1.2)					
吐血				1 (3.1)	1 (3.1)	
血便排泄	1 (1.2)					
大腸潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)				
嚥下痛	1 (1.2)					
食道狭窄	1 (1.2)					
歯の障害	1 (1.2)					
歯痛	1 (1.2)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (58.8)	17 (20.0)		24 (75.0)	7 (21.9)	
呼吸困難	27 (31.8)	6 (7.1)		17 (53.1)	4 (12.5)	
咳嗽	24 (28.2)	1 (1.2)		13 (40.6)	1 (3.1)	
喀血	7 (8.2)	1 (1.2)		2 (6.3)		
慢性閉塞性肺疾患	3 (3.5)	1 (1.2)		3 (9.4)	3 (9.4)	
肺臓炎	6 (7.1)	4 (4.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸水	4 (4.7)	1 (1.2)		1 (3.1)	1 (3.1)	
口腔咽頭痛	3 (3.5)			1 (3.1)		
喘鳴	2 (2.4)			2 (6.3)		
発声障害	2 (2.4)			1 (3.1)		
労作性呼吸困難	3 (3.5)					
低酸素症	3 (3.5)	1 (1.2)				
鼻閉	3 (3.5)					
湿性咳嗽	2 (2.4)			1 (3.1)		
肺塞栓症	2 (2.4)	2 (2.4)		1 (3.1)		
喉頭出血	2 (2.4)					
肺出血	2 (2.4)	2 (2.4)				
アレルギー性鼻炎	1 (1.2)			1 (3.1)		
変色痰	1 (1.2)			1 (3.1)		
頻呼吸	1 (1.2)			1 (3.1)	1 (3.1)	
急性呼吸不全	1 (1.2)	1 (1.2)				
誤嚥	1 (1.2)	1 (1.2)				
喘息	1 (1.2)					
無気肺	1 (1.2)					
気管支痙攣	1 (1.2)	1 (1.2)				
しゃっくり	1 (1.2)					
肺浸潤	1 (1.2)					
副鼻腔分泌過多	1 (1.2)					
気道うっ血	1 (1.2)					
鼻漏				1 (3.1)		
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2)	1 (1.2)				
上気道咳症候群	1 (1.2)					
代謝および栄養障害	43 (50.6)	8 (9.4)		18 (56.3)	6 (18.8)	
食欲減退	28 (32.9)	3 (3.5)		13 (40.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高カルシウム血症	8 (9.4)	2 (2.4)		4 (12.5)	2 (6.3)	
低マグネシウム血症	7 (8.2)			2 (6.3)		
脱水	4 (4.7)	1 (1.2)		4 (12.5)	2 (6.3)	
低ナトリウム血症	4 (4.7)	3 (3.5)		4 (12.5)	3 (9.4)	
高血糖	5 (5.9)			2 (6.3)	1 (3.1)	
低リン酸血症	4 (4.7)	2 (2.4)		2 (6.3)	1 (3.1)	
低カリウム血症	3 (3.5)			2 (6.3)	1 (3.1)	
低アルブミン血症	2 (2.4)			2 (6.3)		
高カリウム血症	2 (2.4)					
高マグネシウム血症	2 (2.4)					
高コレステロール血症	1 (1.2)					
高ナトリウム血症	1 (1.2)					
高リン酸塩血症	1 (1.2)					
低カルシウム血症	1 (1.2)					
筋骨格系および結合組織障害	43 (50.6)	5 (5.9)		14 (43.8)	2 (6.3)	
関節痛	9 (10.6)			4 (12.5)		
背部痛	9 (10.6)	2 (2.4)		2 (6.3)		
筋肉痛	9 (10.6)	1 (1.2)		2 (6.3)		
筋骨格系胸痛	6 (7.1)			3 (9.4)	2 (6.3)	
筋骨格痛	8 (9.4)	2 (2.4)				
四肢痛	6 (7.1)			2 (6.3)		
筋痙縮	4 (4.7)			1 (3.1)		
筋力低下	3 (3.5)			2 (6.3)		
骨痛	3 (3.5)					
側腹部痛	1 (1.2)			1 (3.1)		
変形性関節症	2 (2.4)					
関節炎	1 (1.2)					
関節滲出液	1 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
運動性低下				1 (3.1)		
頚部痛	1 (1.2)					
病的骨折	1 (1.2)	1 (1.2)				
リウマチ性多発筋痛	1 (1.2)					
脊椎痛	1 (1.2)					
皮膚および皮下組織障害	29 (34.1)	2 (2.4)		11 (34.4)		
発疹	10 (11.8)	1 (1.2)		4 (12.5)		
そう痒症	11 (12.9)	1 (1.2)		2 (6.3)		
皮膚乾燥	4 (4.7)					
寝汗	1 (1.2)			1 (3.1)		
斑状丘疹状皮疹	2 (2.4)					
日光性角化症	1 (1.2)					
皮膚炎	1 (1.2)					
ざ瘡様皮膚炎				1 (3.1)		
斑状出血	1 (1.2)					
紅斑				1 (3.1)		
毛髪成長異常	1 (1.2)					
網状皮斑				1 (3.1)		
爪線状隆起				1 (3.1)		
爪破損	1 (1.2)					
爪甲離床症	1 (1.2)					
皮膚疼痛				1 (3.1)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.2)					
紅斑性皮疹	1 (1.2)					
痂皮	1 (1.2)					
皮膚色素過剰				1 (3.1)		
皮膚潰瘍	1 (1.2)					
感染症および寄生虫症	25 (29.4)	6 (7.1)	2 (2.4)	12 (37.5)	3 (9.4)	1 (3.1)

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺炎	6 (7.1)	4 (4.7)	2 (2.4)	4 (12.5)	2 (6.3)	
気管支炎	7 (8.2)	1 (1.2)		2 (6.3)		
副鼻腔炎	2 (2.4)			3 (9.4)		
肺感染	3 (3.5)			1 (3.1)		
上気道感染	3 (3.5)			1 (3.1)		
鼻炎	3 (3.5)					
蜂巣炎	1 (1.2)	1 (1.2)		1 (3.1)		
帯状疱疹	1 (1.2)			1 (3.1)	1 (3.1)	
感染	2 (2.4)					
口腔真菌感染	1 (1.2)			1 (3.1)		
皮膚感染	1 (1.2)			1 (3.1)		
股部白癬	2 (2.4)					
カンジダ感染	1 (1.2)					
憩室炎	1 (1.2)	1 (1.2)				
鼻咽頭炎	1 (1.2)					
咽頭炎	1 (1.2)					
肺敗血症	1 (1.2)	1 (1.2)				
敗血症性ショック				1 (3.1)		1 (3.1)
ウイルス重複感染	1 (1.2)					
ウイルス性上気道感染	1 (1.2)					
創傷感染	1 (1.2)	1 (1.2)				
臨床検査	27 (31.8)	2 (2.4)		9 (28.1)	2 (6.3)	
体重減少	12 (14.1)			3 (9.4)	1 (3.1)	
血中クレアチニン増加	8 (9.4)			2 (6.3)		
リンパ球数減少	2 (2.4)			1 (3.1)	1 (3.1)	
血中アルカリホスファターゼ増加				2 (6.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.4)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2)			1 (3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ヘモグロビン減少	1 (1.2)			1 (3.1)		
血小板数減少	2 (2.4)					
体重増加	2 (2.4)					
白血球数減少	2 (2.4)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (3.1)		
血中ビリルビン増加	1 (1.2)	1 (1.2)				
血中リン増加	1 (1.2)					
血中カリウム減少				1 (3.1)		
血圧上昇	1 (1.2)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少				1 (3.1)		
血中尿素増加	1 (1.2)					
C－反応性蛋白増加	1 (1.2)	1 (1.2)				
国際標準比増加	1 (1.2)					
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2)					
トロポニンI増加	1 (1.2)					
神経系障害	17 (20.0)	6 (7.1)		16 (50.0)	2 (6.3)	
頭痛	4 (4.7)	1 (1.2)		7 (21.9)	1 (3.1)	
浮動性めまい	5 (5.9)			5 (15.6)		
末梢性ニューロパチー	3 (3.5)	1 (1.2)		4 (12.5)		
味覚異常	1 (1.2)			3 (9.4)		
灼熱感				2 (6.3)		
記憶障害	1 (1.2)	1 (1.2)		1 (3.1)		
運動機能障害	2 (2.4)	1 (1.2)				
錯感覚	2 (2.4)					
無嗅覚	1 (1.2)	1 (1.2)				
認知障害	1 (1.2)					
痙攣				1 (3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
味覚減退	1 (1.2)					
嗜眠	1 (1.2)					
末梢神経不全麻痺				1 (3.1)		
多発ニューロパチー				1 (3.1)	1 (3.1)	
ヘルペス後神経痛	1 (1.2)					
失神寸前の状態	1 (1.2)					
失神	1 (1.2)	1 (1.2)				
第７脳神経麻痺	1 (1.2)					
血液およびリンパ系障害	14 (16.5)	2 (2.4)		10 (31.3)	4 (12.5)	
貧血	10 (11.8)			10 (31.3)	3 (9.4)	
リンパ球減少症	2 (2.4)	1 (1.2)		1 (3.1)	1 (3.1)	
好中球減少症	2 (2.4)					
血小板減少症	2 (2.4)					
好酸球増加症	1 (1.2)					
白血球増加症	1 (1.2)	1 (1.2)				
リンパ節症	1 (1.2)					
血管障害	12 (14.1)	3 (3.5)	1 (1.2)	10 (31.3)	3 (9.4)	1 (3.1)
高血圧	5 (5.9)			3 (9.4)	1 (3.1)	
低血圧	5 (5.9)	1 (1.2)		3 (9.4)		
深部静脈血栓症	2 (2.4)	1 (1.2)		1 (3.1)		
上大静脈症候群	1 (1.2)		1 (1.2)	2 (6.3)	1 (3.1)	
潮紅	2 (2.4)					
大動脈瘤破裂				1 (3.1)		1 (3.1)
腋窩静脈血栓症				1 (3.1)		
塞栓症	1 (1.2)	1 (1.2)				
出血	1 (1.2)					
ほてり				1 (3.1)		
リンパ浮腫				1 (3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
起立性低血圧	1 (1.2)					
血管炎				1 (3.1)	1 (3.1)	
心臓障害	11 (12.9)	2 (2.4)		6 (18.8)	1 (3.1)	1 (3.1)
洞性頻脈	3 (3.5)			1 (3.1)		
上室性頻脈	2 (2.4)	1 (1.2)		1 (3.1)		
心房細動	1 (1.2)			1 (3.1)	1 (3.1)	
動悸				2 (6.3)		
頻脈	2 (2.4)					
急性心筋梗塞	1 (1.2)					
徐脈	1 (1.2)					
心肺停止				1 (3.1)		1 (3.1)
左室機能不全	1 (1.2)					
心嚢液貯留	1 (1.2)					
心室性頻脈	1 (1.2)	1 (1.2)				
精神障害	9 (10.6)	1 (1.2)		8 (25.0)	1 (3.1)	
不眠症	4 (4.7)			1 (3.1)		
不安	2 (2.4)			2 (6.3)		
錯乱状態	3 (3.5)	1 (1.2)		1 (3.1)	1 (3.1)	
うつ病				2 (6.3)		
譫妄				1 (3.1)		
幻覚				1 (3.1)		
睡眠障害	1 (1.2)					
傷害、中毒および処置合併症	12 (14.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (3.1)		
転倒	3 (3.5)			1 (3.1)		
挫傷	3 (3.5)					
ワクチン接種後症候群	1 (1.2)					
処置による悪心	1 (1.2)					
脊椎骨折	1 (1.2)	1 (1.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
サンバーン	1 (1.2)					
腱断裂	1 (1.2)					
各種物質毒性	1 (1.2)		1 (1.2)			
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）	8 (9.4)	1 (1.2)	5 (5.9)	3 (9.4)		2 (6.3)
悪性新生物進行	5 (5.9)		5 (5.9)	3 (9.4)		2 (6.3)
脂漏性角化症	1 (1.2)					
皮膚癌	1 (1.2)					
腫瘍疼痛	1 (1.2)	1 (1.2)				
腎および尿路障害	8 (9.4)			3 (9.4)		
頻尿	3 (3.5)			1 (3.1)		
血尿	2 (2.4)					
腎不全	1 (1.2)			1 (3.1)		
急性腎不全	1 (1.2)			1 (3.1)		
排尿困難	1 (1.2)					
尿閉	1 (1.2)					
内分泌障害	5 (5.9)	1 (1.2)		2 (6.3)		
甲状腺機能低下症	2 (2.4)			2 (6.3)		
副腎機能不全	1 (1.2)	1 (1.2)				
甲状腺機能亢進症	1 (1.2)					
甲状腺炎	1 (1.2)					
眼障害	4 (4.7)			1 (3.1)		
霧視	1 (1.2)			1 (3.1)		
眼乾燥	1 (1.2)					
流涙増加	1 (1.2)					
強膜充血	1 (1.2)					
耳および迷路障害	3 (3.5)			1 (3.1)		
耳の障害	1 (1.2)					
耳痛	1 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-38 性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
耳鳴				1 (3.1)		
回転性めまい	1 (1.2)					
免疫系障害	3 (3.5)	2 (2.4)		1 (3.1)		
過敏症	2 (2.4)	1 (1.2)		1 (3.1)		
アナフィラキシー反応	1 (1.2)	1 (1.2)				
生殖系および乳房障害	3 (3.5)					
勃起不全	2 (2.4)					
良性前立腺肥大症	1 (1.2)					
肝胆道系障害	1 (1.2)					
肝腫大	1 (1.2)					
黄疸	1 (1.2)					
不明	1 (1.2)	1 (1.2)				
不明	1 (1.2)	1 (1.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	85	85	85	32	32	32
全体	59 (69.4)	14 (16.5)	1 (1.2)	28 (87.5)	6 (18.8)	
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (37.6)	2 (2.4)		23 (71.9)	3 (9.4)	
疲労	23 (27.1)	2 (2.4)		15 (46.9)	3 (9.4)	
無力症	10 (11.8)			4 (12.5)		
発熱	1 (1.2)			3 (9.4)		
末梢性浮腫	2 (2.4)			1 (3.1)		
疼痛						
胸痛						
粘膜の炎症	2 (2.4)			2 (6.3)		
倦怠感	3 (3.5)			1 (3.1)		
悪寒				2 (6.3)		
限局性浮腫						
非心臓性胸痛				1 (3.1)		
カテーテル留置部位疼痛						
胸部不快感				1 (3.1)		
歩行障害						
インフルエンザ様疾患				1 (3.1)		
局所腫脹						
顔面浮腫						
腫瘤						
粘膜潰瘍	1 (1.2)					
小結節						
浮腫				1 (3.1)		
活動状態低下						
胃腸障害	19 (22.4)	1 (1.2)		18 (56.3)	2 (6.3)	
悪心	8 (9.4)			10 (31.3)		
便秘	2 (2.4)			4 (12.5)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
嘔吐	1 (1.2)			6 (18.8)		
下痢	6 (7.1)	1 (1.2)		6 (18.8)	2 (6.3)	
腹痛	1 (1.2)			2 (6.3)		
口内乾燥	4 (4.7)			3 (9.4)		
腹部膨満						
上腹部痛	2 (2.4)					
消化不良						
胃食道逆流性疾患						
口内炎	1 (1.2)					
下腹部痛						
腹部症状						
齲歯						
嚥下障害						
心窩部不快感						
放屁						
胃腸障害						
胃腸出血						
消化器痛						
吐血						
血便排泄						
大腸潰瘍						
嚥下痛						
食道狭窄						
歯の障害						
歯痛						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (12.9)	4 (4.7)		5 (15.6)		
呼吸困難	4 (4.7)			2 (6.3)		
咳嗽	2 (2.4)			3 (9.4)		
喀血						
慢性閉塞性肺疾患						
肺臓炎	6 (7.1)	4 (4.7)				
胸水						
口腔咽頭痛						
喘鳴						
発声障害						
労作性呼吸困難						
低酸素症	1 (1.2)					
鼻閉	1 (1.2)					
湿性咳嗽						
肺塞栓症				1 (3.1)		
喉頭出血						
肺出血						
アレルギー性鼻炎						
変色痰						
頻呼吸						
急性呼吸不全						
誤嚥						
喘息						
無気肺						
気管支痙攣						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
しゃっくり						
肺浸潤						
副鼻腔分泌過多						
気道うっ血						
鼻漏						
睡眠時無呼吸症候群						
上気道咳症候群						
代謝および栄養障害	19 (22.4)	1 (1.2)		11 (34.4)	1 (3.1)	
食欲減退	13 (15.3)			9 (28.1)		
高カルシウム血症						
低マグネシウム血症	3 (3.5)			1 (3.1)		
脱水				1 (3.1)		
低ナトリウム血症	1 (1.2)	1 (1.2)		1 (3.1)	1 (3.1)	
高血糖						
低リン酸血症	2 (2.4)			1 (3.1)		
低カリウム血症				2 (6.3)		
低アルブミン血症						
高カリウム血症						
高マグネシウム血症	1 (1.2)					
高コレステロール血症	1 (1.2)					
高ナトリウム血症						
高リン酸塩血症						
低カルシウム血症						
筋骨格系および結合組織障害	14 (16.5)	1 (1.2)		4 (12.5)		
関節痛	4 (4.7)			1 (3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
背部痛	2 (2.4)			1 (3.1)		
筋肉痛	4 (4.7)	1 (1.2)		2 (6.3)		
筋骨格系胸痛						
筋骨格痛						
四肢痛	1 (1.2)			1 (3.1)		
筋痙縮	2 (2.4)					
筋力低下	2 (2.4)					
骨痛						
側腹部痛						
変形性関節症						
関節炎	1 (1.2)					
関節滲出液						
運動性低下						
頚部痛						
病的骨折						
リウマチ性多発筋痛	1 (1.2)					
脊椎痛						
皮膚および皮下組織障害	17 (20.0)	2 (2.4)		7 (21.9)		
発疹	10 (11.8)	1 (1.2)		3 (9.4)		
そう痒症	5 (5.9)	1 (1.2)		2 (6.3)		
皮膚乾燥	2 (2.4)					
寝汗						
斑状丘疹状皮疹	2 (2.4)					
日光性角化症	1 (1.2)					
皮膚炎						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ざ瘡様皮膚炎						
斑状出血						
紅斑						
毛髪成長異常	1 (1.2)					
網状皮斑				1 (3.1)		
爪線状隆起				1 (3.1)		
爪破損						
爪甲離床症						
皮膚疼痛				1 (3.1)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群						
紅斑性皮疹						
痂皮						
皮膚色素過剰						
皮膚潰瘍						
感染症および寄生虫症	5 (5.9)		1 (1.2)	2 (6.3)	1 (3.1)	
肺炎	1 (1.2)		1 (1.2)			
気管支炎	1 (1.2)					
副鼻腔炎						
肺感染						
上気道感染						
鼻炎						
蜂巣炎						
帯状疱疹	1 (1.2)			1 (3.1)	1 (3.1)	
感染	1 (1.2)					
口腔真菌感染	1 (1.2)			1 (3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚感染				1 (3.1)		
股部白癬						
カンジダ感染						
憩室炎						
鼻咽頭炎						
咽頭炎						
肺敗血症						
敗血症性ショック						
ウイルス重複感染						
ウイルス性上気道感染						
創傷感染						
臨床検査	5 (5.9)			5 (15.6)	1 (3.1)	
体重減少	2 (2.4)			1 (3.1)		
血中クレアチニン増加	1 (1.2)			1 (3.1)		
リンパ球数減少	2 (2.4)			1 (3.1)	1 (3.1)	
血中アルカリホスファターゼ増加				1 (3.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加						
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2)					
ヘモグロビン減少						
血小板数減少	1 (1.2)					
体重増加						
白血球数減少	1 (1.2)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						
血中ビリルビン増加						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中リン増加						
血中カリウム減少						
血圧上昇						
血中甲状腺刺激ホルモン減少				1 (3.1)		
血中尿素増加						
Ｃ－反応性蛋白増加						
国際標準比増加						
トランスアミナーゼ上昇						
トロポニンＩ増加						
神経系障害	5 (5.9)			8 (25.0)	1 (3.1)	
頭痛	1 (1.2)			2 (6.3)		
浮動性めまい	2 (2.4)			1 (3.1)		
末梢性ニューロパチー				2 (6.3)		
味覚異常				2 (6.3)		
灼熱感				1 (3.1)		
記憶障害						
運動機能障害						
錯感覚	1 (1.2)					
無嗅覚						
認知障害						
痙攣						
味覚減退	1 (1.2)					
嗜眠						
末梢神経不全麻痺				1 (3.1)		
多発ニューロパチー				1 (3.1)	1 (3.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率
ヘルペス後神経痛						
失神寸前の状態						
失神						
第７脳神経麻痺						
血液およびリンパ系障害	4 (4.7)	1 (1.2)		5 (15.6)	2 (6.3)	
貧血	3 (3.5)			4 (12.5)	1 (3.1)	
リンパ球減少症	1 (1.2)	1 (1.2)		1 (3.1)	1 (3.1)	
好中球減少症						
血小板減少症	1 (1.2)					
好酸球増加症						
白血球増加症						
リンパ節症	1 (1.2)					
血管障害	3 (3.5)			2 (6.3)	1 (3.1)	
高血圧	1 (1.2)					
低血圧				1 (3.1)		
深部静脈血栓症						
上大静脈症候群						
潮紅	2 (2.4)					
大動脈瘤破裂						
腋窩静脈血栓症				1 (3.1)		
塞栓症						
出血						
ほてり						
リンパ浮腫						
起立性低血圧						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．

SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率	発現者数（%） 発現率
血管炎				1 (3.1)	1 (3.1)	
心臓障害	2 (2.4)					
洞性頻脈						
上室性頻脈						
心房細動						
動悸						
頻脈	1 (1.2)					
急性心筋梗塞						
徐脈						
心肺停止						
左室機能不全						
心嚢液貯留	1 (1.2)					
心室性頻脈						
精神障害						
不眠症						
不安						
錯乱状態						
うつ病						
譫妄						
幻覚						
睡眠障害						
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)					
転倒						
挫傷						
ワクチン接種後症候群						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39 性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
処置による悪心	1 (1.2)					
脊椎骨折						
サンバーン						
腱断裂						
各種物質毒性						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.2)					
悪性新生物進行						
脂漏性角化症	1 (1.2)					
皮膚癌						
腫瘍疼痛						
腎および尿路障害				2 (6.3)		
頻尿						
血尿						
腎不全				1 (3.1)		
急性腎不全				1 (3.1)		
排尿困難						
尿閉						
内分泌障害	3 (3.5)	1 (1.2)		2 (6.3)		
甲状腺機能低下症	1 (1.2)			2 (6.3)		
副腎機能不全	1 (1.2)	1 (1.2)				
甲状腺機能亢進症						
甲状腺炎	1 (1.2)					
眼障害	1 (1.2)					
霧視						
眼乾燥	1 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-39　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209063 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
流涙増加						
強膜充血						
耳および迷路障害	1 (1.2)			1 (3.1)		
耳の障害	1 (1.2)					
耳痛						
耳鳴				1 (3.1)		
回転性めまい						
免疫系障害	3 (3.5)	2 (2.4)				
過敏症	2 (2.4)	1 (1.2)				
アナフィラキシー反応	1 (1.2)	1 (1.2)				
生殖系および乳房障害	1 (1.2)					
勃起不全	1 (1.2)					
良性前立腺肥大症						
肝胆道系障害						
肝腫大						
黄疸						
不明	1 (1.2)	1 (1.2)				
不明	1 (1.2)	1 (1.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
SOC・PT分類が不明な事象の医師記載名は「両手の感覚ニューロパチー」であった．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	107	107	107	24	24	24	93	93	93	36	36	36
全体	105 (98.1)	42 (39.3)	13 (12.1)	22 (91.7)	10 (41.7)	2 (8.3)	89 (95.7)	54 (58.1)	12 (12.9)	36 (100.0)	23 (63.9)	5 (13.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (66.4)	13 (12.1)	2 (1.9)	15 (62.5)	3 (12.5)		49 (52.7)	10 (10.8)	6 (6.5)	19 (52.8)	5 (13.9)	2 (5.6)
呼吸困難	41 (38.3)	7 (6.5)		7 (29.2)			28 (30.1)	5 (5.4)		10 (27.8)	3 (8.3)	
咳嗽	34 (31.8)	1 (0.9)		7 (29.2)	1 (4.2)		19 (20.4)			5 (13.9)		
発声障害	9 (8.4)						1 (1.1)					
喀血	8 (7.5)		1 (0.9)	1 (4.2)			10 (10.8)	1 (1.1)	1 (1.1)			
肺臓炎	6 (5.6)	1 (0.9)					1 (1.1)					
湿性咳嗽	5 (4.7)			1 (4.2)			6 (6.5)					
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.9)	1 (0.9)		2 (8.3)	1 (4.2)		1 (1.1)	1 (1.1)		1 (2.8)		
胸水	3 (2.8)						2 (2.2)	1 (1.1)		2 (5.6)		
呼吸不全	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)				1 (1.1)		1 (1.1)	1 (2.8)		1 (2.8)
喘鳴	3 (2.8)						3 (3.2)					
鼻出血	2 (1.9)						3 (3.2)			2 (5.6)		
鼻閉	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
肺塞栓症	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (4.2)	1 (4.2)		1 (1.1)		1 (1.1)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)
誤嚥	1 (0.9)											
喘息				1 (4.2)								
労作性呼吸困難				1 (4.2)			3 (3.2)			2 (5.6)		
しゃっくり	1 (0.9)						2 (2.2)	1 (1.1)				
低酸素症	1 (0.9)									2 (5.6)	1 (2.8)	
肺浸潤	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table S.6.50 を改変］

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
口腔咽頭痛	1 (0.9)						2 (2.2)			1 (2.8)		
起坐呼吸	1 (0.9)											
胸膜痛	1 (0.9)									1 (2.8)		
気胸	1 (0.9)						1 (1.1)					
肺出血	1 (0.9)						4 (4.3)	1 (1.1)	2 (2.2)			
肺血栓症	1 (0.9)	1 (0.9)										
ラ音				1 (4.2)			1 (1.1)					
鼻漏				1 (4.2)								
喀痰増加	1 (0.9)											
頻呼吸	1 (0.9)											
急性呼吸不全							1 (1.1)	1 (1.1)				
気管支出血							1 (1.1)					
間質性肺疾患							1 (1.1)		1 (1.1)			
副鼻腔分泌過多										1 (2.8)		
呼吸性アシドーシス							1 (1.1)					
呼吸障害							1 (1.1)					
上気道性喘鳴							1 (1.1)					
上気道咳症候群										1 (2.8)		
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (66.4)	6 (5.6)	1 (0.9)	13 (54.2)		1 (4.2)	55 (59.1)	12 (12.9)		32 (88.9)	9 (25.0)	
疲労	33 (30.8)	2 (1.9)		7 (29.2)	1 (4.2)		30 (32.3)	5 (5.4)		21 (58.3)	6 (16.7)	
発熱	16 (15.0)	2 (1.9)		5 (20.8)			18 (19.4)	1 (1.1)		6 (16.7)		
無力症	16 (15.0)			4 (16.7)			21 (22.6)	6 (6.5)		6 (16.7)	3 (8.3)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸痛	8 (7.5)			2 (8.3)			6 (6.5)	1 (1.1)		6 (16.7)	1 (2.8)	
末梢性浮腫	6 (5.6)			4 (16.7)			6 (6.5)			10 (27.8)		
悪寒	5 (4.7)	1 (0.9)		2 (8.3)						1 (2.8)		
疼痛	5 (4.7)	1 (0.9)					4 (4.3)			2 (5.6)		
インフルエンザ様疾患	4 (3.7)									3 (8.3)		
非心臓性胸痛	4 (3.7)											
腋窩痛	2 (1.9)			1 (4.2)								
粘膜の炎症	3 (2.8)						8 (8.6)			5 (13.9)		
歩行障害	2 (1.9)						2 (2.2)			1 (2.8)		
倦怠感	1 (0.9)			1 (4.2)	1 (4.2)		2 (2.2)					
浮腫	1 (0.9)			1 (4.2)								
胸部不快感	1 (0.9)											
顔面浮腫	1 (0.9)											
体温変動感	1 (0.9)											
全身健康状態低下	1 (0.9)		1 (0.9)				1 (1.1)			1 (2.8)		
限局性浮腫				1 (4.2)								
突然死				1 (4.2)		1 (4.2)						
乾燥症	1 (0.9)											
カテーテル留置部位発疹							1 (1.1)					
不快感							1 (1.1)					
注入部位紅斑										1 (2.8)		
注射部位反応							1 (1.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
活動状態低下							1 (1.1)					
医療機器関連の血栓症										1 (2.8)		
胃腸障害	48 (44.9)	7 (6.5)		8 (33.3)	1 (4.2)		48 (51.6)	4 (4.3)		29 (80.6)	6 (16.7)	
下痢	16 (15.0)	2 (1.9)		4 (16.7)			23 (24.7)	2 (2.2)		10 (27.8)	2 (5.6)	
悪心	17 (15.9)	2 (1.9)		3 (12.5)	1 (4.2)		18 (19.4)			14 (38.9)	3 (8.3)	
便秘	15 (14.0)			2 (8.3)			11 (11.8)			9 (25.0)		
嘔吐	8 (7.5)	2 (1.9)		2 (8.3)			4 (4.3)			14 (38.9)	2 (5.6)	
腹痛	7 (6.5)						5 (5.4)	1 (1.1)		5 (13.9)	1 (2.8)	
嚥下障害	5 (4.7)	2 (1.9)					2 (2.2)					
消化不良	1 (0.9)			2 (8.3)			1 (1.1)			3 (8.3)		
上腹部痛	2 (1.9)						1 (1.1)					
大腸炎	2 (1.9)	1 (0.9)										
口内乾燥	1 (0.9)			1 (4.2)						2 (5.6)		
口腔内痛	2 (1.9)						1 (1.1)			2 (5.6)		
口内炎	1 (0.9)			1 (4.2)			3 (3.2)			1 (2.8)		
腹部膨満	1 (0.9)									2 (5.6)		
口唇炎	1 (0.9)									1 (2.8)		
十二指腸潰瘍	1 (0.9)											
心窩部不快感	1 (0.9)											
吐血	1 (0.9)											
血便排泄	1 (0.9)											
胃酸過多	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)											
腹部不快感							1 (1.1)					
痔瘻										1 (2.8)		
肛門そう痒症										1 (2.8)		
放屁										1 (2.8)		
胃炎							1 (1.1)					
胃食道逆流性疾患							2 (2.2)			1 (2.8)		
歯肉痛							1 (1.1)					
舌炎							1 (1.1)					
痔核							2 (2.2)			1 (2.8)		
胃排出不全										1 (2.8)		
腸管穿孔							1 (1.1)	1 (1.1)				
嚥下痛										1 (2.8)		
口腔知覚不全							1 (1.1)					
代謝および栄養障害	43 (40.2)	10 (9.3)		10 (41.7)	2 (8.3)		33 (35.5)	4 (4.3)		17 (47.2)	4 (11.1)	
食欲減退	25 (23.4)	1 (0.9)		7 (29.2)			25 (26.9)	1 (1.1)		10 (27.8)	1 (2.8)	
高カルシウム血症	8 (7.5)	2 (1.9)		2 (8.3)	1 (4.2)							
高血糖	9 (8.4)	3 (2.8)					5 (5.4)	1 (1.1)		5 (13.9)	1 (2.8)	
脱水	5 (4.7)	2 (1.9)		2 (8.3)	1 (4.2)		3 (3.2)			3 (8.3)	3 (8.3)	
低マグネシウム血症	4 (3.7)			3 (12.5)			4 (4.3)					
低カリウム血症	5 (4.7)			1 (4.2)	1 (4.2)		3 (3.2)			1 (2.8)		
高カリウム血症	3 (2.8)						1 (1.1)			1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
低アルブミン血症	2 (1.9)			1 (4.2)			1 (1.1)			2 (5.6)		
低カルシウム血症	3 (2.8)	2 (1.9)										
低リン酸血症	2 (1.9)	1 (0.9)		1 (4.2)	1 (4.2)							
糖尿病	1 (0.9)									1 (2.8)		
低ナトリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)					3 (3.2)	2 (2.2)		2 (5.6)	1 (2.8)	
鉄欠乏	1 (0.9)											
代謝性アシドーシス	1 (0.9)	1 (0.9)										
低血糖症										2 (5.6)	1 (2.8)	
過小食										1 (2.8)		
感染症および寄生虫症	45 (42.1)	14 (13.1)		7 (29.2)	1 (4.2)		36 (38.7)	8 (8.6)	1 (1.1)	18 (50.0)	8 (22.2)	
気管支炎	9 (8.4)	1 (0.9)		3 (12.5)			4 (4.3)			1 (2.8)	1 (2.8)	
肺炎	10 (9.3)	8 (7.5)		2 (8.3)	1 (4.2)		9 (9.7)	4 (4.3)		5 (13.9)	4 (11.1)	
上気道感染	8 (7.5)	2 (1.9)					2 (2.2)			2 (5.6)		
鼻咽頭炎	4 (3.7)			1 (4.2)			2 (2.2)			4 (11.1)	1 (2.8)	
鼻炎	4 (3.7)											
尿路感染	3 (2.8)	2 (1.9)					4 (4.3)			3 (8.3)		
結膜炎	2 (1.9)						1 (1.1)					
感染	2 (1.9)						1 (1.1)	1 (1.1)		2 (5.6)	1 (2.8)	
下気道感染	2 (1.9)	1 (0.9)					1 (1.1)					
カンジダ感染				1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
蜂巣炎	1 (0.9)											
真菌性食道炎	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
せつ	1 (0.9)											
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)											
帯状疱疹	1 (0.9)									1 (2.8)	1 (2.8)	
喉頭炎	1 (0.9)									1 (2.8)		
大葉性肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)										
口腔カンジダ症	1 (0.9)						3 (3.2)			2 (5.6)		
口腔真菌感染				1 (4.2)			1 (1.1)					
爪囲炎	1 (0.9)						1 (1.1)					
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.9)											
歯髄炎	1 (0.9)											
気道感染	1 (0.9)	1 (0.9)					4 (4.3)	1 (1.1)		1 (2.8)		
ウイルス性気道感染	1 (0.9)											
急性扁桃炎							1 (1.1)					
細菌感染										1 (2.8)		
気管支肺炎							1 (1.1)	1 (1.1)				
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎							1 (1.1)					
細菌性結膜炎							1 (1.1)					
憩室炎										1 (2.8)		
感染性小腸結腸炎										1 (2.8)	1 (2.8)	
眼感染							1 (1.1)					
肺感染							3 (3.2)	1 (1.1)				
好中球減少性感染							1 (1.1)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪真菌症							1 (1.1)					
咽頭炎										2 (5.6)		
敗血症							1 (1.1)		1 (1.1)	1 (2.8)	1 (2.8)	
敗血症性ショック										1 (2.8)	1 (2.8)	
皮膚感染										2 (5.6)	1 (2.8)	
発汗熱										1 (2.8)		
筋骨格系および結合組織障害	38 (35.5)	4 (3.7)		13 (54.2)	2 (8.3)		33 (35.5)	5 (5.4)		19 (52.8)	1 (2.8)	
関節痛	9 (8.4)			4 (16.7)	1 (4.2)		12 (12.9)	1 (1.1)		4 (11.1)		
背部痛	11 (10.3)	2 (1.9)		2 (8.3)	1 (4.2)		5 (5.4)	1 (1.1)		6 (16.7)		
筋骨格痛	6 (5.6)			2 (8.3)			5 (5.4)	3 (3.2)		2 (5.6)		
筋骨格系胸痛	5 (4.7)			2 (8.3)			2 (2.2)			1 (2.8)		
四肢痛	2 (1.9)			2 (8.3)			2 (2.2)			4 (11.1)		
高クレアチン血症	3 (2.8)											
筋肉痛	2 (1.9)			1 (4.2)			9 (9.7)			6 (16.7)		
脊椎痛	3 (2.8)									2 (5.6)		
骨痛	1 (0.9)			1 (4.2)			4 (4.3)			3 (8.3)	1 (2.8)	
側腹部痛	2 (1.9)	1 (0.9)										
単径部痛	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (4.2)								
筋痙縮	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
筋骨格硬直	2 (1.9)											
骨病変	1 (0.9)											
関節硬直	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
筋緊張	1 (0.9)											
筋力低下	1 (0.9)						2 (2.2)			1 (2.8)		
関節腫脹							1 (1.1)					
筋骨格不快感							1 (1.1)			1 (2.8)		
頚部痛							3 (3.2)					
神経系障害	38 (35.5)	3 (2.8)		7 (29.2)	2 (8.3)		39 (41.9)	9 (9.7)		18 (50.0)	2 (5.6)	
頭痛	17 (15.9)	1 (0.9)		1 (4.2)			3 (3.2)			6 (16.7)		
浮動性めまい	9 (8.4)			2 (8.3)			9 (9.7)	1 (1.1)		3 (8.3)		
末梢性ニューロパチー	4 (3.7)						10 (10.8)	2 (2.2)		5 (13.9)	1 (2.8)	
錯感覚	4 (3.7)						5 (5.4)			3 (8.3)		
感覚鈍麻	3 (2.8)						1 (1.1)			1 (2.8)		
運動失調	2 (1.9)											
味覚異常	1 (0.9)			1 (4.2)			3 (3.2)			2 (5.6)		
嗜眠	2 (1.9)						3 (3.2)	1 (1.1)				
失神寸前の状態	2 (1.9)						1 (1.1)					
傾眠	2 (1.9)						1 (1.1)					
健忘				1 (4.2)								
手根管症候群				1 (4.2)								
脳血管発作	1 (0.9)	1 (0.9)					2 (2.2)	2 (2.2)				
痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)					1 (1.1)					
構語障害	1 (0.9)											
全身性強直性間代性発作	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虚血性脳卒中	1 (0.9)	1 (0.9)										
筋無力症候群				1 (4.2)	1 (4.2)							
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.9)											
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9)						3 (3.2)			1 (2.8)		
脊髄圧迫				1 (4.2)	1 (4.2)							
トンネル状視野	1 (0.9)											
味覚消失										1 (2.8)		
失語症							1 (1.1)	1 (1.1)				
意識レベルの低下							1 (1.1)					
異常感覚							1 (1.1)					
てんかん										1 (2.8)		
知覚過敏										1 (2.8)		
神経痛							1 (1.1)					
神経毒性							4 (4.3)	2 (2.2)				
嗅覚錯誤							1 (1.1)					
ヘルペス後神経痛										1 (2.8)	1 (2.8)	
失神							2 (2.2)					
第７脳神経麻痺							1 (1.1)	1 (1.1)				
臨床検査	27 (25.2)	3 (2.8)		8 (33.3)	1 (4.2)		16 (17.2)	7 (7.5)		10 (27.8)	4 (11.1)	
体重減少	10 (9.3)	1 (0.9)		2 (8.3)			4 (4.3)			2 (5.6)		
血中クレアチニン増加	4 (3.7)			2 (8.3)	1 (4.2)		2 (2.2)					
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.7)			1 (4.2)			1 (1.1)			1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (3.7)											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)			1 (4.2)			1 (1.1)	1 (1.1)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)			1 (4.2)			2 (2.2)	1 (1.1)		1 (2.8)		
体重増加	3 (2.8)						1 (1.1)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)					
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.9)	1 (0.9)										
アミラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)										
血中カルシウム増加				1 (4.2)						1 (2.8)		
血中コレステロール増加	1 (0.9)											
血圧低下	1 (0.9)											
血中ナトリウム減少				1 (4.2)								
好酸球数増加				1 (4.2)								
努力呼気量減少	1 (0.9)											
眼圧上昇	1 (0.9)											
リパーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)										
リンパ節触知				1 (4.2)								
血小板数減少	1 (0.9)											
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.9)											
血中ビリルビン増加							1 (1.1)					
血中フィブリノゲン増加							1 (1.1)					
血中マグネシウム減少							1 (1.1)			1 (2.8)		
血中カリウム減少										1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										1 (2.8)		
ヘモグロビン減少							1 (1.1)					
リンパ球数減少							1 (1.1)			1 (2.8)		
好中球数減少							5 (5.4)	4 (4.3)		3 (8.3)	2 (5.6)	
白血球数減少							4 (4.3)	3 (3.2)		4 (11.1)	3 (8.3)	
白血球数増加							1 (1.1)	1 (1.1)				
皮膚および皮下組織障害	28 (26.2)	1 (0.9)		5 (20.8)	1 (4.2)		28 (30.1)	4 (4.3)		15 (41.7)	1 (2.8)	
そう痒症	8 (7.5)			2 (8.3)	1 (4.2)		2 (2.2)			1 (2.8)		
発疹	9 (8.4)			1 (4.2)			8 (8.6)	2 (2.2)		3 (8.3)		
皮膚乾燥	3 (2.8)			1 (4.2)			2 (2.2)			3 (8.3)		
多汗症	3 (2.8)			1 (4.2)						1 (2.8)		
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.9)						1 (1.1)					
寝汗	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)	1 (2.8)	
斑状丘疹状皮疹	2 (1.9)						3 (3.2)					
脱毛症	1 (0.9)	1 (0.9)					17 (18.3)	1 (1.1)		12 (33.3)		
皮膚嚢腫	1 (0.9)						1 (1.1)					
皮膚炎	1 (0.9)											
湿疹	1 (0.9)											
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)											
紅斑	1 (0.9)						2 (2.2)			1 (2.8)		
紅斑性皮疹	1 (0.9)											
皮膚障害				1 (4.2)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚剥脱				1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
皮膚亀裂	1 (0.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
蕁麻疹	1 (0.9)											
乾皮症	1 (0.9)											
網状皮斑										1 (2.8)		
爪変色										2 (5.6)		
爪の障害										1 (2.8)		
爪線状隆起										1 (2.8)		
爪甲離床症							3 (3.2)	1 (1.1)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群							1 (1.1)					
乾癬										1 (2.8)		
斑状皮疹							1 (1.1)					
皮膚色素過剰							2 (2.2)					
皮膚線条										1 (2.8)		
血液およびリンパ系障害	14 (13.1)	1 (0.9)		9 (37.5)	4 (16.7)		50 (53.8)	33 (35.5)		23 (63.9)	17 (47.2)	
貧血	14 (13.1)	1 (0.9)		8 (33.3)	3 (12.5)		23 (24.7)	3 (3.2)		14 (38.9)	1 (2.8)	
リンパ球減少症	1 (0.9)			2 (8.3)	1 (4.2)							
好中球減少症				2 (8.3)	1 (4.2)		27 (29.0)	23 (24.7)		16 (44.4)	15 (41.7)	
白血球増加症	1 (0.9)											
白血球減少症				1 (4.2)	1 (4.2)		7 (7.5)	4 (4.3)		2 (5.6)	1 (2.8)	
血小板減少症	1 (0.9)						2 (2.2)			1 (2.8)	1 (2.8)	
血小板増加症	1 (0.9)									1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
有熱性骨髄無形成							1 (1.1)	1 (1.1)				
発熱性好中球減少症							11 (11.8)	10 (10.8)		3 (8.3)	3 (8.3)	
汎血球減少症							1 (1.1)	1 (1.1)				
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）	19 (17.8)	4 (3.7)	10 (9.3)	2 (8.3)	1 (4.2)		9 (9.7)	4 (4.3)	3 (3.2)	8 (22.2)	2 (5.6)	3 (8.3)
悪性新生物進行	18 (16.8)	3 (2.8)	10 (9.3)	1 (4.2)	1 (4.2)		7 (7.5)	3 (3.2)	3 (3.2)	4 (11.1)		3 (8.3)
組織球性壊死性リンパ節炎				1 (4.2)								
メラノサイト性母斑	1 (0.9)											
腫瘍疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)					1 (1.1)	1 (1.1)		2 (5.6)	1 (2.8)	
中枢神経系転移							1 (1.1)			2 (5.6)	1 (2.8)	
口腔新生物							1 (1.1)					
精神障害	14 (13.1)			2 (8.3)			9 (9.7)	1 (1.1)		6 (16.7)		
不眠症	5 (4.7)			2 (8.3)			4 (4.3)			2 (5.6)		
不安	6 (5.6)						2 (2.2)					
錯乱状態	2 (1.9)						1 (1.1)	1 (1.1)		2 (5.6)		
うつ病	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
感情不安定	1 (0.9)											
激越	1 (0.9)						2 (2.2)	1 (1.1)		1 (2.8)		
易刺激性	1 (0.9)											
落ち着きのなさ	1 (0.9)											
アルコール離脱症候群							1 (1.1)					
譫妄							2 (2.2)	1 (1.1)				
妄想							1 (1.1)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
幻覚							1 (1.1)	1 (1.1)				
精神状態変化							1 (1.1)			1 (2.8)		
心臓障害	11 (10.3)	3 (2.8)		4 (16.7)		1 (4.2)	10 (10.8)	3 (3.2)	1 (1.1)	8 (22.2)	1 (2.8)	
頻脈	2 (1.9)			2 (8.3)			2 (2.2)			2 (5.6)		
心房細動	3 (2.8)						4 (4.3)	2 (2.2)		2 (5.6)	1 (2.8)	
洞性徐脈	1 (0.9)	1 (0.9)		1 (4.2)								
洞性頻脈	2 (1.9)									2 (5.6)		
心房粗動	1 (0.9)											
心房血栓症	1 (0.9)	1 (0.9)										
徐脈	1 (0.9)									1 (2.8)		
心タンポナーデ	1 (0.9)	1 (0.9)					1 (1.1)	1 (1.1)				
心肺停止				1 (4.2)		1 (4.2)	1 (1.1)		1 (1.1)			
心嚢液貯留	1 (0.9)											
うっ血性心不全							1 (1.1)					
心血管障害										1 (2.8)		
僧帽弁閉鎖不全症							1 (1.1)					
動悸							2 (2.2)					
血管障害	9 (8.4)	2 (1.9)		4 (16.7)			14 (15.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	10 (27.8)	2 (5.6)	
低血圧	2 (1.9)			3 (12.5)			2 (2.2)			3 (8.3)	1 (2.8)	
高血圧	3 (2.8)	1 (0.9)		1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
潮紅	1 (0.9)			1 (4.2)			3 (3.2)			2 (5.6)		
ほてり	2 (1.9)									3 (8.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
動脈硬化症	1 (0.9)											
末梢性虚血	1 (0.9)	1 (0.9)										
動脈出血							1 (1.1)	1 (1.1)				
出血							1 (1.1)					
高血圧クリーゼ										1 (2.8)		
頚静脈血栓症							1 (1.1)					
リンパ浮腫							1 (1.1)					
末梢冷感							1 (1.1)					
静脈炎							1 (1.1)			1 (2.8)		
上大静脈閉塞										1 (2.8)	1 (2.8)	
上大静脈症候群							1 (1.1)		1 (1.1)	1 (2.8)		
内分泌障害	4 (3.7)			3 (12.5)			1 (1.1)			1 (2.8)		
甲状腺機能低下症	4 (3.7)			3 (12.5)								
クッシング様症状				1 (4.2)								
甲状腺腫										1 (2.8)		
甲状腺機能亢進症							1 (1.1)					
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.5)									2 (5.6)		
挫傷	1 (0.9)											
注入に伴う反応	1 (0.9)									1 (2.8)		
損傷	1 (0.9)											
裂傷	1 (0.9)											
靭帯捻挫	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
筋断裂	1 (0.9)											
交通事故	1 (0.9)											
放射線性肺臓炎										1 (2.8)		
眼障害	6 (5.6)						7 (7.5)			3 (8.3)		
視力障害	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
結膜出血	1 (0.9)											
眼痛	1 (0.9)											
強膜充血	1 (0.9)											
霧視	1 (0.9)											
視力低下	1 (0.9)											
眼瞼痙攣							1 (1.1)					
後天性涙道狭窄										1 (2.8)		
流涙増加							4 (4.3)			1 (2.8)		
眼窩周囲浮腫										1 (2.8)		
硝子体浮遊物							1 (1.1)					
腎および尿路障害	6 (5.6)	2 (1.9)					2 (2.2)	1 (1.1)		4 (11.1)		
排尿困難	1 (0.9)									1 (2.8)		
水腎症	1 (0.9)									1 (2.8)		
尿意切迫	1 (0.9)											
腎不全	1 (0.9)	1 (0.9)										
尿細管間質性腎炎	1 (0.9)	1 (0.9)										
尿失禁	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-40　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿管結石							1 (1.1)	1 (1.1)				
急性腎不全										1 (2.8)		
腎機能障害							1 (1.1)					
尿流量減少										1 (2.8)		
生殖系および乳房障害	1 (0.9)			1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
亀頭包皮炎	1 (0.9)											
乳房浮腫				1 (4.2)								
勃起不全							1 (1.1)					
血精液症							1 (1.1)					
骨盤痛										1 (2.8)		
腟逆流										1 (2.8)		
耳および迷路障害							2 (2.2)			1 (2.8)		
耳痛							1 (1.1)			1 (2.8)		
耳鳴										1 (2.8)		
回転性めまい							1 (1.1)					
肝胆道系障害							1 (1.1)			1 (2.8)		
肝機能異常							1 (1.1)					
肝臓痛										1 (2.8)		
免疫系障害							2 (2.2)	1 (1.1)				
過敏症							2 (2.2)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table S.6.50 を改変］

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	107	107	107	24	24	24	93	93	93	36	36	36
全体	61 (57.0)	6 (5.6)		15 (62.5)	3 (12.5)		77 (82.8)	47 (50.5)	3 (3.2)	34 (94.4)	24 (66.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (11.2)			5 (20.8)	1 (4.2)		8 (8.6)	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (13.9)	1 (2.8)	
呼吸困難	4 (3.7)			1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
咳嗽	1 (0.9)			3 (12.5)	1 (4.2)					1 (2.8)		
発声障害												
喀血							1 (1.1)					
肺臓炎	5 (4.7)											
湿性咳嗽												
慢性閉塞性肺疾患				1 (4.2)								
胸水	1 (0.9)											
呼吸不全												
喘鳴	1 (0.9)											
鼻出血	2 (1.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
鼻閉												
肺塞栓症										1 (2.8)	1 (2.8)	
誤嚥												
喘息												
労作性呼吸困難										1 (2.8)		
しゃっくり							2 (2.2)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table S.6.56 を改変］

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
低酸素症												
肺浸潤	1 (0.9)											
口腔咽頭痛							1 (1.1)					
起坐呼吸												
胸膜痛												
気胸												
肺出血							1 (1.1)		1 (1.1)			
肺血栓症												
ラ音												
鼻漏												
喀痰増加												
頻呼吸												
急性呼吸不全												
気管支出血												
間質性肺疾患							1 (1.1)		1 (1.1)			
副鼻腔分泌過多												
呼吸性アシドーシス												
呼吸障害												
上気道性喘鳴												
上気道咳症候群												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (31.8)	1 (0.9)		7 (29.2)			43 (46.2)	8 (8.6)		25 (69.4)	6 (16.7)	
疲労	17 (15.9)	1 (0.9)		4 (16.7)			23 (24.7)	4 (4.3)		19 (52.8)	6 (16.7)	
発熱	2 (1.9)			4 (16.7)			9 (9.7)	1 (1.1)		1 (2.8)		
無力症	10 (9.3)			3 (12.5)			15 (16.1)	4 (4.3)		3 (8.3)	1 (2.8)	
胸痛										1 (2.8)		
末梢性浮腫	2 (1.9)						4 (4.3)			4 (11.1)		
悪寒	3 (2.8)			1 (4.2)						1 (2.8)		
疼痛							2 (2.2)			2 (5.6)		
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)									1 (2.8)		
非心臓性胸痛												
腋窩痛												
粘膜の炎症	3 (2.8)						8 (8.6)			4 (11.1)		
歩行障害	1 (0.9)									1 (2.8)		
倦怠感							2 (2.2)					
浮腫												
胸部不快感												
顔面浮腫												
体温変動感												
全身健康状態低下												
限局性浮腫												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
突然死												
乾燥症												
カテーテル留置部位発疹							1 (1.1)					
不快感												
注入部位紅斑										1 (2.8)		
注射部位反応							1 (1.1)					
活動状態低下							1 (1.1)					
医療機器関連の血栓症												
胃腸障害	19 (17.8)	1 (0.9)		5 (20.8)			39 (41.9)	2 (2.2)		22 (61.1)	5 (13.9)	
下痢	8 (7.5)			2 (8.3)			18 (19.4)	1 (1.1)		8 (22.2)	2 (5.6)	
悪心	9 (8.4)			3 (12.5)			18 (19.4)			12 (33.3)	2 (5.6)	
便秘	1 (0.9)			1 (4.2)			4 (4.3)			4 (11.1)		
嘔吐	2 (1.9)			2 (8.3)			3 (3.2)			11 (30.6)	1 (2.8)	
腹痛	2 (1.9)						4 (4.3)			3 (8.3)	1 (2.8)	
嚥下障害							1 (1.1)					
消化不良	1 (0.9)									2 (5.6)		
上腹部痛												
大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)										
口内乾燥	1 (0.9)			1 (4.2)						1 (2.8)		
口腔内痛							1 (1.1)			2 (5.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
口内炎	1 (0.9)			1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
腹部膨満										1 (2.8)		
口唇炎	1 (0.9)									1 (2.8)		
十二指腸潰瘍	1 (0.9)											
心窩部不快感												
吐血												
血便排泄												
胃酸過多												
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)											
腹部不快感												
痔瘻												
肛門そう痒症										1 (2.8)		
放屁										1 (2.8)		
胃炎							1 (1.1)					
胃食道逆流性疾患												
歯肉痛												
舌炎							1 (1.1)					
痔核												
胃排出不全												
腸管穿孔							1 (1.1)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
嚥下痛												
口腔知覚不全							1 (1.1)					
代謝および栄養障害	16 (15.0)	1 (0.9)		2 (8.3)			23 (24.7)	3 (3.2)		13 (36.1)	2 (5.6)	
食欲減退	12 (11.2)	1 (0.9)		2 (8.3)			19 (20.4)	1 (1.1)		6 (16.7)		
高カルシウム血症												
高血糖	2 (1.9)									1 (2.8)		
脱水	1 (0.9)						2 (2.2)			3 (8.3)	2 (5.6)	
低マグネシウム血症	2 (1.9)						2 (2.2)					
低カリウム血症							2 (2.2)			1 (2.8)		
高カリウム血症										1 (2.8)		
低アルブミン血症							1 (1.1)			1 (2.8)		
低カルシウム血症												
低リン酸血症												
糖尿病												
低ナトリウム血症							2 (2.2)	2 (2.2)				
鉄欠乏												
代謝性アシドーシス												
低血糖症												
過小食										1 (2.8)		
感染症および寄生虫症	4 (3.7)	1 (0.9)		1 (4.2)			13 (14.0)	5 (5.4)	1 (1.1)	6 (16.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管支炎												
肺炎							2 (2.2)	1 (1.1)				
上気道感染	1 (0.9)	1 (0.9)								1 (2.8)		
鼻咽頭炎												
鼻炎												
尿路感染							1 (1.1)			1 (2.8)		
結膜炎												
感染							1 (1.1)	1 (1.1)		1 (2.8)		
下気道感染												
カンジダ感染				1 (4.2)			2 (2.2)			1 (2.8)		
蜂巣炎	1 (0.9)											
真菌性食道炎												
せつ	1 (0.9)											
ウイルス性胃腸炎												
帯状疱疹												
喉頭炎												
大葉性肺炎												
口腔カンジダ症	1 (0.9)						1 (1.1)			2 (5.6)		
口腔真菌感染							1 (1.1)					
爪囲炎							1 (1.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
レンサ球菌性咽頭炎												
歯髄炎												
気道感染							1 (1.1)					
ウイルス性気道感染												
急性扁桃炎												
細菌感染												
気管支肺炎							1 (1.1)	1 (1.1)				
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎												
細菌性結膜炎												
憩室炎												
感染性小腸結腸炎												
眼感染												
肺感染							1 (1.1)	1 (1.1)				
好中球減少性感染							1 (1.1)	1 (1.1)				
爪真菌症							1 (1.1)					
咽頭炎												
敗血症							1 (1.1)		1 (1.1)			
敗血症性ショック												
皮膚感染										1 (2.8)		
発汗熱												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋骨格系および結合組織障害	13 (12.1)			4 (16.7)			19 (20.4)	3 (3.2)		10 (27.8)		
関節痛	5 (4.7)			2 (8.3)			6 (6.5)			3 (8.3)		
背部痛	3 (2.8)			1 (4.2)			2 (2.2)	1 (1.1)		1 (2.8)		
筋骨格痛	2 (1.9)						4 (4.3)	2 (2.2)				
筋骨格系胸痛				1 (4.2)								
四肢痛							1 (1.1)			1 (2.8)		
高クレアチン血症	2 (1.9)											
筋肉痛	1 (0.9)			1 (4.2)			7 (7.5)			6 (16.7)		
脊椎痛												
骨痛												
側腹部痛												
単径部痛												
筋痙縮	1 (0.9)									1 (2.8)		
筋骨格硬直	1 (0.9)											
骨病変												
関節硬直	1 (0.9)											
筋緊張	1 (0.9)											
筋力低下	1 (0.9)						1 (1.1)					
関節腫脹							1 (1.1)					
筋骨格不快感										1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頚部痛												
神経系障害	10 (9.3)			3 (12.5)	1 (4.2)		29 (31.2)	5 (5.4)		14 (38.9)	1 (2.8)	
頭痛	4 (3.7)						1 (1.1)			2 (5.6)		
浮動性めまい	2 (1.9)						6 (6.5)			1 (2.8)		
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)						10 (10.8)	2 (2.2)		5 (13.9)	1 (2.8)	
錯感覚	2 (1.9)						5 (5.4)			2 (5.6)		
感覚鈍麻	1 (0.9)									1 (2.8)		
運動失調												
味覚異常	1 (0.9)			1 (4.2)			3 (3.2)			2 (5.6)		
嗜眠							3 (3.2)	1 (1.1)				
失神寸前の状態	2 (1.9)											
傾眠							1 (1.1)					
健忘				1 (4.2)								
手根管症候群												
脳血管発作												
痙攣												
構語障害												
全身性強直性間代性発作												
虚血性脳卒中												
筋無力症候群				1 (4.2)	1 (4.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
末梢性運動ニューロパチー												
末梢性感覚ニューロパチー							1 (1.1)			1 (2.8)		
脊髄圧迫												
トンネル状視野												
味覚消失												
失語症												
意識レベルの低下												
異常感覚							1 (1.1)					
てんかん												
知覚過敏										1 (2.8)		
神経痛												
神経毒性							4 (4.3)	2 (2.2)				
嗅覚錯誤							1 (1.1)					
ヘルペス後神経痛												
失神												
第 7 脳神経麻痺												
臨床検査	8 (7.5)	2 (1.9)		4 (16.7)			14 (15.1)	6 (6.5)		7 (19.4)	3 (8.3)	
体重減少	1 (0.9)	1 (0.9)					4 (4.3)			2 (5.6)		
血中クレアチニン増加	3 (2.8)			1 (4.2)			2 (2.2)					
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)			1 (2.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中乳酸脱水素酵素増加												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)	1 (1.1)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)	1 (1.1)				
体重増加												
血中甲状腺刺激ホルモン増加												
C－反応性蛋白増加												
アミラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)										
血中カルシウム増加				1 (4.2)						1 (2.8)		
血中コレステロール増加												
血圧低下												
血中ナトリウム減少				1 (4.2)								
好酸球数増加												
努力呼気量減少												
眼圧上昇												
リパーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)										
リンパ節触知												
血小板数減少	1 (0.9)											
ブドウ球菌検査陽性												
血中ビリルビン増加							1 (1.1)					
血中フィブリノゲン増加												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中マグネシウム減少							1 (1.1)					
血中カリウム減少												
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加												
ヘモグロビン減少							1 (1.1)					
リンパ球数減少							1 (1.1)			1 (2.8)		
好中球数減少							5 (5.4)	4 (4.3)		3 (8.3)	2 (5.6)	
白血球数減少							4 (4.3)	3 (3.2)		3 (8.3)	2 (5.6)	
白血球数増加												
皮膚および皮下組織障害	16 (15.0)			3 (12.5)			25 (26.9)	4 (4.3)		14 (38.9)	1 (2.8)	
そう痒症	3 (2.8)											
発疹	5 (4.7)						7 (7.5)	2 (2.2)		1 (2.8)		
皮膚乾燥	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)			2 (5.6)		
多汗症	2 (1.9)			1 (4.2)								
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.9)						1 (1.1)					
寝汗	1 (0.9)									1 (2.8)	1 (2.8)	
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)											
脱毛症							17 (18.3)	1 (1.1)		12 (33.3)		
皮膚嚢腫												
皮膚炎												
湿疹												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮脂欠乏性湿疹												
紅斑	1 (0.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
紅斑性皮疹												
皮膚障害												
皮膚剥脱				1 (4.2)			1 (1.1)			1 (2.8)		
皮膚亀裂	1 (0.9)						1 (1.1)			1 (2.8)		
蕁麻疹	1 (0.9)											
乾皮症	1 (0.9)											
網状皮斑										1 (2.8)		
爪変色										2 (5.6)		
爪の障害										1 (2.8)		
爪線状隆起										1 (2.8)		
爪甲離床症							3 (3.2)	1 (1.1)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群							1 (1.1)					
乾癬												
斑状皮疹												
皮膚色素過剰												
皮膚線条												
血液およびリンパ系障害	3 (2.8)			1 (4.2)	1 (4.2)		48 (51.6)	33 (35.5)		20 (55.6)	17 (47.2)	
貧血	2 (1.9)						20 (21.5)	3 (3.2)		8 (22.2)	1 (2.8)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
リンパ球減少症				1 (4.2)	1 (4.2)							
好中球減少症				1 (4.2)			27 (29.0)	23 (24.7)		15 (41.7)	15 (41.7)	
白血球増加症												
白血球減少症				1 (4.2)	1 (4.2)		6 (6.5)	4 (4.3)		2 (5.6)	1 (2.8)	
血小板減少症	1 (0.9)						1 (1.1)			1 (2.8)	1 (2.8)	
血小板増加症												
有熱性骨髄無形成							1 (1.1)	1 (1.1)				
発熱性好中球減少症							11 (11.8)	10 (10.8)		3 (8.3)	3 (8.3)	
汎血球減少症							1 (1.1)	1 (1.1)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (4.2)								
悪性新生物進行												
組織球性壊死性リンパ節炎				1 (4.2)								
メラノサイト性母斑												
腫瘍疼痛												
中枢神経系転移												
口腔新生物												
精神障害							1 (1.1)			1 (2.8)		
不眠症							1 (1.1)					
不安												
錯乱状態												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
うつ病												
感情不安定												
激越												
易刺激性												
落ち着きのなさ												
アルコール離脱症候群												
譫妄												
妄想												
幻覚												
精神状態変化										1 (2.8)		
心臓障害	1 (0.9)			1 (4.2)						1 (2.8)	1 (2.8)	
頻脈				1 (4.2)								
心房細動										1 (2.8)	1 (2.8)	
洞性徐脈												
洞性頻脈												
心房粗動												
心房血栓症												
徐脈												
心タンポナーデ												
心肺停止												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
心嚢液貯留	1 (0.9)											
うっ血性心不全												
心血管障害												
僧帽弁閉鎖不全症												
動悸												
血管障害	3 (2.8)			2 (8.3)			3 (3.2)			5 (13.9)	1 (2.8)	
低血圧	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)			2 (5.6)	1 (2.8)	
高血圧	1 (0.9)											
潮紅	1 (0.9)			1 (4.2)			1 (1.1)			1 (2.8)		
ほてり										2 (5.6)		
動脈硬化症												
末梢性虚血												
動脈出血												
出血												
高血圧クリーゼ												
頚静脈血栓症												
リンパ浮腫												
末梢冷感												
静脈炎							1 (1.1)			1 (2.8)		
上大静脈閉塞												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上大静脈症候群												
内分泌障害	4 (3.7)			1 (4.2)								
甲状腺機能低下症	4 (3.7)			1 (4.2)								
クッシング様症状												
甲状腺腫												
甲状腺機能亢進症												
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)									2 (5.6)		
挫傷												
注入に伴う反応	1 (0.9)									1 (2.8)		
損傷	1 (0.9)											
裂傷												
靭帯捻挫												
筋断裂												
交通事故												
放射線性肺臓炎										1 (2.8)		
眼障害	1 (0.9)						3 (3.2)			2 (5.6)		
視力障害												
結膜出血												
眼痛												
強膜充血	1 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
霧視												
視力低下												
眼瞼痙攣												
後天性涙道狭窄										1 (2.8)		
流涙増加							3 (3.2)			1 (2.8)		
眼窩周囲浮腫										1 (2.8)		
硝子体浮遊物												
腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.9)								1 (2.8)		
排尿困難												
水腎症												
尿意切迫												
腎不全												
尿細管間質性腎炎	1 (0.9)	1 (0.9)										
尿失禁												
尿管結石												
急性腎不全										1 (2.8)		
腎機能障害												
尿流量減少												
生殖系および乳房障害							1 (1.1)					
亀頭包皮炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-41　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209017 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
乳房浮腫												
勃起不全							1 (1.1)					
血精液症												
骨盤痛												
腟逆流												
耳および迷路障害										1 (2.8)		
耳痛												
耳鳴										1 (2.8)		
回転性めまい												
肝胆道系障害												
肝機能異常												
肝臓痛												
免疫系障害							2 (2.2)	1 (1.1)				
過敏症							2 (2.2)	1 (1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（CA209017 試験）Table S.6.56 を改変］

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
全体	48　(98.0)	16　(32.7)		27　(100.0)	12　(44.4)	
血液およびリンパ系障害	3　(6.1)			1　(3.7)		
貧血	2　(4.1)			1　(3.7)		
好酸球増加症	1　(2.0)					
心臓障害				1　(3.7)	1　(3.7)	
心タンポナーデ				1　(3.7)	1　(3.7)	
心膜炎				1　(3.7)		
耳および迷路障害	2　(4.1)			2　(7.4)		
耳鳴				1　(3.7)		
回転性めまい	2　(4.1)					
耳不快感				1　(3.7)		
内分泌障害	5　(10.2)			4　(14.8)		
甲状腺機能亢進症	2　(4.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
甲状腺機能低下症	4　(8.2)			3　(11.1)		
続発性副腎皮質機能不全	1　(2.0)					
慢性甲状腺炎				1　(3.7)		
眼障害	3　(6.1)			1　(3.7)		
複視	1　(2.0)					
眼脂	1　(2.0)					
眼痛	1　(2.0)					
硝子体浮遊物				1　(3.7)		
胃腸障害	30　(61.2)	2　(4.1)		15　(55.6)	1　(3.7)	
腹部不快感	1　(2.0)					
腹部膨満	2　(4.1)					
腹痛	2　(4.1)					
上腹部痛	1　(2.0)			1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
腹水	2	(4.1)	1	(2.0)								
口唇炎	1	(2.0)					1	(3.7)				
大腸炎							1	(3.7)	1	(3.7)		
便秘	6	(12.2)					1	(3.7)				
齲歯	1	(2.0)										
下痢	7	(14.3)					2	(7.4)				
嚥下障害	2	(4.1)										
口唇乾燥	1	(2.0)										
悪心	6	(12.2)	1	(2.0)			7	(25.9)				
歯周病							1	(3.7)				
流涎過多							1	(3.7)				
口内炎	2	(4.1)					3	(11.1)				
嘔吐	4	(8.2)	1	(2.0)			4	(14.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
口の感覚鈍麻							1	(3.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(42.9)	1	(2.0)			17	(63.0)	1	(3.7)		
顔面浮腫							2	(7.4)				
疲労	6	(12.2)					6	(22.2)	1	(3.7)		
熱感	1	(2.0)										
全身性浮腫	1	(2.0)										
注射部位反応	1	(2.0)										
倦怠感	10	(20.4)					3	(11.1)				
末梢性浮腫	2	(4.1)										
疼痛							2	(7.4)				
発熱	8	(16.3)	1	(2.0)			8	(29.6)				
肝胆道系障害	2	(4.1)					2	(7.4)	1	(3.7)		
肝機能異常	1	(2.0)					1	(3.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
高ビリルビン血症	1　(2.0)					
肝障害				1　(3.7)	1　(3.7)	
免疫系障害	1　(2.0)					
造影剤アレルギー	1　(2.0)					
感染症および寄生虫症	18　(36.7)	2　(4.1)		12　(44.4)	1　(3.7)	
気管支炎				1　(3.7)	1　(3.7)	
結膜炎	2　(4.1)					
膀胱炎				3　(11.1)		
胃腸炎				1　(3.7)		
鼻咽頭炎	9　(18.4)			5　(18.5)		
外耳炎	1　(2.0)			1　(3.7)		
急性中耳炎				1　(3.7)		
爪囲炎	1　(2.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 5）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
歯周炎				2 (7.4)		
咽頭炎				4 (14.8)		
肺炎	1 (2.0)					
鼻炎	1 (2.0)			1 (3.7)		
足部白癬	1 (2.0)					
上気道感染	4 (8.2)			1 (3.7)		
尿路感染	2 (4.1)	1 (2.0)				
歯肉膿瘍	1 (2.0)	1 (2.0)				
傷害、中毒および処置合併症	5 (10.2)	1 (2.0)		2 (7.4)		
節足動物刺傷	1 (2.0)					
硬膜下血腫	1 (2.0)	1 (2.0)				
注入に伴う反応	2 (4.1)			1 (3.7)		
気管出血	1 (2.0)			1 (3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
臨床検査	14	(28.6)	2	(4.1)			12	(44.4)	3	(11.1)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(4.1)					1	(3.7)				
アミラーゼ増加							1	(3.7)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(4.1)					1	(3.7)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(8.2)	1	(2.0)			1	(3.7)				
血中クレアチニン増加							3	(11.1)				
血中甲状腺刺激ホルモン減少							1	(3.7)				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(2.0)										
血中尿素増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
C－反応性蛋白増加	2	(4.1)										
好酸球数増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(6.1)					1	(3.7)				
尿中血陽性	2	(4.1)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	49	49	49	27	27	27
リンパ球数減少	1 (2.0)			6 (22.2)	3 (11.1)	
好中球数減少	1 (2.0)	1 (2.0)		1 (3.7)		
好中球数増加	1 (2.0)					
血小板数減少	2 (4.1)					
尿蛋白				1 (3.7)		
甲状腺機能検査異常	1 (2.0)					
体重減少	1 (2.0)	1 (2.0)				
白血球数減少	2 (4.1)			1 (3.7)		
白血球数増加	2 (4.1)					
尿中白血球陽性				2 (7.4)		
抗リン脂質抗体陽性				1 (3.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.1)					
肝酵素上昇	1 (2.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538											
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
代謝および栄養障害	14	(28.6)	6	(12.2)			9	(33.3)	1	(3.7)		
高カルシウム血症	1	(2.0)										
高血糖	2	(4.1)	2	(4.1)								
高トリグリセリド血症	1	(2.0)										
高尿酸血症	1	(2.0)					1	(3.7)				
低ナトリウム血症	2	(4.1)	2	(4.1)			2	(7.4)				
低リン酸血症	1	(2.0)					1	(3.7)				
高アルカリホスファターゼ血症							1	(3.7)				
食欲減退	11	(22.4)	3	(6.1)			6	(22.2)	1	(3.7)		
筋骨格系および結合組織障害	10	(20.4)					7	(25.9)	1	(3.7)		
関節痛	3	(6.1)					3	(11.1)				
関節炎							1	(3.7)				
背部痛	2	(4.1)					3	(11.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
骨痛	1　(2.0)					
筋固縮				1　(3.7)		
筋骨格痛	1　(2.0)			1　(3.7)		
筋肉痛	3　(6.1)			1　(3.7)	1　(3.7)	
頚部痛	1　(2.0)					
四肢痛	2　(4.1)			1　(3.7)		
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）	2　(4.1)	1　(2.0)		1　(3.7)		
真珠腫				1　(3.7)		
癌疼痛	1　(2.0)					
前立腺癌	1　(2.0)	1　(2.0)				
神経系障害	11　(22.4)			8　(29.6)	3　(11.1)	
脳梗塞				1　(3.7)	1　(3.7)	
頚腕症候群	1　(2.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	49	49	49	27	27	27
痙攣				1 (3.7)	1 (3.7)	
浮動性めまい	1 (2.0)			4 (14.8)	1 (3.7)	
味覚異常	1 (2.0)			1 (3.7)		
頭痛	6 (12.2)					
味覚減退				1 (3.7)		
傾眠	2 (4.1)					
脳浮腫				1 (3.7)		
精神障害	3 (6.1)					
不安	1 (2.0)					
譫妄	1 (2.0)					
不眠症	2 (4.1)					
腎および尿路障害	2 (4.1)	1 (2.0)		1 (3.7)		
血尿				1 (3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
蛋白尿	1 (2.0)					
急性腎不全	1 (2.0)	1 (2.0)				
生殖系および乳房障害	2 (4.1)			1 (3.7)		
良性前立腺肥大症	1 (2.0)					
前立腺炎	1 (2.0)					
陰部そう痒症				1 (3.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (44.9)	5 (10.2)		7 (25.9)	2 (7.4)	
無気肺	1 (2.0)					
咳嗽	6 (12.2)			1 (3.7)		
発声障害	1 (2.0)					
呼吸困難	2 (4.1)	1 (2.0)				
鼻出血	3 (6.1)					
喀血	2 (4.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538								
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
低酸素症							1	(3.7)				
間質性肺疾患	4	(8.2)	2	(4.1)								
肺障害	2	(4.1)										
鼻閉	1	(2.0)					1	(3.7)				
胸水	2	(4.1)	2	(4.1)			1	(3.7)	1	(3.7)		
誤嚥性肺炎							1	(3.7)	1	(3.7)		
気胸	1	(2.0)										
肺出血	1	(2.0)										
アレルギー性鼻炎	1	(2.0)					1	(3.7)				
鼻漏	1	(2.0)										
上気道の炎症							1	(3.7)				
口腔咽頭痛	2	(4.1)					2	(7.4)				
皮膚および皮下組織障害	23	(46.9)	2	(4.1)			10	(37.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	49	49	49	27	27	27
ざ瘡様皮膚炎	2 (4.1)			1 (3.7)		
皮膚乾燥	1 (2.0)			1 (3.7)		
湿疹	3 (6.1)					
紅斑				1 (3.7)		
そう痒症	8 (16.3)	1 (2.0)		1 (3.7)		
紫斑	2 (4.1)					
発疹	9 (18.4)			5 (18.5)		
斑状丘疹状皮疹	4 (8.2)					
脂漏性皮膚炎	1 (2.0)			1 (3.7)		
皮膚剥脱	1 (2.0)			1 (3.7)		
蕁麻疹	1 (2.0)	1 (2.0)				
血管障害	3 (6.1)	1 (2.0)		3 (11.1)		
高血圧	3 (6.1)	1 (2.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-42　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
低血圧				1　(3.7)		
深部静脈血栓症				1　(3.7)		
ほてり				1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
全体	39　(79.6)	8　(16.3)		25　(92.6)	8　(29.6)	
血液およびリンパ系障害	2　(4.1)					
貧血	1　(2.0)					
好酸球増加症	1　(2.0)					
心臓障害						
心タンポナーデ						
心膜炎						
耳および迷路障害	1　(2.0)			1　(3.7)		
耳鳴						
回転性めまい	1　(2.0)					
耳不快感				1　(3.7)		
内分泌障害	5　(10.2)			4　(14.8)		
甲状腺機能亢進症	2　(4.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
甲状腺機能低下症	4　(8.2)			3　(11.1)		
続発性副腎皮質機能不全	1　(2.0)					
慢性甲状腺炎				1　(3.7)		
眼障害				1　(3.7)		
複視						
眼脂						
眼痛						
硝子体浮遊物				1　(3.7)		
胃腸障害	17　(34.7)	1　(2.0)		9　(33.3)	1　(3.7)	
腹部不快感	1　(2.0)					
腹部膨満	1　(2.0)					
腹痛	1　(2.0)					
上腹部痛						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
腹水	1　(2.0)	1　(2.0)				
口唇炎	1　(2.0)			1　(3.7)		
大腸炎				1　(3.7)	1　(3.7)	
便秘	4　(8.2)			1　(3.7)		
齲歯						
下痢	2　(4.1)			2　(7.4)		
嚥下障害						
口唇乾燥						
悪心	3　(6.1)			5　(18.5)		
歯周病						
流涎過多						
口内炎	2　(4.1)			2　(7.4)		
嘔吐	3　(6.1)			1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
口の感覚鈍麻				1　(3.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	17　(34.7)			12　(44.4)	1　(3.7)	
顔面浮腫				1　(3.7)		
疲労	5　(10.2)			4　(14.8)	1　(3.7)	
熱感						
全身性浮腫						
注射部位反応	1　(2.0)					
倦怠感	8　(16.3)			3　(11.1)		
末梢性浮腫	1　(2.0)					
疼痛						
発熱	6　(12.2)			5　(18.5)		
肝胆道系障害				2　(7.4)	1　(3.7)	
肝機能異常				1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
高ビリルビン血症						
肝障害				1　(3.7)	1　(3.7)	
免疫系障害						
造影剤アレルギー						
感染症および寄生虫症	2　(4.1)			3　(11.1)	1　(3.7)	
気管支炎				1　(3.7)	1　(3.7)	
結膜炎						
膀胱炎						
胃腸炎						
鼻咽頭炎						
外耳炎				1　(3.7)		
急性中耳炎				1　(3.7)		
爪囲炎	1　(2.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
歯周炎				1　(3.7)		
咽頭炎						
肺炎	1　(2.0)					
鼻炎						
足部白癬						
上気道感染						
尿路感染						
歯肉膿瘍						
傷害、中毒および処置合併症	4　(8.2)	1　(2.0)		2　(7.4)		
節足動物刺傷						
硬膜下血腫	1　(2.0)	1　(2.0)				
注入に伴う反応	2　(4.1)			1　(3.7)		
気管出血	1　(2.0)			1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538								
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
臨床検査	8	(16.3)	1	(2.0)			10	(37.0)	2	(7.4)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
アミラーゼ増加												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.0)	1	(2.0)			1	(3.7)				
血中クレアチニン増加							3	(11.1)				
血中甲状腺刺激ホルモン減少							1	(3.7)				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(2.0)										
血中尿素増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
Ｃ－反応性蛋白増加												
好酸球数増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)					1	(3.7)				
尿中血陽性	1	(2.0)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
リンパ球数減少	1　(2.0)			5　(18.5)	2　(7.4)	
好中球数減少				1　(3.7)		
好中球数増加	1　(2.0)					
血小板数減少	2　(4.1)					
尿蛋白				1　(3.7)		
甲状腺機能検査異常	1　(2.0)					
体重減少						
白血球数減少	1　(2.0)			1　(3.7)		
白血球数増加	1　(2.0)					
尿中白血球陽性						
抗リン脂質抗体陽性				1　(3.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加						
肝酵素上昇	1　(2.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	49	49	49	27	27	27
代謝および栄養障害	9　(18.4)	3　(6.1)		8　(29.6)		
高カルシウム血症						
高血糖						
高トリグリセリド血症						
高尿酸血症	1　(2.0)			1　(3.7)		
低ナトリウム血症	2　(4.1)	2　(4.1)		2　(7.4)		
低リン酸血症				1　(3.7)		
高アルカリホスファターゼ血症				1　(3.7)		
食欲減退	7　(14.3)	1　(2.0)		4　(14.8)		
筋骨格系および結合組織障害	4　(8.2)			4　(14.8)	1　(3.7)	
関節痛	1　(2.0)			2　(7.4)		
関節炎				1　(3.7)		
背部痛				1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
骨痛						
筋固縮				1　(3.7)		
筋骨格痛						
筋肉痛	2　(4.1)			1　(3.7)	1　(3.7)	
頚部痛						
四肢痛	1　(2.0)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1　(3.7)		
真珠腫				1　(3.7)		
癌疼痛						
前立腺癌						
神経系障害	4　(8.2)			6　(22.2)	1　(3.7)	
脳梗塞						
頚腕症候群						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 10）
解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
痙攣						
浮動性めまい				4　(14.8)	1　(3.7)	
味覚異常	1　(2.0)			1　(3.7)		
頭痛	2　(4.1)					
味覚減退				1　(3.7)		
傾眠	1　(2.0)					
脳浮腫						
精神障害						
不安						
譫妄						
不眠症						
腎および尿路障害				1　(3.7)		
血尿				1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
蛋白尿						
急性腎不全						
生殖系および乳房障害						
良性前立腺肥大症						
前立腺炎						
陰部そう痒症						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9　(18.4)	3　(6.1)		3　(11.1)	1　(3.7)	
無気肺						
咳嗽	1　(2.0)					
発声障害						
呼吸困難						
鼻出血	1　(2.0)					
喀血						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538								
性別	男性						女性					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	49		49		49		27		27		27	
低酸素症												
間質性肺疾患	4	(8.2)	2	(4.1)								
肺障害	2	(4.1)										
鼻閉												
胸水	1	(2.0)	1	(2.0)			1	(3.7)	1	(3.7)		
誤嚥性肺炎												
気胸												
肺出血												
アレルギー性鼻炎							1	(3.7)				
鼻漏												
上気道の炎症												
口腔咽頭痛	2	(4.1)					1	(3.7)				
皮膚および皮下組織障害	19	(38.8)	1	(2.0)			7	(25.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	49	49	49	27	27	27
ざ瘡様皮膚炎	2 (4.1)			1 (3.7)		
皮膚乾燥	1 (2.0)			1 (3.7)		
湿疹	2 (4.1)					
紅斑				1 (3.7)		
そう痒症	6 (12.2)	1 (2.0)				
紫斑	1 (2.0)					
発疹	7 (14.3)			4 (14.8)		
斑状丘疹状皮疹	4 (8.2)					
脂漏性皮膚炎	1 (2.0)					
皮膚剥脱	1 (2.0)			1 (3.7)		
蕁麻疹						
血管障害	2 (4.1)	1 (2.0)		2 (7.4)		
高血圧	2 (4.1)	1 (2.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

項目	ONO-4538					
性別	男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
対象者数	49	49	49	27	27	27
低血圧						
深部静脈血栓症				1　(3.7)		
ほてり				1　(3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0日本語訳JCOG版を用いて評価し，
MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「否定できる」，「否定できない」の2段階で評価され，
「否定できない」と判定された場合に，副作用として集計した．
副作用の発現頻度は，最終投与後28日又は最終投与後の後治療開始前の早い時点までに
発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
対象者数	148	148	148	139	139	139	154	154	154	114	114	114
全体	144 (97.3)	65 (43.9)	11 (7.4)	136 (97.8)	67 (48.2)	12 (8.6)	153 (99.4)	102 (66.2)	9 (5.8)	112 (98.2)	78 (68.4)	5 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	99 (66.9)	21 (14.2)	1 (0.7)	97 (69.8)	14 (10.1)	2 (1.4)	120 (77.9)	27 (17.5)	2 (1.3)	82 (71.9)	19 (16.7)	1 (0.9)
疲労	45 (30.4)	5 (3.4)		46 (33.1)	4 (2.9)		54 (35.1)	12 (7.8)		48 (42.1)	6 (5.3)	
無力症	31 (20.9)	7 (4.7)		28 (20.1)	3 (2.2)		43 (27.9)	6 (3.9)		19 (16.7)	5 (4.4)	
発熱	18 (12.2)	1 (0.7)		17 (12.2)			21 (13.6)			21 (18.4)		
末梢性浮腫	19 (12.8)	2 (1.4)		12 (8.6)			24 (15.6)			21 (18.4)	2 (1.8)	
疼痛	9 (6.1)	4 (2.7)		14 (10.1)	2 (1.4)		12 (7.8)	3 (1.9)		9 (7.9)	2 (1.8)	
非心臓性胸痛	6 (4.1)	1 (0.7)		10 (7.2)	1 (0.7)		9 (5.8)	2 (1.3)		6 (5.3)	1 (0.9)	
悪寒	8 (5.4)			6 (4.3)			3 (1.9)			5 (4.4)		
胸痛	4 (2.7)			2 (1.4)			1 (0.6)	1 (0.6)		2 (1.8)		
粘膜の炎症	2 (1.4)			4 (2.9)	1 (0.7)		13 (8.4)	3 (1.9)		8 (7.0)	2 (1.8)	
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.4)	1 (0.7)		3 (2.2)						1 (0.9)		
全身健康状態低下	2 (1.4)	1 (0.7)		3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)		3 (2.6)	3 (2.6)	
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.7)		3 (2.2)						1 (0.9)		
倦怠感	1 (0.7)			3 (2.2)			1 (0.6)			1 (0.9)		
胸部不快感	1 (0.7)			2 (1.4)						2 (1.8)		
顔面浮腫	1 (0.7)			2 (1.4)						2 (1.8)		
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)			2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
末梢腫脹	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
腋窩痛	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
炎症	2 (1.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table S.6.50 を改変］

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
医療機器合併症	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)								
浮腫				2 (1.4)			1 (0.6)			2 (1.8)		
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.7)						1 (0.6)			1 (0.9)		
硬結	1 (0.7)											
注入部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)										
注入部位腫脹	1 (0.7)											
局所腫脹	1 (0.7)						1 (0.6)					
限局性浮腫				1 (0.7)	1 (0.7)							
多臓器不全				1 (0.7)		1 (0.7)						
小結節				1 (0.7)			1 (0.6)					
突然死	1 (0.7)		1 (0.7)				1 (0.6)		1 (0.6)	1 (0.9)		1 (0.9)
口渇				1 (0.7)								
潰瘍	1 (0.7)											
カテーテル留置部位分泌物										1 (0.9)		
疾患進行							1 (0.6)		1 (0.6)			
溢出							1 (0.6)			1 (0.9)		
熱感							1 (0.6)			1 (0.9)		
全身性浮腫							1 (0.6)			1 (0.9)		
治癒不良										1 (0.9)		
注射部位内出血										1 (0.9)		
注射部位腫瘤							1 (0.6)					
注射部位反応										1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
腫瘤										1 (0.9)		
温度変化不耐症										1 (0.9)		
血管穿刺部位血栓										1 (0.9)		
乾燥症							2 (1.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81 (54.7)	19 (12.8)		84 (60.4)	22 (15.8)	4 (2.9)	90 (58.4)	18 (11.7)	2 (1.3)	61 (53.5)	11 (9.6)	
咳嗽	36 (24.3)			40 (28.8)	1 (0.7)		35 (22.7)			27 (23.7)		
呼吸困難	33 (22.3)	8 (5.4)		32 (23.0)	6 (4.3)	1 (0.7)	38 (24.7)	6 (3.9)		25 (21.9)	4 (3.5)	
喀血	11 (7.4)			5 (3.6)			12 (7.8)	2 (1.3)		4 (3.5)		
胸水	3 (2.0)	2 (1.4)		13 (9.4)	5 (3.6)		4 (2.6)			3 (2.6)	2 (1.8)	
湿性咳嗽	9 (6.1)			6 (4.3)			7 (4.5)			3 (2.6)		
肺塞栓症	3 (2.0)	2 (1.4)		9 (6.5)	7 (5.0)	2 (1.4)	4 (2.6)	3 (1.9)		2 (1.8)	1 (0.9)	
鼻閉	5 (3.4)			6 (4.3)								
口腔咽頭痛	6 (4.1)			5 (3.6)			6 (3.9)			9 (7.9)		
発声障害	8 (5.4)			2 (1.4)			9 (5.8)			2 (1.8)		
労作性呼吸困難	6 (4.1)			2 (1.4)			8 (5.2)	2 (1.3)		8 (7.0)	1 (0.9)	
低酸素症	4 (2.7)	2 (1.4)		4 (2.9)	1 (0.7)		2 (1.3)			1 (0.9)	1 (0.9)	
肺臓炎	5 (3.4)	2 (1.4)		3 (2.2)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
呼吸不全	5 (3.4)	5 (3.4)		3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	
鼻漏	3 (2.0)			3 (2.2)			2 (1.3)			2 (1.8)		
気道うっ血	1 (0.7)			4 (2.9)								
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)			3 (2.2)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (0.9)	1 (0.9)	
鼻出血	4 (2.7)						1 (0.6)			3 (2.6)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上気道咳症候群	2 (1.4)			2 (1.4)						3 (2.6)		
喘鳴	2 (1.4)			2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
気管支痙攣	2 (1.4)			1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		
アレルギー性鼻炎				3 (2.2)						1 (0.9)		
副鼻腔うっ血				3 (2.2)								
間質性肺疾患	2 (1.4)	1 (0.7)										
起坐呼吸	2 (1.4)											
誤嚥				1 (0.7)			2 (1.3)					
喘息クリーゼ				1 (0.7)								
安静時呼吸困難	1 (0.7)	1 (0.7)								1 (0.9)	1 (0.9)	
肺浸潤	1 (0.7)											
縦隔障害				1 (0.7)								
閉塞性気道障害				1 (0.7)								
副鼻腔分泌過多				1 (0.7)								
気胸	1 (0.7)									1 (0.9)	1 (0.9)	
肺うっ血	1 (0.7)						1 (0.6)					
肺出血				1 (0.7)	1 (0.7)							
くしゃみ	1 (0.7)											
変色痰				1 (0.7)			1 (0.6)					
咽喉刺激感	1 (0.7)											
声帯肥厚				1 (0.7)								
急性呼吸不全							1 (0.6)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
咽喉乾燥							1 (0.6)					
しゃっくり							6 (3.9)	1 (0.6)				
胸水症							2 (1.3)	1 (0.6)		1 (0.9)		
喉頭の炎症							1 (0.6)					
鼻部不快感							1 (0.6)					
鼻乾燥										1 (0.9)		
鼻閉塞										1 (0.9)		
咽頭の炎症							1 (0.6)					
咽頭白斑症							1 (0.6)					
胸膜痛							1 (0.6)			1 (0.9)		
低音性連続性ラ音							1 (0.6)					
胃腸障害	83 (56.1)	9 (6.1)		78 (56.1)	8 (5.8)		88 (57.1)	9 (5.8)		73 (64.0)	8 (7.0)	
便秘	33 (22.3)	1 (0.7)		33 (23.7)	1 (0.7)		20 (13.0)	1 (0.6)		25 (21.9)	1 (0.9)	
悪心	25 (16.9)	1 (0.7)		38 (27.3)	4 (2.9)		41 (26.6)			39 (34.2)	2 (1.8)	
下痢	23 (15.5)	2 (1.4)		22 (15.8)	1 (0.7)		42 (27.3)	3 (1.9)		31 (27.2)		
嘔吐	12 (8.1)			24 (17.3)	1 (0.7)		13 (8.4)			17 (14.9)		
腹痛	11 (7.4)			4 (2.9)			9 (5.8)	2 (1.3)		8 (7.0)	1 (0.9)	
上腹部痛	6 (4.1)			4 (2.9)	1 (0.7)		5 (3.2)			7 (6.1)		
口内乾燥	4 (2.7)			5 (3.6)			1 (0.6)			2 (1.8)		
腹部膨満	2 (1.4)			4 (2.9)						3 (2.6)		
嚥下障害	1 (0.7)	1 (0.7)		5 (3.6)			3 (1.9)			3 (2.6)	1 (0.9)	
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)		5 (3.6)			11 (7.1)	1 (0.6)		13 (11.4)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
消化不良	2 (1.4)			2 (1.4)			6 (3.9)			6 (5.3)		
胃炎				4 (2.9)	1 (0.7)							
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)			3 (2.2)			2 (1.3)			2 (1.8)		
腹水	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)					
放屁	3 (2.0)						1 (0.6)			1 (0.9)		
舌痛	1 (0.7)			2 (1.4)								
歯痛	2 (1.4)			1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		
下腹部痛	1 (0.7)			1 (0.7)								
大腸炎	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
口腔内痛	1 (0.7)			1 (0.7)								
直腸出血	1 (0.7)			1 (0.7)								
腹部硬直				1 (0.7)								
腹部圧痛				1 (0.7)								
肛門そう痒症	1 (0.7)											
肛門直腸不快感	1 (0.7)											
呼気臭				1 (0.7)								
口唇炎	1 (0.7)											
齲歯				1 (0.7)								
おくび				1 (0.7)								
便失禁				1 (0.7)								
歯肉紅斑	1 (0.7)											
歯肉の炎症	1 (0.7)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯肉痛	1 (0.7)						1 (0.6)					
吐血				1 (0.7)						1 (0.9)	1 (0.9)	
血便排泄	1 (0.7)											
単径ヘルニア	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)					
腸管穿孔	1 (0.7)	1 (0.7)										
過敏性腸症候群	1 (0.7)											
口唇乾燥	1 (0.7)											
口唇潰瘍				1 (0.7)								
下部消化管出血				1 (0.7)								
口腔内出血	1 (0.7)											
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)											
嚥下痛				1 (0.7)			2 (1.3)			2 (1.8)	1 (0.9)	
食道炎				1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)		1 (0.9)		
吐き戻し				1 (0.7)								
舌障害				1 (0.7)								
肛門の炎症										1 (0.9)		
歯不快感										1 (0.9)		
胃腸出血										1 (0.9)	1 (0.9)	
歯肉腫脹							1 (0.6)					
痔核							1 (0.6)					
裂孔ヘルニア										1 (0.9)		
大腸穿孔										1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
小腸閉塞							1 (0.6)	1 (0.6)				
舌苔										1 (0.9)		
上部消化管出血							1 (0.6)	1 (0.6)				
筋骨格系および結合組織障害	67 (45.3)	9 (6.1)		64 (46.0)	11 (7.9)		67 (43.5)	7 (4.5)		50 (43.9)	6 (5.3)	
関節痛	19 (12.8)			27 (19.4)	2 (1.4)		18 (11.7)	2 (1.3)		14 (12.3)		
筋骨格痛	21 (14.2)			18 (12.9)	1 (0.7)		5 (3.2)			7 (6.1)		
背部痛	18 (12.2)	4 (2.7)		18 (12.9)	1 (0.7)		9 (5.8)	1 (0.6)		8 (7.0)	1 (0.9)	
四肢痛	13 (8.8)	1 (0.7)		14 (10.1)	1 (0.7)		17 (11.0)	1 (0.6)		10 (8.8)	2 (1.8)	
筋肉痛	5 (3.4)			13 (9.4)	1 (0.7)		17 (11.0)			18 (15.8)		
筋骨格系胸痛	6 (4.1)	1 (0.7)		9 (6.5)	2 (1.4)		9 (5.8)	1 (0.6)		3 (2.6)		
骨痛	4 (2.7)			4 (2.9)			7 (4.5)	2 (1.3)		3 (2.6)	1 (0.9)	
筋痙縮	5 (3.4)			3 (2.2)			2 (1.3)			5 (4.4)	1 (0.9)	
筋力低下	5 (3.4)	1 (0.7)		3 (2.2)			2 (1.3)			2 (1.8)		
頚部痛	2 (1.4)			5 (3.6)			3 (1.9)					
側腹部痛	2 (1.4)			1 (0.7)	1 (0.7)		2 (1.3)			2 (1.8)		
筋骨格不快感	1 (0.7)			2 (1.4)			1 (0.6)			2 (1.8)		
脊椎痛	3 (2.0)						1 (0.6)			2 (1.8)		
関節炎				2 (1.4)								
関節腫脹	1 (0.7)			1 (0.7)						1 (0.9)		
筋骨格硬直	1 (0.7)			1 (0.7)						1 (0.9)		
顎痛	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
滑液包炎				1 (0.7)								
瘻孔				1 (0.7)	1 (0.7)							
単径部痛	1 (0.7)						2 (1.3)					
肥厚性骨関節障害				1 (0.7)								
関節硬直	1 (0.7)											
筋攣縮	1 (0.7)											
変形性関節症				1 (0.7)								
骨壊死	1 (0.7)	1 (0.7)										
顎骨壊死	1 (0.7)	1 (0.7)										
骨粗鬆症				1 (0.7)	1 (0.7)							
骨粗鬆症性骨折				1 (0.7)	1 (0.7)							
病的骨折	1 (0.7)	1 (0.7)								1 (0.9)	1 (0.9)	
関節周囲炎	1 (0.7)											
リウマチ性多発筋痛				1 (0.7)	1 (0.7)							
リウマチ性障害				1 (0.7)								
顎関節症候群				1 (0.7)								
ばち状指							1 (0.6)					
関節可動域低下										1 (0.9)		
四肢不快感										1 (0.9)		
筋緊張										1 (0.9)		
ミオパチー										1 (0.9)		
代謝および栄養障害	59 (39.9)	14 (9.5)		64 (46.0)	11 (7.9)		53 (34.4)	10 (6.5)		38 (33.3)	12 (10.5)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
食欲減退	44 (29.7)	2 (1.4)		39 (28.1)	3 (2.2)		35 (22.7)	2 (1.3)		23 (20.2)	2 (1.8)	
高血糖	6 (4.1)	5 (3.4)		7 (5.0)	2 (1.4)		12 (7.8)	3 (1.9)		3 (2.6)	2 (1.8)	
低ナトリウム血症	2 (1.4)	1 (0.7)		9 (6.5)	4 (2.9)		3 (1.9)	2 (1.3)		2 (1.8)	2 (1.8)	
脱水	4 (2.7)	1 (0.7)		6 (4.3)	1 (0.7)		3 (1.9)	1 (0.6)		8 (7.0)	4 (3.5)	
低カリウム血症	1 (0.7)			9 (6.5)	1 (0.7)		2 (1.3)	1 (0.6)		10 (8.8)	6 (5.3)	
低マグネシウム血症	5 (3.4)	1 (0.7)		3 (2.2)			4 (2.6)			2 (1.8)		
低アルブミン血症	2 (1.4)			3 (2.2)			2 (1.3)			2 (1.8)		
低リン酸血症	3 (2.0)			2 (1.4)	1 (0.7)					3 (2.6)	1 (0.9)	
高カルシウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)		3 (2.2)			1 (0.6)			2 (1.8)		
高カリウム血症	2 (1.4)			2 (1.4)	1 (0.7)		3 (1.9)	1 (0.6)		2 (1.8)		
悪液質	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.7)								
糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)					
高コレステロール血症	1 (0.7)	1 (0.7)										
高尿酸血症				1 (0.7)			1 (0.6)					
低カルシウム血症	1 (0.7)						2 (1.3)			3 (2.6)		
低血糖症	1 (0.7)	1 (0.7)										
食欲亢進				1 (0.7)								
体液貯留							1 (0.6)	1 (0.6)				
耐糖能障害										1 (0.9)		
痛風							1 (0.6)					
高ナトリウム血症										1 (0.9)		
神経系障害	48 (32.4)	1 (0.7)		52 (37.4)	8 (5.8)		77 (50.0)	4 (2.6)		47 (41.2)	3 (2.6)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
頭痛	12 (8.1)			17 (12.2)	2 (1.4)		15 (9.7)			17 (14.9)		
浮動性めまい	12 (8.1)			13 (9.4)	1 (0.7)		11 (7.1)			13 (11.4)	1 (0.9)	
錯感覚	8 (5.4)			4 (2.9)			16 (10.4)			7 (6.1)		
感覚鈍麻	2 (1.4)			7 (5.0)			1 (0.6)			3 (2.6)		
末梢性ニューロパチー	5 (3.4)			4 (2.9)			17 (11.0)	2 (1.3)		8 (7.0)	1 (0.9)	
味覚異常	4 (2.7)			3 (2.2)			18 (11.7)			9 (7.9)		
傾眠	2 (1.4)			5 (3.6)			3 (1.9)	1 (0.6)				
失神	3 (2.0)			3 (2.2)	2 (1.4)							
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.4)			3 (2.2)			9 (5.8)			4 (3.5)		
平衡障害	1 (0.7)			3 (2.2)			1 (0.6)			1 (0.9)		
健忘	1 (0.7)			2 (1.4)						2 (1.8)		
運動失調	1 (0.7)			1 (0.7)								
痙攣				2 (1.4)			1 (0.6)			1 (0.9)		
構語障害	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
不全片麻痺	1 (0.7)			1 (0.7)						2 (1.8)		
記憶障害	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
失神寸前の状態				2 (1.4)								
坐骨神経痛	1 (0.7)			1 (0.7)								
振戦				2 (1.4)			2 (1.3)					
灼熱感				1 (0.7)						1 (0.9)		
頚動脈閉塞	1 (0.7)											
頚動脈狭窄	1 (0.7)	1 (0.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
大脳動脈塞栓症	1 (0.7)											
脳血管発作				1 (0.7)	1 (0.7)							
注意力障害				1 (0.7)								
異常感覚				1 (0.7)			3 (1.9)			1 (0.9)		
ジスキネジア	1 (0.7)											
片麻痺				1 (0.7)	1 (0.7)							
ホルネル症候群				1 (0.7)								
水頭症				1 (0.7)	1 (0.7)							
知覚過敏	1 (0.7)											
筋緊張低下				1 (0.7)								
低酸素性虚血性脳症				1 (0.7)								
嗜眠				1 (0.7)						1 (0.9)		
神経痛				1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)		
末梢性運動ニューロパチー				1 (0.7)			3 (1.9)			1 (0.9)		
多発ニューロパチー	1 (0.7)									1 (0.9)		
味覚消失							1 (0.6)					
意識変容状態										1 (0.9)		
失語症										1 (0.9)		
味覚減退							1 (0.6)			2 (1.8)		
意識消失										1 (0.9)	1 (0.9)	
神経毒性							2 (1.3)					
末梢性感覚運動ニューロパチー							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
ヘルペス後神経痛							1 (0.6)					
精神運動亢進										1 (0.9)		
感覚消失							1 (0.6)					
脊髄圧迫							1 (0.6)	1 (0.6)				
感染症および寄生虫症	48 (32.4)	16 (10.8)		50 (36.0)	10 (7.2)	1 (0.7)	63 (40.9)	18 (11.7)	1 (0.6)	49 (43.0)	12 (10.5)	1 (0.9)
肺炎	12 (8.1)	8 (5.4)		5 (3.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	14 (9.1)	8 (5.2)		9 (7.9)	6 (5.3)	1 (0.9)
上気道感染	6 (4.1)			11 (7.9)			2 (1.3)			10 (8.8)	1 (0.9)	
鼻咽頭炎	7 (4.7)			6 (4.3)			6 (3.9)			5 (4.4)		
気管支炎	6 (4.1)	1 (0.7)		6 (4.3)	1 (0.7)		9 (5.8)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)		
副鼻腔炎	6 (4.1)			5 (3.6)						3 (2.6)		
尿路感染	4 (2.7)			7 (5.0)	2 (1.4)		2 (1.3)	1 (0.6)		8 (7.0)	1 (0.9)	
結膜炎	4 (2.7)			2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
インフルエンザ	3 (2.0)			3 (2.2)			5 (3.2)			2 (1.8)		
感染	4 (2.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)		3 (1.9)			2 (1.8)	1 (0.9)	
気道感染	3 (2.0)	1 (0.7)		2 (1.4)			6 (3.9)	3 (1.9)				
帯状疱疹	2 (1.4)			2 (1.4)			3 (1.9)			2 (1.8)		
医療機器関連感染	3 (2.0)	3 (2.0)								1 (0.9)	1 (0.9)	
口腔カンジダ症	1 (0.7)			2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
歯感染	2 (1.4)			1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)					
喉頭炎				2 (1.4)								
肺感染				2 (1.4)			4 (2.6)	1 (0.6)		1 (0.9)		
細菌性肺炎				2 (1.4)	2 (1.4)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver.17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
鼻炎	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
顎膿瘍	1 (0.7)									1 (0.9)		
アデノウイルス結膜炎				1 (0.7)								
細菌感染				1 (0.7)								
気管支肺炎	1 (0.7)									1 (0.9)		
蜂巣炎	1 (0.7)						4 (2.6)	2 (1.3)		1 (0.9)	1 (0.9)	
膀胱炎				1 (0.7)						1 (0.9)		
耳感染				1 (0.7)						1 (0.9)		
脳炎				1 (0.7)	1 (0.7)							
真菌感染				1 (0.7)						1 (0.9)		
胃腸炎	1 (0.7)						1 (0.6)					
クロストリジウム菌性胃腸炎				1 (0.7)	1 (0.7)							
消化管感染	1 (0.7)						1 (0.6)					
歯肉膿瘍	1 (0.7)											
麦粒腫				1 (0.7)								
感染性皮膚潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)										
肝膿瘍	1 (0.7)	1 (0.7)										
下気道感染				1 (0.7)								
細菌性下気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)										
粘膜感染				1 (0.7)								
口腔ヘルペス				1 (0.7)								
外耳炎				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.7)											
細菌性腹膜炎	1 (0.7)											
軟部組織感染				1 (0.7)								
脊髄感染	1 (0.7)	1 (0.7)										
足部白癬	1 (0.7)											
膣感染				1 (0.7)								
ウイルス感染	1 (0.7)						1 (0.6)			1 (0.9)		
外陰膣真菌感染				1 (0.7)								
四肢膿瘍							1 (0.6)					
細菌性気管支炎										1 (0.9)		
カンジダ感染							2 (1.3)			2 (1.8)		
カテーテル留置部位感染										1 (0.9)		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎										1 (0.9)	1 (0.9)	
クロストリジウム・ディフィシレ感染										1 (0.9)		
毛包炎							1 (0.6)					
歯肉炎							1 (0.6)					
単純ヘルペス										1 (0.9)		
注入部位感染							1 (0.6)					
大葉性肺炎							1 (0.6)					
限局性感染										2 (1.8)		
爪感染										1 (0.9)	1 (0.9)	
口腔真菌感染							3 (1.9)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
口腔感染							1 (0.6)					
精巣炎							1 (0.6)					
爪囲炎										1 (0.9)		
末梢神経感染							1 (0.6)					
咽頭炎										2 (1.8)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (0.9)	1 (0.9)	
壊死性肺炎							1 (0.6)	1 (0.6)				
処置後肺炎										1 (0.9)	1 (0.9)	
シュードモナス性敗血症										1 (0.9)		
膿疱性皮疹							2 (1.3)					
敗血症							1 (0.6)	1 (0.6)				
敗血症性ショック										1 (0.9)	1 (0.9)	
皮膚感染							1 (0.6)					
皮下組織膿瘍										1 (0.9)		
扁桃炎							1 (0.6)					
ウイルス性上気道感染										1 (0.9)		
外陰部膿瘍										1 (0.9)		
皮膚および皮下組織障害	49 (33.1)	1 (0.7)		48 (34.5)	2 (1.4)		62 (40.3)	1 (0.6)		55 (48.2)	1 (0.9)	
発疹	19 (12.8)			17 (12.2)	1 (0.7)		5 (3.2)			8 (7.0)		
そう痒症	17 (11.5)			16 (11.5)			2 (1.3)			3 (2.6)		
皮膚乾燥	12 (8.1)			8 (5.8)			5 (3.2)			3 (2.6)		
寝汗	4 (2.7)			4 (2.9)	1 (0.7)		3 (1.9)			2 (1.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
斑状丘疹状皮疹	4 (2.7)			3 (2.2)			1 (0.6)					
紅斑	6 (4.1)						8 (5.2)	1 (0.6)		10 (8.8)		
多汗症	5 (3.4)			1 (0.7)			1 (0.6)			3 (2.6)		
脱毛症	1 (0.7)			3 (2.2)			31 (20.1)			39 (34.2)		
皮膚炎	2 (1.4)	1 (0.7)		2 (1.4)			1 (0.6)					
湿疹	2 (1.4)			2 (1.4)								
斑状皮疹	1 (0.7)			3 (2.2)			1 (0.6)			1 (0.9)		
蕁麻疹	2 (1.4)			2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
水疱	2 (1.4)			1 (0.7)								
紅斑性皮疹	2 (1.4)			1 (0.7)			3 (1.9)					
そう痒性皮疹	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
皮膚剥脱	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)			1 (0.7)			3 (1.9)			1 (0.9)	1 (0.9)	
水疱性皮膚炎	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
薬疹				2 (1.4)								
日光角化症				1 (0.7)								
冷汗				1 (0.7)								
褥瘡性潰瘍	1 (0.7)											
過角化	1 (0.7)											
扁平苔癬	1 (0.7)											
汗疹	1 (0.7)											
爪変色				1 (0.7)			4 (2.6)			4 (3.5)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
爪の障害	1 (0.7)									3 (2.6)		
爪甲離床症				1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
皮膚疼痛				1 (0.7)						1 (0.9)		
光線過敏性反応	1 (0.7)						1 (0.6)					
全身性そう痒症	1 (0.7)						1 (0.6)					
須毛偽毛包炎				1 (0.7)								
全身性皮疹	1 (0.7)									1 (0.9)		
皮膚亀裂				1 (0.7)						2 (1.8)		
皮膚刺激				1 (0.7)								
皮膚病変				1 (0.7)								
日光皮膚炎				1 (0.7)								
うっ滞性皮膚炎	1 (0.7)											
毛細血管拡張症	1 (0.7)											
ざ瘡										1 (0.9)		
無汗症										1 (0.9)		
剥脱性皮膚炎							1 (0.6)					
睫毛眉毛脱落症							1 (0.6)					
爪床出血							1 (0.6)					
爪ジストロフィー							2 (1.3)			1 (0.9)		
爪線状隆起							2 (1.3)					
爪毒性							1 (0.6)					
神経皮膚炎							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪甲脱落症							3 (1.9)			3 (2.6)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							2 (1.3)			1 (0.9)		
丘疹性皮疹							1 (0.6)					
皮膚変色										2 (1.8)		
皮膚色素過剰							1 (0.6)			2 (1.8)		
皮膚壊死							1 (0.6)					
皮膚毒性							1 (0.6)					
皮膚潰瘍							1 (0.6)					
顔面腫脹										2 (1.8)		
中毒性皮疹										1 (0.9)		
臨床検査	40 (27.0)	7 (4.7)		48 (34.5)	8 (5.8)		35 (22.7)	10 (6.5)		43 (37.7)	19 (16.7)	
体重減少	9 (6.1)			13 (9.4)			8 (5.2)			8 (7.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.7)	1 (0.7)		9 (6.5)			1 (0.6)			4 (3.5)	1 (0.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.7)	2 (1.4)		7 (5.0)			1 (0.6)			1 (0.9)		
血中クレアチニン増加	6 (4.1)			5 (3.6)			3 (1.9)					
体重増加	6 (4.1)			4 (2.9)			3 (1.9)			2 (1.8)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)		4 (2.9)	1 (0.7)		2 (1.3)			3 (2.6)	1 (0.9)	
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.0)	1 (0.7)		3 (2.2)	1 (0.7)					1 (0.9)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.4)			4 (2.9)								
肝機能検査異常	3 (2.0)	2 (1.4)		1 (0.7)	1 (0.7)							
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)					
C－反応性蛋白増加	1 (0.7)			2 (1.4)			2 (1.3)			2 (1.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)							
ヘモグロビン減少	2 (1.4)			1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)		
血中ビリルビン増加	2 (1.4)	1 (0.7)										
血中コレステロール増加	1 (0.7)			1 (0.7)								
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)			4 (2.6)			2 (1.8)		
トランスアミナーゼ上昇				2 (1.4)	1 (0.7)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少				1 (0.7)								
細菌検査陽性	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)					
血中コルチゾール減少				1 (0.7)								
血中クレアチン増加	1 (0.7)											
血中ブドウ糖	1 (0.7)											
血中マグネシウム減少				1 (0.7)			1 (0.6)					
血圧上昇	1 (0.7)											
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)											
尿中血陽性	1 (0.7)											
呼吸音異常				1 (0.7)								
心雑音				1 (0.7)	1 (0.7)							
クロストリジウム検査	1 (0.7)											
フィブリンDダイマー増加				1 (0.7)								
糸球体濾過率減少				1 (0.7)								
B型肝炎表面抗原陽性	1 (0.7)											
リンパ球数減少				1 (0.7)	1 (0.7)		2 (1.3)	2 (1.3)		1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)					6 (3.9)	6 (3.9)		13 (11.4)	10 (8.8)	
酸素飽和度低下	1 (0.7)						1 (0.6)					
プロカルシトニン増加				1 (0.7)								
呼吸数減少				1 (0.7)	1 (0.7)							
遊離サイロキシン異常				1 (0.7)								
遊離トリヨードチロニン増加				1 (0.7)								
四肢X線異常				1 (0.7)								
アミラーゼ増加							1 (0.6)					
血中アルブミン減少										1 (0.9)		
血中重炭酸塩増加							1 (0.6)					
血中乳酸脱水素酵素減少										1 (0.9)		
血中カリウム減少							1 (0.6)			1 (0.9)		
血中カリウム増加							1 (0.6)					
血中ナトリウム減少										1 (0.9)		
血中尿酸増加							1 (0.6)					
体温上昇							1 (0.6)					
エンテロコッカス検査陽性										1 (0.9)		
心拍数増加										1 (0.9)		
クレブシエラ検査陽性										1 (0.9)		
好中球数増加							1 (0.6)			1 (0.9)		
血小板数減少							1 (0.6)					
呼吸数増加							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白血球数減少							8 (5.2)	5 (3.2)		14 (12.3)	7 (6.1)	
白血球数増加							2 (1.3)					
精神障害	26 (17.6)	3 (2.0)		30 (21.6)	2 (1.4)		24 (15.6)	1 (0.6)		18 (15.8)	4 (3.5)	
不眠症	11 (7.4)	2 (1.4)		9 (6.5)			14 (9.1)			8 (7.0)		
不安	6 (4.1)			10 (7.2)			3 (1.9)			2 (1.8)		
錯乱状態	5 (3.4)	1 (0.7)		6 (4.3)	1 (0.7)		3 (1.9)			1 (0.9)		
うつ病	5 (3.4)			3 (2.2)			3 (1.9)			4 (3.5)		
激越	2 (1.4)						3 (1.9)					
失見当識	1 (0.7)			1 (0.7)						1 (0.9)	1 (0.9)	
幻覚	2 (1.4)											
感情不安定				1 (0.7)								
無感情				1 (0.7)								
歯ぎしり				1 (0.7)								
譫妄	1 (0.7)											
幻視	1 (0.7)						1 (0.6)					
初期不眠症				1 (0.7)								
易刺激性				1 (0.7)								
精神状態変化	1 (0.7)									3 (2.6)	3 (2.6)	
気分動揺				1 (0.7)								
パニック発作				1 (0.7)	1 (0.7)							
睡眠障害	1 (0.7)											
妄想										1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
神経過敏							1 (0.6)					
精神病性障害							1 (0.6)	1 (0.6)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	28 (18.9)	17 (11.5)	8 (5.4)	19 (13.7)	7 (5.0)	5 (3.6)	8 (5.2)	3 (1.9)	4 (2.6)	7 (6.1)	2 (1.8)	3 (2.6)
悪性新生物進行	17 (11.5)	11 (7.4)	6 (4.1)	8 (5.8)	3 (2.2)	5 (3.6)	5 (3.2)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (2.6)		3 (2.6)
中枢神経系転移	1 (0.7)	1 (0.7)		3 (2.2)	1 (0.7)					1 (0.9)	1 (0.9)	
腫瘍疼痛	2 (1.4)	2 (1.4)		1 (0.7)						2 (1.8)		
乳癌				2 (1.4)	1 (0.7)							
癌疼痛	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)								
非小細胞肺癌	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)				1 (0.6)		1 (0.6)			
膀胱移行上皮癌	1 (0.7)	1 (0.7)										
肺の悪性新生物	1 (0.7)		1 (0.7)									
癌性リンパ管症	1 (0.7)											
悪性胸水				1 (0.7)	1 (0.7)							
メラノサイト性母斑				1 (0.7)								
骨転移	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)	1 (0.6)				
髄膜転移				1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)	1 (0.9)	
脊椎転移	1 (0.7)	1 (0.7)										
悪性新生物	1 (0.7)									1 (0.9)		
新生物進行				1 (0.7)	1 (0.7)							
卵巣新生物				1 (0.7)	1 (0.7)							
膵癌				1 (0.7)								
悪性心嚢液貯留				1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
皮膚乳頭腫	1 (0.7)											
腫瘍フレア				1 (0.7)								
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌							1 (0.6)	1 (0.6)				
血液およびリンパ系障害	24 (16.2)	3 (2.0)		20 (14.4)	4 (2.9)		88 (57.1)	63 (40.9)	1 (0.6)	69 (60.5)	47 (41.2)	
貧血	17 (11.5)	2 (1.4)		17 (12.2)	3 (2.2)		37 (24.0)	6 (3.9)	1 (0.6)	31 (27.2)	6 (5.3)	
血小板減少症	4 (2.7)			1 (0.7)	1 (0.7)		2 (1.3)					
白血球増加症	1 (0.7)	1 (0.7)		2 (1.4)			2 (1.3)	1 (0.6)		2 (1.8)	1 (0.9)	
リンパ節症	3 (2.0)									1 (0.9)		
好中球減少症				2 (1.4)	1 (0.7)		48 (31.2)	43 (27.9)		39 (34.2)	32 (28.1)	
低色素血				1 (0.7)								
リンパ節痛	1 (0.7)											
リンパ球減少症	1 (0.7)						1 (0.6)			3 (2.6)	2 (1.8)	
有熱性骨髄無形成										1 (0.9)	1 (0.9)	
発熱性好中球減少症							20 (13.0)	19 (12.3)		10 (8.8)	10 (8.8)	
血液毒性							1 (0.6)	1 (0.6)				
白血球減少症							15 (9.7)	11 (7.1)		14 (12.3)	12 (10.5)	
血管障害	24 (16.2)	4 (2.7)		18 (12.9)	3 (2.2)		10 (6.5)	2 (1.3)		17 (14.9)	4 (3.5)	
低血圧	8 (5.4)	1 (0.7)		3 (2.2)	1 (0.7)		3 (1.9)			4 (3.5)		
高血圧	6 (4.1)	1 (0.7)		4 (2.9)			1 (0.6)			3 (2.6)	1 (0.9)	
深部静脈血栓症	3 (2.0)			3 (2.2)	1 (0.7)		2 (1.3)			4 (3.5)	3 (2.6)	
ほてり	1 (0.7)			2 (1.4)						1 (0.9)		
塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
潮紅				2 (1.4)			1 (0.6)			1 (0.9)		
動脈硬化症	1 (0.7)											
循環虚脱				1 (0.7)								
大腿動脈閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)										
血腫				1 (0.7)								
起立性低血圧				1 (0.7)								
蒼白	1 (0.7)											
末梢動脈狭窄	1 (0.7)											
末梢冷感				1 (0.7)								
静脈周囲炎				1 (0.7)								
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.7)											
上大静脈症候群	1 (0.7)											
表在性血栓性静脈炎	1 (0.7)											
血栓症	1 (0.7)						1 (0.6)			1 (0.9)		
静脈瘤				1 (0.7)								
血管圧迫	1 (0.7)											
充血										1 (0.9)		
頚静脈血栓症							1 (0.6)	1 (0.6)				
静脈炎							1 (0.6)	1 (0.6)		2 (1.8)		
眼障害	16 (10.8)			17 (12.2)			15 (9.7)			23 (20.2)		
霧視	5 (3.4)			3 (2.2)			1 (0.6)					
視力障害	2 (1.4)			3 (2.2)						1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
白内障	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)					
流涙増加	1 (0.7)			2 (1.4)			8 (5.2)			14 (12.3)		
硝子体浮遊物	1 (0.7)			2 (1.4)								
複視	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
眼刺激				2 (1.4)			2 (1.3)			1 (0.9)		
網膜裂孔	1 (0.7)			1 (0.7)								
硝子体剥離	1 (0.7)			1 (0.7)								
眼精疲労	1 (0.7)											
眼乾燥				1 (0.7)			1 (0.6)			2 (1.8)		
眼のアレルギー	1 (0.7)											
眼出血				1 (0.7)								
眼そう痒症				1 (0.7)			1 (0.6)					
眼部腫脹				1 (0.7)								
眼瞼浮腫	1 (0.7)									1 (0.9)		
眼瞼下垂				1 (0.7)								
角膜炎	1 (0.7)											
涙液分泌低下				1 (0.7)								
眼窩浮腫				1 (0.7)								
視力低下	1 (0.7)											
硝子体出血				1 (0.7)								
眼瞼痙攣							1 (0.6)					
一過性失明										1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼脂										1 (0.9)		
眼運動障害										1 (0.9)		
眼瞼障害							1 (0.6)					
眼充血										1 (0.9)		
眼窩周囲浮腫										2 (1.8)		
老視							1 (0.6)					
心臓障害	13 (8.8)	3 (2.0)	1 (0.7)	18 (12.9)	8 (5.8)		11 (7.1)	2 (1.3)		11 (9.6)	4 (3.5)	
心房細動	3 (2.0)	1 (0.7)		2 (1.4)	1 (0.7)		2 (1.3)			3 (2.6)	3 (2.6)	
心嚢液貯留	1 (0.7)	1 (0.7)		4 (2.9)	3 (2.2)		2 (1.3)	1 (0.6)		2 (1.8)	2 (1.8)	
頻脈	1 (0.7)			4 (2.9)			2 (1.3)	1 (0.6)		5 (4.4)		
動悸	1 (0.7)			3 (2.2)								
洞性頻脈	3 (2.0)						2 (1.3)			1 (0.9)		
徐脈	2 (1.4)											
洞不全症候群	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
狭心症	1 (0.7)						1 (0.6)					
不整脈				1 (0.7)								
心房粗動				1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)		
第一度房室ブロック	1 (0.7)											
心停止				1 (0.7)	1 (0.7)							
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)										
心タンポナーデ				1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)	1 (0.9)	
心肺不全	1 (0.7)		1 (0.7)									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
心血管障害	1 (0.7)											
チアノーゼ				1 (0.7)						1 (0.9)		
右室不全				1 (0.7)								
心室細動				1 (0.7)	1 (0.7)							
心室性頻脈				1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)					
心房血栓症							1 (0.6)					
心膜炎							1 (0.6)	1 (0.6)				
頻脈性不整脈							1 (0.6)					
傷害、中毒および処置合併症	13 (8.8)		1 (0.7)	16 (11.5)	2 (1.4)		8 (5.2)	1 (0.6)		13 (11.4)	2 (1.8)	
注入に伴う反応	4 (2.7)			4 (2.9)			3 (1.9)			6 (5.3)	1 (0.9)	
転倒				3 (2.2)						1 (0.9)		
処置による疼痛	1 (0.7)			2 (1.4)	1 (0.7)					1 (0.9)		
挫傷	1 (0.7)			1 (0.7)								
擦過傷	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
頭部損傷	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)								
橈骨骨折	1 (0.7)			1 (0.7)								
外傷性骨折	1 (0.7)			1 (0.7)								
動物咬傷				1 (0.7)								
圧迫骨折				1 (0.7)								
上腕骨骨折	1 (0.7)											
関節脱臼	1 (0.7)											
靭帯捻挫				1 (0.7)			1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
肉離れ				1 (0.7)								
眼窩周囲血腫	1 (0.7)											
放射線皮膚損傷	1 (0.7)											
瘢痕				1 (0.7)								
手首関節骨折				1 (0.7)	1 (0.7)							
節足動物咬傷										1 (0.9)		
造影剤反応										1 (0.9)		
脊椎骨折							1 (0.6)					
胸椎骨折							1 (0.6)	1 (0.6)		1 (0.9)	1 (0.9)	
外傷性血腫										1 (0.9)		
静脈損傷							1 (0.6)					
創傷										1 (0.9)		
内分泌障害	9 (6.1)	1 (0.7)		16 (11.5)			1 (0.6)					
甲状腺機能低下症	6 (4.1)			13 (9.4)								
甲状腺機能亢進症	2 (1.4)			2 (1.4)								
甲状腺腫				2 (1.4)								
副腎機能不全	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.6)					
甲状腺炎				1 (0.7)								
腎および尿路障害	15 (10.1)			7 (5.0)	1 (0.7)		4 (2.6)	1 (0.6)		6 (5.3)		
排尿困難	4 (2.7)			1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		
頻尿	1 (0.7)			3 (2.2)			1 (0.6)					
腎不全	3 (2.0)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
尿閉	3 (2.0)						1 (0.6)	1 (0.6)				
血尿	2 (1.4)											
急性腎不全	1 (0.7)			1 (0.7)								
排尿躊躇	2 (1.4)											
尿失禁	1 (0.7)			1 (0.7)						1 (0.9)		
着色尿				1 (0.7)			1 (0.6)					
夜間頻尿	1 (0.7)											
腎盂腎杯拡張症				1 (0.7)	1 (0.7)							
腎障害				1 (0.7)								
肋骨脊柱角圧痛										1 (0.9)		
腎機能障害										1 (0.9)		
腎臓痛										1 (0.9)		
有痛性排尿困難										1 (0.9)		
耳および迷路障害	6 (4.1)			9 (6.5)						6 (5.3)	2 (1.8)	
回転性めまい	1 (0.7)			4 (2.9)						1 (0.9)	1 (0.9)	
耳垢栓塞				2 (1.4)								
難聴	1 (0.7)			1 (0.7)								
聴力低下	1 (0.7)			1 (0.7)						3 (2.6)	1 (0.9)	
耳鳴	1 (0.7)			1 (0.7)						2 (1.8)		
耳閉				1 (0.7)								
耳不快感	1 (0.7)											
耳の障害				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
耳痛	1 (0.7)											
聴覚過敏	1 (0.7)											
中耳滲出液	1 (0.7)											
乗物酔い				1 (0.7)								
頭位性回転性めまい										1 (0.9)		
生殖系および乳房障害	4 (2.7)	1 (0.7)		5 (3.6)			2 (1.3)			3 (2.6)		
乳房痛				2 (1.4)						1 (0.9)		
勃起不全	2 (1.4)						2 (1.3)					
骨盤痛	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)								
乳房腫瘤				1 (0.7)								
乳房腫脹				1 (0.7)								
非感染性精巣炎	1 (0.7)											
子宮障害				1 (0.7)								
腟出血				1 (0.7)								
腟分泌物										1 (0.9)		
腟の炎症										1 (0.9)		
肝胆道系障害	6 (4.1)	2 (1.4)		1 (0.7)			2 (1.3)					
胆嚢炎	2 (1.4)	1 (0.7)										
胆石症				1 (0.7)								
胆汁うっ滞	1 (0.7)											
肝毒性	1 (0.7)											
高ビリルビン血症	1 (0.7)						1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-44　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.7)	1 (0.7)										
肝細胞損傷							1 (0.6)					
免疫系障害	1 (0.7)			3 (2.2)			5 (3.2)	1 (0.6)		5 (4.4)		
造影剤アレルギー				1 (0.7)								
薬物過敏症	1 (0.7)						2 (1.3)	1 (0.6)		3 (2.6)		
過敏症				1 (0.7)			2 (1.3)			2 (1.8)		
季節性アレルギー				1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
社会環境	1 (0.7)											
歩行障害者	1 (0.7)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験） Table S.6.50 を改変］

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	148	148	148	139	139	139	154	154	154	114	114	114
全体	105 (70.9)	13 (8.8)		94 (67.6)	17 (12.2)		136 (88.3)	80 (51.9)		100 (87.7)	64 (56.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (34.5)	1 (0.7)		39 (28.1)	3 (2.2)		88 (57.1)	15 (9.7)		61 (53.5)	8 (7.0)	
疲労	27 (18.2)	1 (0.7)		19 (13.7)	2 (1.4)		44 (28.6)	10 (6.5)		34 (29.8)	3 (2.6)	
無力症	15 (10.1)			14 (10.1)	1 (0.7)		35 (22.7)	4 (2.6)		12 (10.5)	2 (1.8)	
発熱	4 (2.7)			4 (2.9)			8 (5.2)			9 (7.9)		
末梢性浮腫	5 (3.4)			3 (2.2)			15 (9.7)			13 (11.4)	1 (0.9)	
疼痛	2 (1.4)			2 (1.4)			7 (4.5)			7 (6.1)		
非心臓性胸痛							1 (0.6)					
悪寒	7 (4.7)			4 (2.9)			1 (0.6)			3 (2.6)		
胸痛												
粘膜の炎症	1 (0.7)			1 (0.7)			12 (7.8)	3 (1.9)		8 (7.0)	2 (1.8)	
カテーテル留置部位疼痛												
全身健康状態低下												
歩行障害												
倦怠感				1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
胸部不快感				1 (0.7)								
顔面浮腫										2 (1.8)		
インフルエンザ様疾患				1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table S.6.56 を改変］

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
末梢腫脹	1 (0.7)									1 (0.9)		
腋窩痛												
炎症												
医療機器合併症												
浮腫										2 (1.8)		
カテーテル留置部位紅斑												
硬結	1 (0.7)											
注入部位疼痛												
注入部位腫脹												
局所腫脹												
限局性浮腫												
多臓器不全												
小結節												
突然死												
口渇												
潰瘍												
カテーテル留置部位分泌物												
疾患進行												
溢出										1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
熱感										1 (0.9)		
全身性浮腫							1 (0.6)			1 (0.9)		
治癒不良										1 (0.9)		
注射部位内出血										1 (0.9)		
注射部位腫瘤												
注射部位反応										1 (0.9)		
腫瘤												
温度変化不耐症										1 (0.9)		
血管穿刺部位血栓												
乾燥症							1 (0.6)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (10.1)	4 (2.7)		14 (10.1)	3 (2.2)		18 (11.7)	2 (1.3)		15 (13.2)	2 (1.8)	
咳嗽	4 (2.7)			5 (3.6)						2 (1.8)		
呼吸困難	3 (2.0)			4 (2.9)	2 (1.4)		4 (2.6)	1 (0.6)		4 (3.5)		
喀血	1 (0.7)						1 (0.6)					
胸水							1 (0.6)					
湿性咳嗽	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)					
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)										
鼻閉	1 (0.7)											
口腔咽頭痛	1 (0.7)						1 (0.6)			2 (1.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発声障害							4 (2.6)			1 (0.9)		
労作性呼吸困難												
低酸素症	1 (0.7)			2 (1.4)	1 (0.7)							
肺臓炎	5 (3.4)	2 (1.4)		3 (2.2)	1 (0.7)					1 (0.9)	1 (0.9)	
呼吸不全												
鼻漏				1 (0.7)						1 (0.9)		
気道うっ血												
慢性閉塞性肺疾患												
鼻出血							1 (0.6)			1 (0.9)		
上気道咳症候群												
喘鳴												
気管支痙攣							1 (0.6)			1 (0.9)		
アレルギー性鼻炎										1 (0.9)		
副鼻腔うっ血				1 (0.7)								
間質性肺疾患	2 (1.4)	1 (0.7)										
起坐呼吸												
誤嚥												
喘息クリーゼ												
安静時呼吸困難										1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺浸潤												
縦隔障害												
閉塞性気道障害												
副鼻腔分泌過多												
気胸												
肺うっ血												
肺出血												
くしゃみ												
変色痰												
咽喉刺激感												
声帯肥厚												
急性呼吸不全												
咽喉乾燥							1 (0.6)					
しゃっくり							4 (2.6)					
胸水症							1 (0.6)	1 (0.6)				
喉頭の炎症							1 (0.6)					
鼻部不快感							1 (0.6)					
鼻乾燥										1 (0.9)		
鼻閉塞												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
咽頭の炎症							1 (0.6)					
咽頭白斑症							1 (0.6)					
胸膜痛												
低音性連続性ラ音												
胃腸障害	36 (24.3)	2 (1.4)		38 (27.3)	2 (1.4)		74 (48.1)	5 (3.2)		55 (48.2)	6 (5.3)	
便秘	7 (4.7)			6 (4.3)			8 (5.2)	1 (0.6)		13 (11.4)	1 (0.9)	
悪心	16 (10.8)	1 (0.7)		18 (12.9)	1 (0.7)		39 (25.3)			31 (27.2)	2 (1.8)	
下痢	12 (8.1)	1 (0.7)		10 (7.2)	1 (0.7)		38 (24.7)	3 (1.9)		24 (21.1)		
嘔吐	6 (4.1)			9 (6.5)			8 (5.2)			12 (10.5)		
腹痛	1 (0.7)						3 (1.9)			2 (1.8)	1 (0.9)	
上腹部痛	1 (0.7)			2 (1.4)			3 (1.9)			6 (5.3)		
口内乾燥	1 (0.7)			3 (2.2)			1 (0.6)			2 (1.8)		
腹部膨満	1 (0.7)			2 (1.4)						2 (1.8)		
嚥下障害							2 (1.3)			1 (0.9)	1 (0.9)	
口内炎				3 (2.2)			11 (7.1)	1 (0.6)		12 (10.5)	1 (0.9)	
消化不良	2 (1.4)						3 (1.9)			4 (3.5)		
胃炎				1 (0.7)								
胃食道逆流性疾患				1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		
腹水												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
放屁	1 (0.7)									1 (0.9)		
舌痛				1 (0.7)								
歯痛												
下腹部痛												
大腸炎	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
口腔内痛												
直腸出血												
腹部硬直												
腹部圧痛												
肛門そう痒症												
肛門直腸不快感												
呼気臭												
口唇炎	1 (0.7)											
齲歯												
おくび												
便失禁												
歯肉紅斑												
歯肉の炎症												
歯肉痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
吐血												
血便排泄												
鼠径ヘルニア												
腸管穿孔												
過敏性腸症候群												
口唇乾燥												
口唇潰瘍				1 (0.7)								
下部消化管出血												
口腔内出血												
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)											
嚥下痛							1 (0.6)			1 (0.9)	1 (0.9)	
食道炎												
吐き戻し												
舌障害				1 (0.7)								
肛門の炎症										1 (0.9)		
歯不快感												
胃腸出血												
歯肉腫脹												
痔核												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
裂孔ヘルニア												
大腸穿孔										1 (0.9)	1 (0.9)	
小腸閉塞												
舌苔										1 (0.9)		
上部消化管出血							1 (0.6)	1 (0.6)				
筋骨格系および結合組織障害	18 (12.2)	1 (0.7)		18 (12.9)	2 (1.4)		36 (23.4)	1 (0.6)		30 (26.3)		
関節痛	9 (6.1)			7 (5.0)			8 (5.2)			8 (7.0)		
筋骨格痛	4 (2.7)			5 (3.6)			3 (1.9)			4 (3.5)		
背部痛	1 (0.7)						1 (0.6)			1 (0.9)		
四肢痛	2 (1.4)						6 (3.9)			2 (1.8)		
筋肉痛	1 (0.7)			6 (4.3)	1 (0.7)		16 (10.4)			14 (12.3)		
筋骨格系胸痛												
骨痛							3 (1.9)	1 (0.6)		1 (0.9)		
筋痙縮	4 (2.7)						2 (1.3)			2 (1.8)		
筋力低下							1 (0.6)			2 (1.8)		
頚部痛												
側腹部痛				1 (0.7)			1 (0.6)					
筋骨格不快感							1 (0.6)					
脊椎痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節炎				1 (0.7)								
関節腫脹				1 (0.7)								
筋骨格硬直										1 (0.9)		
顎痛												
肩回旋筋腱板症候群												
滑液包炎												
瘻孔												
尿径部痛												
肥厚性骨関節障害												
関節硬直	1 (0.7)											
筋攣縮												
変形性関節症												
骨壊死	1 (0.7)	1 (0.7)										
顎骨壊死												
骨粗鬆症												
骨粗鬆症性骨折												
病的骨折												
関節周囲炎												
リウマチ性多発筋痛				1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
リウマチ性障害				1 (0.7)								
顎関節症候群												
ばち状指							1 (0.6)					
関節可動域低下												
四肢不快感										1 (0.9)		
筋緊張												
ミオパチー										1 (0.9)		
代謝および栄養障害	25 (16.9)			18 (12.9)	2 (1.4)		33 (21.4)	5 (3.2)		22 (19.3)	2 (1.8)	
食欲減退	18 (12.2)			12 (8.6)			26 (16.9)	2 (1.3)		16 (14.0)	1 (0.9)	
高血糖							2 (1.3)	1 (0.6)		1 (0.9)		
低ナトリウム血症	1 (0.7)			2 (1.4)						1 (0.9)		
脱水	1 (0.7)			3 (2.2)			2 (1.3)	1 (0.6)		3 (2.6)	2 (1.8)	
低カリウム血症				1 (0.7)						2 (1.8)	1 (0.9)	
低マグネシウム血症	3 (2.0)						2 (1.3)			1 (0.9)		
低アルブミン血症				2 (1.4)			1 (0.6)			1 (0.9)		
低リン酸血症	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)		
高カルシウム血症												
高カリウム血症	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)					1 (0.9)		
悪液質												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
糖尿病							1 (0.6)					
高コレステロール血症												
高尿酸血症												
低カルシウム血症							1 (0.6)					
低血糖症												
食欲亢進												
体液貯留							1 (0.6)	1 (0.6)				
耐糖能障害												
痛風												
高ナトリウム血症										1 (0.9)		
神経系障害	13 (8.8)			13 (9.4)	2 (1.4)		53 (34.4)	2 (1.3)		29 (25.4)	2 (1.8)	
頭痛	2 (1.4)						5 (3.2)			1 (0.9)		
浮動性めまい	1 (0.7)			2 (1.4)			3 (1.9)			4 (3.5)		
錯感覚	3 (2.0)			2 (1.4)			13 (8.4)			7 (6.1)		
感覚鈍麻				1 (0.7)						2 (1.8)		
末梢性ニューロパチー	2 (1.4)			1 (0.7)			17 (11.0)	2 (1.3)		8 (7.0)	1 (0.9)	
味覚異常	3 (2.0)			2 (1.4)			17 (11.0)			8 (7.0)		
傾眠				1 (0.7)								
失神				2 (1.4)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
末梢性感覚ニューロパチー				1 (0.7)			9 (5.8)			4 (3.5)		
平衡障害												
健忘												
運動失調												
痙攣												
構語障害												
不全片麻痺	1 (0.7)											
記憶障害	1 (0.7)											
失神寸前の状態				1 (0.7)								
坐骨神経痛												
振戦				1 (0.7)								
灼熱感				1 (0.7)						1 (0.9)		
頚動脈閉塞												
頚動脈狭窄												
大脳動脈塞栓症												
脳血管発作				1 (0.7)	1 (0.7)							
注意力障害												
異常感覚							3 (1.9)			1 (0.9)		
ジスキネジア												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
片麻痺												
ホルネル症候群												
水頭症												
知覚過敏												
筋緊張低下												
低酸素性虚血性脳症												
嗜眠												
神経痛										1 (0.9)		
末梢性運動ニューロパチー				1 (0.7)			3 (1.9)			1 (0.9)		
多発ニューロパチー										1 (0.9)		
味覚消失												
意識変容状態												
失語症												
味覚減退							1 (0.6)			2 (1.8)		
意識消失										1 (0.9)	1 (0.9)	
神経毒性							1 (0.6)					
末梢性感覚運動ニューロパチー							1 (0.6)					
ヘルペス後神経痛												
精神運動亢進												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
感覚消失							1 (0.6)					
脊髄圧迫												
感染症および寄生虫症	6 (4.1)	1 (0.7)		3 (2.2)	1 (0.7)		23 (14.9)	7 (4.5)		12 (10.5)	5 (4.4)	
肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)					5 (3.2)	3 (1.9)		3 (2.6)	2 (1.8)	
上気道感染	2 (1.4)											
鼻咽頭炎							1 (0.6)					
気管支炎				1 (0.7)			2 (1.3)	2 (1.3)				
副鼻腔炎												
尿路感染										1 (0.9)		
結膜炎	2 (1.4)						1 (0.6)			1 (0.9)		
インフルエンザ							1 (0.6)					
感染	1 (0.7)						1 (0.6)			1 (0.9)		
気道感染							3 (1.9)	2 (1.3)				
帯状疱疹							1 (0.6)					
医療機器関連感染												
口腔カンジダ症							1 (0.6)					
歯感染												
喉頭炎												
肺感染							3 (1.9)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性肺炎												
鼻炎												
顎膿瘍												
アデノウイルス結膜炎				1 (0.7)								
細菌感染												
気管支肺炎												
蜂巣炎												
膀胱炎												
耳感染												
脳炎				1 (0.7)	1 (0.7)							
真菌感染												
胃腸炎												
クロストリジウム菌性胃腸炎												
消化管感染							1 (0.6)					
歯肉膿瘍												
麦粒腫												
感染性皮膚潰瘍												
肝膿瘍												
下気道感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性下気道感染												
粘膜感染												
口腔ヘルペス												
外耳炎												
パラインフルエンザウイルス感染												
細菌性腹膜炎												
軟部組織感染												
脊髄感染												
足部白癬												
腟感染												
ウイルス感染												
外陰腟真菌感染												
四肢膿瘍												
細菌性気管支炎												
カンジダ感染							2 (1.3)					
カテーテル留置部位感染										1 (0.9)		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎												
クロストリジウム・ディフィシレ感染												
毛包炎							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯肉炎							1 (0.6)					
単純ヘルペス										1 (0.9)		
注入部位感染							1 (0.6)					
大葉性肺炎							1 (0.6)					
限局性感染										1 (0.9)		
爪感染										1 (0.9)	1 (0.9)	
口腔真菌感染							1 (0.6)					
口腔感染												
精巣炎												
爪囲炎										1 (0.9)		
末梢神経感染							1 (0.6)					
咽頭炎										1 (0.9)		
マイコプラズマ性肺炎										1 (0.9)	1 (0.9)	
壊死性肺炎												
処置後肺炎										1 (0.9)	1 (0.9)	
シュードモナス性敗血症												
膿疱性皮疹												
敗血症												
敗血症性ショック										1 (0.9)	1 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚感染												
皮下組織膿瘍												
扁桃炎												
ウイルス性上気道感染												
外陰部膿瘍												
皮膚および皮下組織障害	35 (23.6)	1 (0.7)		25 (18.0)	2 (1.4)		51 (33.1)			49 (43.0)	1 (0.9)	
発疹	16 (10.8)			11 (7.9)	1 (0.7)		4 (2.6)			4 (3.5)		
そう痒症	14 (9.5)			10 (7.2)			1 (0.6)			3 (2.6)		
皮膚乾燥	6 (4.1)			5 (3.6)			2 (1.3)			3 (2.6)		
寝汗	1 (0.7)						1 (0.6)					
斑状丘疹状皮疹	3 (2.0)			2 (1.4)			1 (0.6)					
紅斑	4 (2.7)						5 (3.2)			6 (5.3)		
多汗症	2 (1.4)						1 (0.6)			1 (0.9)		
脱毛症	1 (0.7)						28 (18.2)			39 (34.2)		
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)										
湿疹	1 (0.7)			2 (1.4)								
斑状皮疹	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
蕁麻疹	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
水疱												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
紅斑性皮疹	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)					
そう痒性皮疹	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)					
皮膚剥脱	2 (1.4)						1 (0.6)			1 (0.9)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)			1 (0.7)			3 (1.9)			1 (0.9)	1 (0.9)	
水疱性皮膚炎	1 (0.7)			1 (0.7)	1 (0.7)							
薬疹				1 (0.7)								
日光角化症												
冷汗												
褥瘡性潰瘍												
過角化												
扁平苔癬												
汗疹												
爪変色							4 (2.6)			4 (3.5)		
爪の障害	1 (0.7)									2 (1.8)		
爪甲離床症							1 (0.6)			1 (0.9)		
皮膚疼痛										1 (0.9)		
光線過敏性反応							1 (0.6)					
全身性そう痒症							1 (0.6)					
須毛偽毛包炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身性皮疹	1 (0.7)									1 (0.9)		
皮膚亀裂				1 (0.7)						2 (1.8)		
皮膚刺激												
皮膚病変												
日光皮膚炎												
うっ滞性皮膚炎	1 (0.7)											
毛細血管拡張症												
ざ瘡										1 (0.9)		
無汗症												
剥脱性皮膚炎												
睫毛眉毛脱落症							1 (0.6)					
爪床出血												
爪ジストロフィー							2 (1.3)					
爪線状隆起							2 (1.3)					
爪毒性							1 (0.6)					
神経皮膚炎							1 (0.6)					
爪甲脱落症							3 (1.9)			3 (2.6)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							2 (1.3)			1 (0.9)		
丘疹性皮疹							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚変色										2 (1.8)		
皮膚色素過剰										1 (0.9)		
皮膚壊死												
皮膚毒性							1 (0.6)					
皮膚潰瘍							1 (0.6)					
顔面腫脹										2 (1.8)		
中毒性皮疹										1 (0.9)		
臨床検査	11 (7.4)	2 (1.4)		24 (17.3)	2 (1.4)		19 (12.3)	9 (5.8)		28 (24.6)	19 (16.7)	
体重減少	2 (1.4)			2 (1.4)			4 (2.6)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)			6 (4.3)			1 (0.6)			3 (2.6)	1 (0.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	1 (0.7)		6 (4.3)			1 (0.6)			1 (0.9)		
血中クレアチニン増加	1 (0.7)			4 (2.9)			1 (0.6)					
体重増加				1 (0.7)			1 (0.6)					
血中アルカリホスファターゼ増加				2 (1.4)			1 (0.6)			3 (2.6)	1 (0.9)	
血中乳酸脱水素酵素増加				2 (1.4)								
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.4)			4 (2.9)								
肝機能検査異常												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.7)											
Ｃ－反応性蛋白増加										2 (1.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.7)	1 (0.7)							
ヘモグロビン減少										1 (0.9)		
血中ビリルビン増加	1 (0.7)											
血中コレステロール増加												
血中ブドウ糖増加												
トランスアミナーゼ上昇				2 (1.4)	1 (0.7)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少				1 (0.7)								
細菌検査陽性												
血中コルチゾール減少				1 (0.7)								
血中クレアチン増加	1 (0.7)											
血中ブドウ糖												
血中マグネシウム減少				1 (0.7)			1 (0.6)					
血圧上昇												
血中トリグリセリド増加												
尿中血陽性												
呼吸音異常												
心雑音												
クロストリジウム検査												
フィブリンDダイマー増加												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
糸球体濾過率減少												
B型肝炎表面抗原陽性												
リンパ球数減少										1 (0.9)	1 (0.9)	
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)					6 (3.9)	6 (3.9)		13 (11.4)	10 (8.8)	
酸素飽和度低下												
プロカルシトニン増加												
呼吸数減少												
遊離サイロキシン異常				1 (0.7)								
遊離トリヨードチロニン増加				1 (0.7)								
四肢X線異常												
アミラーゼ増加												
血中アルブミン減少												
血中重炭酸塩増加							1 (0.6)					
血中乳酸脱水素酵素減少												
血中カリウム減少												
血中カリウム増加												
血中ナトリウム減少												
血中尿酸増加												
体温上昇												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
エンテロコッカス検査陽性												
心拍数増加										1 (0.9)		
クレブシエラ検査陽性												
好中球数増加												
血小板数減少												
呼吸数増加												
白血球数減少							8 (5.2)	5 (3.2)		14 (12.3)	7 (6.1)	
白血球数増加												
精神障害	4 (2.7)			1 (0.7)			2 (1.3)			1 (0.9)		
不眠症	3 (2.0)						1 (0.6)					
不安										1 (0.9)		
錯乱状態												
うつ病												
激越	1 (0.7)						1 (0.6)					
失見当識												
幻覚												
感情不安定												
無感情												
歯ぎしり				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
譫妄												
幻視												
初期不眠症												
易刺激性												
精神状態変化												
気分動揺												
パニック発作												
睡眠障害												
妄想												
神経過敏												
精神病性障害												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)			2 (1.4)								
悪性新生物進行												
中枢神経系転移												
腫瘍疼痛												
乳癌												
癌疼痛				1 (0.7)								
非小細胞肺癌												
膀胱移行上皮癌												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺の悪性新生物												
癌性リンパ管症												
悪性胸水												
メラノサイト性母斑				1 (0.7)								
骨転移												
髄膜転移												
脊椎転移												
悪性新生物												
新生物進行												
卵巣新生物												
膵癌												
悪性心嚢液貯留												
皮膚乳頭腫	1 (0.7)											
腫瘍フレア												
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌												
血液およびリンパ系障害	8 (5.4)	1 (0.7)		3 (2.2)			80 (51.9)	58 (37.7)		62 (54.4)	41 (36.0)	
貧血	4 (2.7)	1 (0.7)		2 (1.4)			28 (18.2)	4 (2.6)		25 (21.9)	3 (2.6)	
血小板減少症	3 (2.0)						2 (1.3)					
白血球増加症										1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
リンパ節症				1 (0.7)			46 (29.9)	42 (27.3)		37 (32.5)	31 (27.2)	
好中球減少症												
低色素血												
リンパ節痛												
リンパ球減少症	1 (0.7)						1 (0.6)			3 (2.6)	2 (1.8)	
有熱性骨髄無形成										1 (0.9)	1 (0.9)	
発熱性好中球減少症							19 (12.3)	18 (11.7)		8 (7.0)	8 (7.0)	
血液毒性							1 (0.6)	1 (0.6)				
白血球減少症							14 (9.1)	10 (6.5)		13 (11.4)	12 (10.5)	
血管障害	1 (0.7)			2 (1.4)			1 (0.6)	1 (0.6)		4 (3.5)		
低血圧												
高血圧												
深部静脈血栓症												
ほてり												
塞栓症												
潮紅										1 (0.9)		
動脈硬化症	1 (0.7)											
循環虚脱												
大腿動脈閉塞												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血腫												
起立性低血圧				1 (0.7)								
蒼白												
末梢動脈狭窄												
末梢冷感				1 (0.7)								
静脈周囲炎												
鎖骨下静脈血栓症												
上大静脈症候群												
表在性血栓性静脈炎												
血栓症												
静脈瘤												
血管圧迫												
充血										1 (0.9)		
頚静脈血栓症												
静脈炎							1 (0.6)	1 (0.6)		2 (1.8)		
眼障害	5 (3.4)			4 (2.9)			7 (4.5)			13 (11.4)		
霧視	2 (1.4)			1 (0.7)			1 (0.6)					
視力障害										1 (0.9)		
白内障												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
流涙増加	1 (0.7)						5 (3.2)			9 (7.9)		
硝子体浮遊物				1 (0.7)								
複視												
眼刺激										1 (0.9)		
網膜裂孔												
硝子体剥離												
眼精疲労	1 (0.7)											
眼乾燥				1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
眼のアレルギー	1 (0.7)											
眼出血												
眼そう痒症							1 (0.6)					
眼部腫脹												
眼瞼浮腫												
眼瞼下垂												
角膜炎												
涙液分泌低下				1 (0.7)								
眼窩浮腫												
視力低下												
硝子体出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼瞼痙攣												
一過性失明												
眼脂												
眼運動障害												
眼瞼障害							1 (0.6)					
眼充血												
眼窩周囲浮腫										1 (0.9)		
老視												
心臓障害	2 (1.4)			3 (2.2)	2 (1.4)		2 (1.3)	1 (0.6)		1 (0.9)		
心房細動				1 (0.7)								
心嚢液貯留				2 (1.4)	2 (1.4)							
頻脈							1 (0.6)	1 (0.6)		1 (0.9)		
動悸												
洞性頻脈												
徐脈	1 (0.7)											
洞不全症候群												
狭心症												
不整脈												
心房粗動												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
第一度房室ブロック												
心停止												
心不全												
心タンポナーデ				1 (0.7)	1 (0.7)							
心肺不全												
心血管障害	1 (0.7)											
チアノーゼ				1 (0.7)								
右室不全												
心室細動												
心室性頻脈												
心房血栓症												
心膜炎												
頻脈性不整脈							1 (0.6)					
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.7)			5 (3.6)			4 (2.6)			6 (5.3)	1 (0.9)	
注入に伴う反応	4 (2.7)			4 (2.9)			3 (1.9)			5 (4.4)	1 (0.9)	
転倒												
処置による疼痛												
挫傷												
擦過傷				1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頭部損傷												
橈骨骨折												
外傷性骨折												
動物咬傷												
圧迫骨折												
上腕骨骨折												
関節脱臼												
靭帯捻挫												
肉離れ												
眼窩周囲血腫												
放射線皮膚損傷												
瘢痕												
手首関節骨折												
節足動物咬傷												
造影剤反応												
脊椎骨折												
胸椎骨折												
外傷性血腫										1 (0.9)		
静脈損傷							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
創傷												
内分泌障害	8 (5.4)			16 (11.5)								
甲状腺機能低下症	6 (4.1)			13 (9.4)								
甲状腺機能亢進症	2 (1.4)			2 (1.4)								
甲状腺腫				2 (1.4)								
副腎機能不全												
甲状腺炎				1 (0.7)								
腎および尿路障害	1 (0.7)			1 (0.7)			1 (0.6)			1 (0.9)		
排尿困難												
頻尿												
腎不全	1 (0.7)											
尿閉												
血尿												
急性腎不全				1 (0.7)								
排尿躊躇												
尿失禁										1 (0.9)		
着色尿							1 (0.6)					
夜間頻尿												
腎盂腎杯拡張症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎障害												
肋骨脊柱角圧痛												
腎機能障害												
腎臓痛												
有痛性排尿困難												
耳および迷路障害										2 (1.8)	1 (0.9)	
回転性めまい												
耳垢栓塞												
難聴												
聴力低下										1 (0.9)	1 (0.9)	
耳鳴												
耳閉												
耳不快感												
耳の障害												
耳痛												
聴覚過敏												
中耳滲出液												
乗物酔い												
頭位性回転性めまい										1 (0.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
生殖系および乳房障害										1 (0.9)		
乳房痛												
勃起不全												
骨盤痛												
乳房腫瘤												
乳房腫脹												
非感染性精巣炎												
子宮障害												
腟出血												
腟分泌物												
腟の炎症										1 (0.9)		
肝胆道系障害	3 (2.0)	1 (0.7)					2 (1.3)					
胆嚢炎												
胆石症												
胆汁うっ滞												
肝毒性	1 (0.7)											
高ビリルビン血症	1 (0.7)						1 (0.6)					
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.7)	1 (0.7)										
肝細胞損傷							1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-45　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（CA209057 試験）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						DOCETAXEL					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
免疫系障害				1 (0.7)			4 (2.6)	1 (0.6)		4 (3.5)		
造影剤アレルギー												
薬物過敏症							2 (1.3)	1 (0.6)		3 (2.6)		
過敏症				1 (0.7)			2 (1.3)			2 (1.8)		
季節性アレルギー												
社会環境												
歩行障害者												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」とされた場合は副作用として集計した．

副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（CA209057 試験）Table S.6.56 を改変］

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（薬食審査発 0323 第 1 号，平成 24 年 3 月 23 日）	5.4-30
2） Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-14
3） Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, Shibata S, LoRusso P, Yerk M, et al. Phase I study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: a national cancer institute organ dysfunction working group study. J Clin Oncol. 2010;28:4507-12.	5.4-31

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1） McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al. Double-Blind Randomized Phase II Study of the Combination of Sorafenib and Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: A Report From the 11715 Study Group. J Clin Oncol. 2008;26:2178-85.	5.4-19
2） Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer. 2011;47:1476-83.	5.4-20
3） Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Oncologic Drugs Advisory Committee. Briefing Material: May 3, 2004 AM Session - Genasense. 2004 May 3-4.	5.4-21
4） Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:358-65.	5.4-22
5） Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507-16.	5.4-23

6）Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Bröcker EB, et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. Ann Oncol. 2006;17:563-70.	5.4-24
7）Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2011;364:2517-26.	5.4-25
8）Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann Oncol. 2011;22:787-93.	5.4-26
9）Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.	5.4-27
10）Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366:2443-54.	5.4-28

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009 July.	5.4-29
2）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-14

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 18
2.7.6.1　第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験（ONO-4538-01 試験）（評価資料） 21
2.7.6.2　A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies［CA209001（MDX1106-01）］（評価資料） 69
2.7.6.3　A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies［CA209003（MDX1106-03）］（評価資料） 148
2.7.6.4　A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies［CA209003（MDX1106-03）］－Addendum 1 to Final Clinical Study Report（評価資料） 216
2.7.6.5　An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC）（CA209017 試験）（評価資料） ..231
2.7.6.6　An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC）（CA209057 試験）（評価資料） 304
2.7.6.7　第Ⅱ相試験　進行扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-05 試験）（評価資料） 417
2.7.6.8　第Ⅱ相試験　進行非扁平上皮非小細胞肺がんに対する多施設共同非盲検非対照試験（ONO-4538-06 試験）（参考資料） 468
2.7.6.9　A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab（BMS-936558）in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens（CA209063）（評価資料） 526
2.7.6.10　A Single-Arm Phase 2 Study of Nivolumab（BMS-936558）in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens（Addendum 1）（CA209063）（評価資料） 567

2.7.6.11 A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects With Progressive Advanced / Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209010）（評価資料）..... 603
2.7.6.12 付録..... 644

表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表..... 19
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）..... 21
表 2.7.6.1-2 単回投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）..... 26
表 2.7.6.1-3 反復投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）..... 28
表 2.7.6.1-4 継続投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）..... 30
表 2.7.6.1-5 長期観察期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）..... 32
表 2.7.6.1-6 中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験）..... 35
表 2.7.6.1-7 背景因子の一様性（ONO-4538-01 試験）..... 37
表 2.7.6.1-8 投与状況（ONO-4538-01 試験）..... 39
表 2.7.6.1-9 最良総合効果（ONO-4538-01 試験）..... 39
表 2.7.6.1-10 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）..... 42
表 2.7.6.1-11 有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）..... 44
表 2.7.6.1-12 有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）..... 46
表 2.7.6.1-13 副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）..... 53
表 2.7.6.1-14 心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）..... 62
表 2.7.6.1-15 胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）..... 63
表 2.7.6.1-16 単回静脈内持続投与後の ONO-4538 の薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）..... 65
表 2.7.6.1-17 反復静脈内持続投与後の ONO-4538 の薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）..... 65
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（CA209001 試験）..... 69
表 2.7.6.2-2 単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）..... 74

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

表 2.7.6.2-3　単回投与期の初回コホート 1 日目の治験スケジュール(CA209001 試験) 77
表 2.7.6.2-4　単回投与期の 2 回目以降のコホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験） 78
表 2.7.6.2-5　反復投与期の治験スケジュール（CA209001 試験） 79
表 2.7.6.2-6　長期観察期の治験スケジュール（CA209001 試験） 81
表 2.7.6.2-7　被験者の内訳（CA209001 試験） 83
表 2.7.6.2-8　背景因子の一様性（CA209001 試験） 84
表 2.7.6.2-9　投与状況（CA209001 試験） 86
表 2.7.6.2-10　奏効率及び病勢制御率（CA209001 試験） 88
表 2.7.6.2-11　PSA 奏効及び PSA 進行（CA209001 試験） 89
表 2.7.6.2-12　奏効までの期間及び奏効期間（CA209001 試験） 90
表 2.7.6.2-13　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209001 試験） 92
表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験） 94
表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験） 112
表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験） 120
表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験） 126
表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験） 131
表 2.7.6.2-19　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験） 137
表 2.7.6.2-20　臨床検査値の副作用の発現頻度（全被験者における発現率が 10%以上）（CA209001 試験） 139
表 2.7.6.2-21　ECOG Performance Status（CA209001 試験） 141
表 2.7.6.2-22　薬物動態パラメータの要約統計量（CA209001 試験） 144
表 2.7.6.2-23　Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価の要約（CA209001 試験） 145
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験） 148
表 2.7.6.3-2　治験デザイン（CA209003 試験） 153
表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験） 156
表 2.7.6.3-4　前治療の要約（CA209003 試験） 158
表 2.7.6.3-5　投与状況（CA209003 試験） 160
表 2.7.6.3-6　治験中止理由及び治験薬投与中止理由（CA209003 試験） 162
表 2.7.6.3-7　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験） 164
表 2.7.6.3-8　非小細胞肺がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間（CA209003 試験） 166

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

表 2.7.6.3-9　奏効期間（CA209003 試験）.....168
表 2.7.6.3-10　がん腫別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）.....172
表 2.7.6.3-11　用量別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）.....173
表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）.....175
表 2.7.6.3-13　副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）.....177
表 2.7.6.3-14　治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）.....179
表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209003 試験）.....181
表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....190
表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）
.....194
表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....197
表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧
（CA209003 試験）.....200
表 2.7.6.3-20　免疫原性（CA209003 試験）.....205
表 2.7.6.3-21　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に
1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 及びサイクル 3 における薬物動
態パラメータ（CA209003 試験）.....208
表 2.7.6.3-22　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に
1 回反復静脈内持続投与したときのトラフ濃度及び Ceoi（CA209003 試験）.....210
表 2.7.6.3-23　サイクル 1 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に
関する結果（CA209003 試験）.....212
表 2.7.6.3-24　サイクル 3 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に
関する結果（CA209003 試験）.....212
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（CA209003 試験，Addendum 1）.....216
表 2.7.6.4-2　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験，Addendum 1）.....217
表 2.7.6.4-3　奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）.....219
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209017 試験）.....231
表 2.7.6.5-2　治療期を終了した被験者の内訳（CA209017 試験）.....237
表 2.7.6.5-3　背景因子の一様性（CA209017 試験）.....239
表 2.7.6.5-4　累積投与量及び相対用量強度（CA209017 試験）.....243
表 2.7.6.5-5　有効性の結果の要約（CA209017 試験）.....244
表 2.7.6.5-6　実施施設の医師判定による BOR（CA209017 試験）.....247
表 2.7.6.5-7　実施施設の医師判定による TTR 及び DOR（CA209017 試験）.....251

表 2.7.6.5-8　各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR（CA209017 試験）……256
表 2.7.6.5-9　安全性の結果の要約（CA209017 試験）……259
表 2.7.6.5-10　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）……261
表 2.7.6.5-11　留意すべき有害事象の要約（CA209017 試験）……281
表 2.7.6.5-12　内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）……282
表 2.7.6.5-13　肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）……283
表 2.7.6.5-14　肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期（CA209017 試験）……284
表 2.7.6.5-15　腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）……286
表 2.7.6.5-16　皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209017 試験）……287
表 2.7.6.5-17　死亡（CA209017 試験）……288
表 2.7.6.5-18　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）……290
表 2.7.6.5-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209017 試験）……296
表 2.7.6.5-20　特定の基準を満たした肝機能異常（CA209017 試験）……300
表 2.7.6.5-21　特定の基準を満たした甲状腺機能異常（CA209017 試験）……301
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209057 試験）……304
表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（CA209057 試験）……310
表 2.7.6.6-3　背景因子の一様性（CA209057 試験）……312
表 2.7.6.6-4　累積投与量及び相対用量強度（CA209057 試験）……317
表 2.7.6.6-5　有効性の結果の要約（CA209057 試験）……318
表 2.7.6.6-6　実施施設の医師判定による BOR（CA209057 試験）……322
表 2.7.6.6-7　実施施設の医師判定による TTR 及び DOR（CA209057 試験）……326
表 2.7.6.6-8　PD-L1 発現状況と有効性の評価項目の効果予測因子としての関連性（CA209057 試験）……328
表 2.7.6.6-9　各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR（CA209057 試験）……332
表 2.7.6.6-10　安全性の結果の要約（CA209057 試験）……335
表 2.7.6.6-11　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）……338
表 2.7.6.6-12　留意すべき有害事象の要約（CA209057 試験）……375

表 2.7.6.6-13　内分泌障害の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）
.....377
表 2.7.6.6-14　肝毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）.....378
表 2.7.6.6-15　肺毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）.....380
表 2.7.6.6-16　肺毒性の留意すべき有害事象の発現時期及び消失時期（CA209057 試験）
.....381
表 2.7.6.6-17　腎毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）.....382
表 2.7.6.6-18　皮膚毒性の留意すべき有害事象の項目別発現頻度（CA209057 試験）.....383
表 2.7.6.6-19　死亡（CA209057 試験）.....386
表 2.7.6.6-20　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209057 試験）.....388
表 2.7.6.6-21　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度
（CA209057 試験）.....398
表 2.7.6.6-22　特定の基準を満たした肝機能異常（CA209057 試験）.....406
表 2.7.6.6-23　特定の基準を満たした甲状腺機能異常（CA209057 試験）.....407
表 2.7.6.6-24　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 1%）の安全性の結果の要約
（CA209057 試験）.....410
表 2.7.6.6-25　PD-L1 発現状況別（カットオフ値 5%）の安全性の結果の要約
（CA209057 試験）.....411
表 2.7.6.6-26　免疫原性の要約（CA209057 試験）.....413
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-05 試験）.....417
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（サイクル 1）（ONO-4538-05 試験）.....422
表 2.7.6.7-3　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-05 試験）.....429
表 2.7.6.7-4　人口統計学的及び他の基準値（ONO-4538-05 試験）.....431
表 2.7.6.7-5　投与回数（ONO-4538-05 試験）.....435
表 2.7.6.7-6　総投与量（ONO-4538-05 試験）.....435
表 2.7.6.7-7　相対用量強度（ONO-4538-05 試験）.....435
表 2.7.6.7-8　有効性の結果の要約（ONO-4538-05 試験）.....436
表 2.7.6.7-9　奏効率（中央判定）（ONO-4538-05 試験）.....437
表 2.7.6.7-10　奏効率（実施施設の医師判定）（ONO-4538-05 試験）.....437
表 2.7.6.7-11　全生存期間（ONO-4538-05 試験）.....438
表 2.7.6.7-12　無増悪生存期間（中央判定）（ONO-4538-05 試験）.....439
表 2.7.6.7-13　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）（ONO-4538-05 試験）.....441
表 2.7.6.7-14　無増悪期間（ONO-4538-05 試験）.....443

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

表 2.7.6.7-15　奏効期間（ONO-4538-05 試験）.....444
表 2.7.6.7-16　奏効に至るまでの期間（ONO-4538-05 試験）.....444
表 2.7.6.7-17　最良総合効果（中央判定）（ONO-4538-05 試験）.....445
表 2.7.6.7-18　最良総合効果（実施施設の医師判定）（ONO-4538-05 試験）.....445
表 2.7.6.7-19　安全性結果の要約（ONO-4538-05 試験）.....448
表 2.7.6.7-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）.....449
表 2.7.6.7-21　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-05 試験）
.....460
表 2.7.6.7-22　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度
（ONO-4538-05 試験）.....461
表 2.7.6.7-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度
（ONO-4538-05 試験）.....462
表 2.7.6.7-24　抗 ONO-4538 抗体の発現状況（ONO-4538-05 試験）.....466
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（ONO-4538-06 試験）.....468
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（サイクル 1）（ONO-4538-06 試験）.....473
表 2.7.6.8-3　治療期を終了した被験者の理由（ONO-4538-06 試験）.....480
表 2.7.6.8-4　人口統計学的及び他の基準値（ONO-4538-06 試験）.....482
表 2.7.6.8-5　投与回数（ONO-4538-06 試験）.....486
表 2.7.6.8-6　総投与量（ONO-4538-06 試験）.....486
表 2.7.6.8-7　相対用量強度（ONO-4538-06 試験）.....487
表 2.7.6.8-8　有効性の結果の要約（ONO-4538-06 試験）.....488
表 2.7.6.8-9　奏効率（中央判定）（ONO-4538-06 試験）.....488
表 2.7.6.8-10　奏効率（実施施設の医師判定）（ONO-4538-06 試験）.....489
表 2.7.6.8-11　全生存期間（ONO-4538-06 試験）.....489
表 2.7.6.8-12　無増悪生存期間（中央判定）（ONO-4538-06 試験）.....491
表 2.7.6.8-13　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）（ONO-4538-06 試験）.....492
表 2.7.6.8-14　無増悪期間（ONO-4538-06 試験）.....494
表 2.7.6.8-15　奏効期間（ONO-4538-06 試験）.....495
表 2.7.6.8-16　奏効に至るまでの期間（ONO-4538-06 試験）.....495
表 2.7.6.8-17　最良総合効果（中央判定）（ONO-4538-06 試験）.....496
表 2.7.6.8-18　最良総合効果（実施施設の医師判定）（ONO-4538-06 試験）.....496
表 2.7.6.8-19　安全性結果の要約（ONO-4538-06 試験）.....498
表 2.7.6.8-20　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）.....500

表 2.7.6.8-21　重篤な有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（ONO-4538-06 試験）
..... 517
表 2.7.6.8-22　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度
（ONO-4538-06 試験） 519
表 2.7.6.8-23　グレード 3 以上の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度
（ONO-4538-06 試験） 520
表 2.7.6.8-24　抗 ONO-4538 抗体の発現状況（ONO-4538-06 試験） 525
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CA209063 試験） 526
表 2.7.6.9-2　治療期を終了した被験者の理由の内訳（CA209063 試験） 530
表 2.7.6.9-3　背景因子の一様性（CA209063 試験） 532
表 2.7.6.9-4　累積投与量及び相対用量強度（CA209063 試験） 533
表 2.7.6.9-5　有効性の結果の要約（CA209063 試験） 534
表 2.7.6.9-6　安全性の結果の要約（CA209063 試験） 538
表 2.7.6.9-7　留意すべき有害事象の要約（CA209063 試験） 539
表 2.7.6.9-8　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験） 541
表 2.7.6.9-9　死亡（CA209063 試験） 552
表 2.7.6.9-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験） 554
表 2.7.6.9-11　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度
（CA209063 試験） 558
表 2.7.6.9-12　抗薬物抗体評価結果の要約（CA209063 試験） 563
表 2.7.6.9-13　有効性の PD-L1 発現状況別の解析（CA209063 試験） 564
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（CA209063 試験，Addendum 1） 567
表 2.7.6.10-2　被験者の内訳（CA209063 試験，Addendum 1） 569
表 2.7.6.10-3　累積投与量及び相対用量強度（CA209063 試験，Addendum 1） 570
表 2.7.6.10-4　有効性の結果の要約（CA209063 試験，Addendum 1） 571
表 2.7.6.10-5　安全性の結果の要約（CA209063 試験，Addendum 1） 576
表 2.7.6.10-6　留意すべき有害事象の要約（CA209063 試験，Addendum 1） 577
表 2.7.6.10-7　有害事象及び副作用の SOC･PT 別発現頻度（CA209063 試験，Addendum
1） 579
表 2.7.6.10-8　死亡（CA209063 試験，Addendum 1） 591
表 2.7.6.10-9　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験，
Addendum 1） 593

表 2.7.6.10-10　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209063 試験，Addendum 1）……597
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（CA209010 試験）……603
表 2.7.6.11-2　被験者の内訳（CA209010 試験）……608
表 2.7.6.11-3　背景因子の一様性（CA209010 試験）……611
表 2.7.6.11-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）……612
表 2.7.6.11-5　前治療の状況（CA209010 試験）……614
表 2.7.6.11-6　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験）……616
表 2.7.6.11-7　各用量群の血清中ニボルマブ濃度（μg/mL）－薬物濃度測定が行われた被験者（CA209010 試験）……617
表 2.7.6.11-8　安全性の結果の要約（CA209010 試験）……618
表 2.7.6.11-9　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）……620
表 2.7.6.11-10　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209010 試験）……625
表 2.7.6.11-11　留意すべき副作用の項目別発現頻度（CA209010 試験）……628
表 2.7.6.11-12　死亡（CA209010 試験）……631
表 2.7.6.11-13　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）……633
表 2.7.6.11-14　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）……636
表 2.7.6.11-15　用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約（CA209010 試験）……639
表 2.7.6.11-16　QTcF 間隔のカテゴリカル解析（QTcF 間隔及びΔQTcF の最大値）（CA209010 試験）……640
表 2.7.6.11-17　時間を対応させたニボルマブ血清中濃度における ΔQTcF の平均最大予測値と 90%信頼区間（CA209010 試験）……642
表 2.7.6.11-18　免疫原性の要約（CA209010 試験）……643

図

図 2.7.6.1-1　解析対象集団（ONO-4538-01 試験）……33
図 2.7.6.1-2　悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）……64
図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に本剤を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）……66

図 2.7.6.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209001 試験）.....91
図 2.7.6.2-2　単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移（CA209001 試験）.....144
図 2.7.6.2-3　単回投与時の Cmax の用量比例性の評価（CA209001 試験）.....145
図 2.7.6.2-4　単回投与時の AUCinf の用量比例性の評価（CA209001 試験）.....146
図 2.7.6.3-1　非小細胞肺がん患者 3 mg/kg 群の腫瘍の変化率（CA209003 試験）.....167
図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）.....170
図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）.....171
図 2.7.6.3-4　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの, サイクル 1 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）.....206
図 2.7.6.3-5　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの, サイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）.....207
図 2.7.6.3-6　ONO-4538 のトラフ濃度（個々の被験者の値及び幾何平均値）（CA209003 試験）.....211
図 2.7.6.3-7　サイクル 1 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）.....212
図 2.7.6.3-8　サイクル 3 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）.....213
図 2.7.6.3-9　サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた ONO-4538 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに示した箱ひげ図（CA209003 試験）.....214
図 2.7.6.4-1　RECIST 判定による奏効例と non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）.....223
図 2.7.6.5-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）.....246
図 2.7.6.5-2　腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209017 試験）.....248
図 2.7.6.5-3　腫瘍径の変化率の推移（Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression）（CA209017 試験）.....250
図 2.7.6.5-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）.....252
図 2.7.6.5-5　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）.....254
図 2.7.6.5-6　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）.....258
図 2.7.6.6-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）.....321

図 2.7.6.6-2　腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209057 試験）..... 323
図 2.7.6.6-3　腫瘍径の変化率の推移（Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression）（CA209057 試験）..... 325
図 2.7.6.6-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）.... 327
図 2.7.6.6-5　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）..... 330
図 2.7.6.6-6　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209057 試験）..... 334
図 2.7.6.7-1　被験者の分類（ONO- 4538-05 試験）..... 428
図 2.7.6.7-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-05 試験）..... 438
図 2.7.6.7-3　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-05 試験）..... 440
図 2.7.6.7-4　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-05 試験）..... 442
図 2.7.6.7-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-05 試験）..... 443
図 2.7.6.7-6　腫瘍径の最大変化率(実施施設の医師判定)の waterfall plot(ONO-4538-05 試験）..... 446
図 2.7.6.7-7　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移（ONO-4538-05 試験）..... 447
図 2.7.6.8-1　被験者の分類（ONO-4538-06 試験）..... 479
図 2.7.6.8-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-06 試験）..... 490
図 2.7.6.8-3　無増悪生存期間（中央判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-06 試験）..... 491
図 2.7.6.8-4　無増悪生存期間（実施施設の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-06 試験）..... 493
図 2.7.6.8-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-06 試験）..... 494
図 2.7.6.8-6　腫瘍径の最大変化率(実施施設の医師判定)の waterfall plot(ONO-4538-06 試験）..... 497
図 2.7.6.8-7　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移（ONO-4538-06 試験）..... 497
図 2.7.6.9-1　腫瘍の最大変化率の waterfall plot（Response Evaluable Subjects）（CA209063 試験）..... 536
図 2.7.6.9-2　腫瘍の変化率の推移（Response Evaluable Subjects）（CA209063 試験）..... 537

図 2.7.6.9-3　PD-L1 発現状況別のベースラインからの標的病変の最大縮小率（IRC 判定）の waterfall plot（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験）..... 565
図 2.7.6.10-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Treated Subjects）（CA209063 試験, Addendum 1）..... 572
図 2.7.6.10-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（All Treated Subjects）（CA209063 試験, Addendum 1）..... 573
図 2.7.6.10-3　腫瘍の最大変化率の waterfall plot（CA209063 試験，Addendum 1）..... 574
図 2.7.6.10-4　腫瘍の変化率の推移（CA209063 試験，Addendum 1）..... 575
図 2.7.6.10-5　PD-L1 発現状況別のベースラインからの標的病変の最大縮小率（IRC 判定）の waterfall plot（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験，Addendum 1）..... 600
図 2.7.6.10-6　ベースラインの PD-L1 発現状況別（5%カットオフ）の IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験，Addendum 1）..... 601
図 2.7.6.10-7　ベースラインの PD-L1 発現状況別（5%カットオフ）の OS の Kaplan-Meier 曲線（All Response-Evaluable PD-L1-Tested Subjects）（CA209063 試験，Addendum 1）..... 602
図 2.7.6.11-1　ΔQTcF と時間を対応させたニボルマブ血清中濃度との関係（CA209010 試験）..... 641

略号及び用語の定義一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
ADA	Anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AE	有害事象
AI	Accumulation index（累積係数）
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
ATS	All Treated Set
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC14day	投与後 14 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC21day	投与後 21 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC84day	投与後 84 日までに得られた最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	時間を無限大まで外挿したときの血清中濃度－時間曲線下面積
AUClast	最終定量時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数
BOR	最良総合効果
CA	がん抗原
CD	分化抗原群
CEA	がん胎児性抗原
CEF	ニワトリ胎児細胞
Ceoi	静脈内持続投与終了時の血清中濃度
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CR	完全奏効
CRC	大腸がん
CRF	症例報告書
CRP	C-反応性蛋白
CT	コンピューター断層撮影

略号及び用語の定義一覧（続き 1）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
CV	変動係数
DC	中止
DLT	用量制限毒性
DMC	独立データモニタリング委員会
DOR	全奏効期間
DSD	SD が持続した期間
EB	エプスタイン・バー
ECG	12 誘導心電図
ECL	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮成長因子受容体
FAS	Full Analysis Set
FDG-PET	ポジトロン断層法
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包理
freeT3	遊離トリヨードサイロニン
freeT4	遊離サイロキシン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する法令
HBc	B 型肝炎ウイルスコア蛋白
HBs	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HLA	ヒト白血球型抗原
HR	ハザード比
HRQoL	Health-related Quality of Life
HTLV-1	成人 T 細胞白血病ウイルス
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	インターフェロン
IgG	免疫グロブリン G
IL	インターロイキン
IV	静脈内

略号及び用語の定義一覧（続き 2）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	日本癌治療学会
KL-6	Krebs von den Lungen-6
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnofsky Performance Score
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LHRH	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LLN	基準値下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MEL	悪性黒色腫
MRI	核磁気共鳴画像法
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTD	最大耐量
mTOR	mammalian target of rapamycin
NA	Not Applicable
NCI	米国 National Cancer Institute
NE	評価不能
NR	Not Reached
NSCLC	非小細胞肺がん
NSE	神経特異エノラーゼ
NSQ	非扁平上皮
ONO-4538	オプジーボ
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核球
PC	前立腺がん
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	進行
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2
PET	陽電子放出断層撮影
PFS	無増悪生存期間
PFSR	PFS 率
PK	薬物動態
PR	部分奏効
P-R	心電図 P-R 間隔（房室伝導時間）
ProGRP	ガストリン放出ペプチド前駆体
PSA	前立腺特異抗原
PT	基本語
QRS	心電図 QRS 間隔（心室興奮時間）

略号及び用語の定義一覧（続き 3）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 法により心拍数で補正した QT
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand
RCC	腎細胞がん
RDI	相対用量強度
RECIST	固形がんの効果判定基準
RNA	リボ核酸
RR	心室拍数
RT	放射線療法
SAE	重篤な有害事象
SAF	安全性解析対象集団
SCC	扁平上皮がん関連抗原
SD	安定
SD	標準偏差
SI	国際単位
SOC	器官別大分類
SP-D	肺サーファクタントタンパク質 D
SpO_2	血中酸素飽和度
SQ	扁平上皮
T1/2	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
Tmax	最高血清中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TTP	無増悪期間
TTR	奏効に至るまでの期間
UICC-TNM	Union International Contre Le Cancer TNM
ULN	基準値上限
US	米国単位
VAS	Visual analogue scale
VEGFR	血管内皮細胞増殖因子受容体
Vss	定常状態分布容積
Vz	消失相における分布容積

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	投与被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰ相試験 （評価資料）	ONO-4538-01	5.3.3.2-1	安全性，忍容性，薬物動態	17 名	非盲検 非対照 用量漸増 単回／反復投与 継続投与 長期観察	ONO-4538 1，3，10，20 mg/kg 単回投与及び反復投与（Q2W） 静脈内投与	悪性腫瘍患者 （日本）	単回投与期： 単回投与 反復投与期： 4 週間 継続投与期： 8 週間 長期観察期： 最長 24 カ月	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	CA209001 (MDX1106-01)	5.3.3.2-2	安全性，忍容性，薬物動態	39 名	非盲検 非対照 用量漸増 単回／反復投与 長期観察	ONO-4538 0.3，1，3，10 mg/kg 単回投与及び反復投与 [a)] 静脈内投与	悪性腫瘍患者 （海外）	単回投与期： 単回投与 反復投与期 [a)] 長期観察期： 最長 24 カ月	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	CA209003 (MDX1106-03)	5.3.3.2-3.1 5.3.3.2-3.2	安全性，忍容性，薬物動態	306 名	非盲検 用量漸増 反復投与	ONO-4538 0.1，0.3，1，3，10 mg/kg Q2W 静脈内投与	悪性腫瘍患者 （海外）	最長 3 年間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験 （参考資料）	CA209017	5.3.5.1-1	有効性，安全性	260 名 （無作為化：272 名）	非盲検 実薬対照	被験薬 ONO-4538 3 mg/kg Q2W 静脈内投与 対照薬 ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W 静脈内投与	NSCLC （扁平上皮がん，海外）	ニボルマブ 3.3 カ月 （中央値） ドセタキセル 1.4 カ月 （中央値）	継続中 最終報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	CA209057	5.3.5.1-2	有効性，安全性	555 名 （無作為化：582 名）	非盲検 実薬対照	被験薬 ONO-4538 3 mg/kg Q2W 静脈内投与 対照薬 ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W 静脈内投与	NSCLC （非扁平上皮がん，海外）	ニボルマブ 2.6 カ月 （中央値） ドセタキセル 2.3 カ月 （中央値）	継続中 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	投与被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第Ⅱ相試験（参考資料）	ONO-4538-05	5.3.5.2-1	有効性，安全性	35 名	非盲検 非対照	ONO-4538 3 mg/kg Q2W 静脈内投与	NSCLC（扁平上皮がん，日本）	110.0 日（中央値）	継続中 中間報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）	ONO-4538-06	5.3.5.2-2	有効性，安全性	76 名	非盲検 非対照	ONO-4538 3 mg/kg Q2W 静脈内投与	NSCLC（非扁平上皮がん，日本）	74.5 日（中央値）	継続中 中間報告書
第Ⅱ相試験（参考資料）	CA209063	5.3.5.2-3.1 5.3.5.2-3.2	有効性，安全性	117 名	非盲検 非対照	ONO-4538 3 mg/kg Q2W 静脈内投与	NSCLC（扁平上皮がん，海外）	2.3 カ月（中央値）	継続中 最終報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）	CA209010	5.3.5.4-1	有効性，安全性，薬物動態	167 名	二重盲検 3 群比較	ONO-4538 0.3，2，10 mg/kg Q3W 静脈内投与	RCC（海外）	16 カ月（最短追跡期間）	継続中 最終報告書

Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与，NSCLC：非小細胞肺がん，RCC：腎細胞がん

a）4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

2.7.6.1 第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験（ONO-4538-01 試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	ONO-4538　第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験 （治験実施計画書番号：ONO-4538-01）
治験実施医療機関	[redacted]（1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（被験者の最初の同意取得日）　：2009 年 2 月 4 日 （データカットオフ時点）　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅰ相
目的	日本人悪性腫瘍患者を対象に，ONO-4538 を単回投与及び反復投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態を検討する．また，ONO-4538 の薬理作用及び有効性を探索的に検討する．
治験デザイン	非盲検用量漸増試験：単回投与期，反復投与期，継続投与期，長期観察期
治験方法	日本人悪性腫瘍患者を対象に，ONO-4538 を単回投与及び反復投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態を検討することを目的として非盲検用量漸増試験を実施した．本治験の各 Step では ONO-4538 を単回投与後 3 週間の観察を行い，反復投与期への移行基準に合致した場合，ONO-4538 を 2 週間の間隔で 2 回投与（4 週間の観察）する反復投与期に移行した．各 Step の最初の 2 名は同日に投与しないこととし，2 人目以降は，1 人目の単回投与終了後 24 時間の安全性を確認した後に投与した． 反復投与期を終了し，継続投与期への移行基準に合致し，文書による同意が得られた被験者は，継続投与期に移行し，ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与（8 週間の観察）する継続投与を繰り返すことを可能とした．また，長期観察期に移行する際の基準に合致する場合は，長期観察期に移行し，がんの再発が認められるまで最長 2 年間（24 カ月）観察を実施することとした．長期観察期において，長期観察期から継続投与期に移行する際の基準に合致した場合，継続投与期に再び移行できることとした． ONO-4538 の用量は 1，3，10 及び 20 mg/kg の 4 Step とし，各被験者には単回投与期，反復投与期及び継続投与期を通して同じ用量を投与した．被験者数は各 Step 3 名又は 6 名とした．開始用量を 1 mg/kg とし，各 Step において，用量制限毒性が 3 名中 1 名に認められた場合，更に同じ Step に 3 名追加することとした．用量制限毒性の発現頻度が 3 名中 0 名又は 6 名中 1 名以下の場合に次の Step へ移行した．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：各 Step 3 名又は 6 名とした． 解析時： 安全性解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名） 薬物動態解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名） 有効性解析対象集団：17 名（1 mg/kg 群 3 名，3 mg/kg 群 5 名，10 mg/kg 群 6 名，20 mg/kg 群 3 名）
対象	悪性腫瘍患者
選択基準	1）性別：不問，年齢（登録時）：20 歳以上 2）固形がんであることが組織診又は細胞診により確認され，10 mm 以上の測定可能病変を有する患者 3）標準的治療法が無効又は適切な治療法がない進行性又は再発性のがん患者 4）Performance Status（ECOG）が 0～1 の患者 5）3 カ月以上の生存が期待される患者 6）単回投与期の治験薬投与後 7 日間及び反復投与期の治験薬投与日から投与翌日の検査終了まで入院が可能な患者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

項目	内容
選択基準（続き）	7）治験薬投与前 4 週間以内に化学療法，免疫療法（腫瘍ワクチン，サイトカインなど）又は手術療法を受けていない患者 8）治験薬投与前 4 週間以内に放射線療法を受けていない患者．また，治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウムなど）の投与を受けていない患者 9）前立腺がんの患者の場合，総テストステロンが 50 ng/dL 未満の患者（睾丸摘出術が既に施行されている患者は除く），かつ，LHRH 作動薬を使用している場合，治験期間終了まで継続できる患者 10）前立腺がんの患者の場合，治験薬投与前 8 週間以内に抗アンドロゲン受容体療法を受けていない患者（治験薬投与前 8 週間以前より一定の用法・用量にて継続し，治験期間中も一定の用法・用量にて治療を継続できると判断される場合は登録可能とする） 11）脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を認めない患者（無症状かつ治療を必要としない場合は登録可能とする） 12）妊娠する可能性のある女性の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者 13）男性の場合，治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者 14）治験薬投与前 7 日以内に実施した臨床検査値が下記の基準を満たす患者 －白血球数が 2000/mm^3 以上かつ好中球が 1500/mm^3 以上 －血小板数が 100000/mm^3 以上 －ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 －AST（GOT）が 82.5 IU/L 以下 －ALT（GPT）が 105 IU/L 以下 －総ビリルビンが 2.4 mg/dL 以下 －クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下
除外基準	1）他の抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者 2）前治療による副作用又は手術療法の影響が残存しており，治験責任医師若しくは治験分担医師が治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断する患者 3）同時重複がんを有する患者（適切に治療された基底細胞又は上皮内がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く） 4）自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者 5）移植療法を必要とする患者，又は移植療法の既往がある患者 6）免疫抑制剤又は副腎皮質ホルモンの全身使用を治験薬投与前 4 週間以前に中止できない疾患を有する患者 7）同一用法・用量の麻薬性鎮痛薬にて骨転移に伴う骨痛が安定していない患者 8）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性の患者 9）妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者 10）治験薬投与前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 11）過去に ONO-4538（MDX-1106）の投与を受けた患者 12）その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 の用量は 1，3，10 及び 20 mg/kg とした．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量 60 mL に用時希釈し，全量を 1 時間以上かけて静脈内投与した．なお，薬液量が 60 mL を超える場合は希釈せずに用いた． ロット番号：X841P，X131P

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

項目	内容
治療期間	単回投与期：ONO-4538 の単回投与後 3 週間の観察を行った． 反復投与期：単回投与期を終了し，反復投与期に移行する際の基準に合致した被験者は，反復投与期に移行し，単回投与期に投与された用量の ONO-4538 を 2 週間の間隔で 2 回投与（4 週間の観察）した． 継続投与期：反復投与期を終了し，継続投与期に移行する際の基準に合致し，文書による同意が得られた被験者は，継続投与期に移行し，ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与（8 週間の観察）を行った．なお，継続投与の治験スケジュールが終了した後，あるいは長期観察期において継続投与期に移行する際の基準に合致した場合，継続投与期に再び移行できることとした． 長期観察期：抗腫瘍効果が RECIST ガイドライン 1.0 版に従い完全奏効と確定診断された症例は，完全奏効期間の評価を含む最長 2 年間（24 カ月）の長期観察を行った．
治療及び併用療法	1）治験期間中に禁止される治療法 本治験中，下記の治療法は禁止とした． （1）免疫抑制剤，副腎皮質ホルモン（局所使用を除く） （2）悪性腫瘍に対する化学療法，免疫療法（腫瘍ワクチン，サイトカインなど）又は手術療法 （3）放射線療法 （4）放射性医薬品（ストロンチウムなど），抗アンドロゲン受容体療法 （5）他のすべての治験薬（いずれの適応も有していない薬剤） 2）薬剤の予防的使用 ONO-4538 投与後に注入反応様の有害事象が認められている被験者の場合，次回の投与からアセトアミノフェンやジフェンヒドラミンを，ONO-4538 投与前に予防的に投与することが有用
評価基準	評価項目 有効性： 1）抗腫瘍効果［画像診断（CT/MRI）など］ 2）腫瘍マーカー 安全性： 1）有害事象 2）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，免疫学的検査，尿定性検査，ホルモン検査，経皮的酸素飽和度） 3）バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，体温，体重及び BMI） 4）12 誘導心電図 5）胸部 X 線 6）Performance Status（ECOG） 薬物動態： 1）血清中 ONO-4538 濃度 抗薬物抗体： 1）抗 ONO-4538 抗体 薬力学： 1）リンパ球サブセット解析 2）末梢血単核球における抗原免疫反応（CEF ペプチド抗原*） *：サイトメガロウイルス抗原，EB（Epstein-Barr）ウイルス抗原，及びインフルエンザウイルス抗原を由来とするペプチドが混合された抗原 3）血清中サイトカインなど 4）免疫グロブリン（抗体） 5）腫瘍生検（任意）
治験スケジュール	表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-5 参照

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

項目	内容
統計的手法	本治験では，反復投与期終了時までのデータ及び試験開始から継続投与期・長期観察期までのデータに対して計 2 回の解析を行う． 1）解析対象集団 （1）安全性解析対象集団： 対象疾患であり治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． （2）薬物動態解析対象集団： GCP 不遵守例でなく治験薬が投与された被験者で，薬物動態を評価する上で十分な回数の採血がなされ，適正な血清中濃度測定結果が得られた被験者の集団とした． （3）薬力学解析対象集団： GCP 不遵守例でなく治験薬が 1 回以上投与された被験者で，薬力学上適正な結果が得られた被験者の集団とした． （4）有効性解析対象集団： GCP 不遵守例でなく治験薬が 1 回以上投与された被験者で，有効性評価上適正な結果が得られた被験者の集団とした． 2）安全性の解析 [反復投与期終了時の解析] （1）有害事象，副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象） 死亡者数，重篤な有害事象・副作用発現者数及び有害事象・副作用による投与中止者数について，単回投与期のみ又は単回投与期及び反復投与期について全体及び Step ごとに集計した．また，有害事象，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象について，被験者ごとの一覧表を作成した． 有害事象，副作用の器官別大分類別，基本語別の発現頻度について，単回投与期のみ又は単回投与期及び反復投与期について，Step ごとに Grade 別の集計を行った．解析は，発現者数及び件数に対して行った． （2）用量制限毒性 用量制限毒性について，発現者数と発現率を Step ごとに算出した．また，用量制限毒性の項目ごとにも同様の集計を行った． （3）臨床検査 臨床検査値について，被験者ごとの一覧表を作成した．連続量の検査値については，被験者ごとの推移図を作成した． 臨床検査値のうち連続量の項目は各時点における要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を Step ごとに集計した． （4）バイタルサイン バイタルサインについて，被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した．また，Step ごとに，各時点における要約統計量を算出した． （5）12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG） 12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）について，被験者ごとの一覧表を作成した．12 誘導心電図及び胸部 X 線については，Step ごとに，各時点における異常所見なし，異常所見あり（臨床上問題なし，臨床上問題あり）の頻度と割合を集計した．Performance Status（ECOG）については，Step ごとに，各時点における被験者数と割合を集計した． [試験開始から継続投与期・長期観察期までの解析] （1）有害事象，副作用 反復投与終了時の解析と同様の解析を行った． （2）用量制限毒性 用量制限毒性が認められなかったため，解析は行わなかった． （3）臨床検査 臨床検査値について，被験者ごとの一覧表を作成した．連続量の検査値については，被験者ごとの推移図を作成した． （4）バイタルサイン バイタルサインについて，被験者ごとの一覧表及び推移図を作成した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	（5）12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG） 12 誘導心電図，モニター心電図，胸部 X 線，Performance Status（ECOG）について，被験者ごとの一覧表を作成した． 3）薬物動態解析 ONO-4538 の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC，T1/2 など）を算出した． 4）薬力学の解析 ［反復投与期終了時の解析］ リンパ球サブセット解析，末梢血単核球における抗原免疫反応，血清中サイトカイン及び免疫グロブリン（抗体）の各項目及び腫瘍生検について，被験者ごとに表示した一覧表を作成した． ［試験開始から継続投与期・長期観察期までの解析］ 反復投与終了時の解析と同様の解析を行った． 5）有効性の解析 ［反復投与期終了時の解析］ 反復投与期終了時（中止例については中止時）までの総合効果について，Step ごとに頻度分布を示し，奏効者数及び奏効率を算出した． 反復投与期終了時（中止例については中止時）までの標的病変の腫瘍縮小率について推移を示したグラフを被験者ごとに作成し，標的病変，非標的病変の評価，新病変の評価，総合効果を一覧で示した． 腫瘍マーカーの検査値については，被験者ごとに表示した一覧表及び各項目の推移を図示したグラフを作成した． ［試験開始から継続投与期・長期観察期までの解析］ 最良総合効果について，Step ごとに頻度分布を示し，奏効者数及び奏効率を算出した． 標的病変の腫瘍縮小率について推移を示したグラフを被験者ごとに作成し，各評価時期の非標的病変の評価，新病変の評価，総合効果を一覧で示した． 最良総合効果，無増悪期間，無増悪生存期間，完全奏効期間，奏効期間，完全奏効に至るまでの期間，奏効に至るまでの期間については，被験者ごとに一覧表を作成した．

表 2.7.6.1-2　単回投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）

項目	治験開始前	単回投与期																		
試験日		1													2	3	4	8	15	22	中止時[13]
		投与前	投与開始後（分）				投与終了後（時間）														
			15	30	45	60	0.25	0.5	1	2	3	4	8								
Visit	1	2[1]																	3	4	
文書同意取得	○																				
治験薬投与			←→																		
選択・除外基準／ウイルス検査	○[2]																				
被験者背景	○																				
妊娠検査[3]	○	○																		○	
バイタルサイン		○	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]		○[4]	○[4]	○	○	○	○	
Performance Status	○																	○	○	○	
胸部 X 線	○																			○	
心電図	○		←→												→[5]			○		○	
一般臨床検査	○	○[6]																○		○	
免疫学的検査／抗体検査	○																	○		○	
ホルモン検査	○																	○		○	
血清中薬物濃度		○				○				○			○		○[7]	○[8]	○[9]	○	○	○	
抗 ONO-4538 抗体測定		○																		○	
免疫機能検査		○																		○[14]	
腫瘍マーカー[10]		○																			○
画像(CT/MRI)[11]	○[2]																				○
抗腫瘍効果判定	○																				○
腫瘍生検[12]	○																				
併用薬／有害事象	←→																				

1. visit 2 は 7 日間の入院とした.
2. ウイルス検査は治験薬投与前 1 年以内，画像診断（CT/MRI など）は治験薬投与前 14 日以内に検査が実施されている場合，新たに検査を実施する必要はないこととした.
3. 妊娠可能な女性は，治験開始前に血清妊娠検査を実施し，以降は尿妊娠検査を行った.
4. 体重を除く.
5. 治験薬投与翌日の検査終了までモニター心電図による観察を行った.
6. 白血球及び白血球分画の測定のみ実施した.
7. 治験薬投与終了 24 時間後
8. 治験薬投与終了 48 時間後
9. 治験薬投与終了 72 時間後
10. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行った.
11. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定した.
12. 任意項目のため，実施するためには別途同意を必要とした.
13. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用した．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施した.
14. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施した.

表 2.7.6.1-3　反復投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）

項目	反復投与期											
試験日	1		2	8	15				16	22	29	中止時[10]
	投与前	投与後			投与前	投与後	投与終了後（時間）					
							2	8				
Visit	1[1]			2	3[1]					4	5	
治験薬投与	○				○							
妊娠検査[2]	○[3]										○	
バイタルサイン	○	○[4]	○[4]	○	○	○[4]	○[4]	○[4]	○[4]	○	○	
Performance Status	○[3]			○	○					○	○	
胸部 X 線	○[3]										○	
心電図	○[3]	←→[5]			○	←→[5]					○	
一般臨床検査	○[3]			○	○					○	○	
免疫学的検査／抗体検査	○[3]				○						○	
ホルモン検査	○[3]				○						○	
血清中薬物濃度	○[3]				○	○[6]					○	
抗 ONO-4538 抗体測定	○[3]										○	
免疫機能検査											○	
腫瘍マーカー[7]											○	
画像(CT/MRI)[8]											○	
抗腫瘍効果判定											○	
腫瘍生検[9]											○	
併用薬／有害事象	←→											

1. visit 1，3 は 2 日間の入院とした．
2. 妊娠可能な女性は，尿妊娠検査を行った．
3. 前回の検査終了後 7 日以上経過している場合に実施した．
4. 体重を除く．
5. 治験薬投与翌日の検査終了までモニター心電図による観察を行った．
6. 治験薬投与終了直後
7. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行った．
8. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定した．
9. 任意項目のため，実施するためには別途同意を必要とした．
10. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用した．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカー，腫瘍生検は前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施した．

表 2.7.6.1-4　継続投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）

項目	継続投与期								
試験日	1		15		29		43		57/中止時 [10]
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	
Visit	1		2		3		4		5
文書同意取得	○[1]								
治験薬投与	○		○		○		○		
移行基準	○								
妊娠検査 [2]	○[4]								○
バイタルサイン	○[4]	○[3]	○	○[3]	○	○[3]	○	○[3]	○
Performance Status	○[4]		○		○		○		○
胸部 X 線									○
心電図									○
一般臨床検査	○[4]				○				○
免疫学的検査／抗体検査	○[4]				○				○
ホルモン検査	○[4]				○				○
血清中薬物濃度 [5]	○[4]		○[1]		○[1]		○[1]	○[1,9]	○
抗 ONO-4538 抗体測定	○[4]								○
免疫機能検査 [6]	○[4]								○
腫瘍マーカー [7]	○[4]				○				○
画像(CT/MRI)	○[8]				○[11]				○
抗腫瘍効果判定	○[8]				○[11]				○
併用薬／有害事象	←								→

1. 移行初回時のみ
2. 妊娠可能な女性は尿妊娠検査を行うこととした.
3. 体重を除く.
4. 前回の検査からバイタルサインは 1 日以上，その他の項目は 7 日以上経過している場合のみ実施することとした.
5. 治験薬投与開始後 1 年（継続投与期 6 サイクル目）までの測定とすることとした.
6. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施することとした.
7. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行うこととした.
8. 前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施することとした．前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定することとした.
9. 治験薬投与終了直後
10. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用できることとした．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合のみ実施することとした.
11. 継続投与期移行後半年（継続投与期 3 サイクル目）まで必須項目とし，以降は疾患の進行が疑われる場合，又は被験者の安全性が懸念される場合に必要に応じて実施することとした.

表 2.7.6.1-5　長期観察期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）

項目	長期観察期												
試験日（月）	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24/中止時[5]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部 X 線													○
心電図													○
一般臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
免疫学的検査／抗体検査	○	○		○			○						○
ホルモン検査	○	○		○			○						○
抗 ONO-4538 抗体測定		○											○
免疫機能検査[1]	○	○		○			○						○
腫瘍マーカー[2]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
画像(CT/MRI)[3]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
抗腫瘍効果判定		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬／有害事象[4]	←												→

1. リンパ球サブセット解析及び血清中サイトカイン測定のみ実施することとした.
2. がん腫に特異的な腫瘍マーカーの測定を行うこととした.
3. 前立腺がん患者は骨シンチグラフィを各規定日において測定することとした.
4. 併用薬及び有害事象は，治験薬の最終投与後 28 日間以上かつ治験薬との因果関係が否定できない有害事象が消失又は症状安定により追跡調査の必要がないと判断されるまで追跡調査することとした.
5. 中止時の測定項目に関して，前回の測定日が中止時の採用幅に含まれる場合，前回の情報を利用できることとした．ただし，画像診断（CT/MRI など），抗腫瘍効果判定，胸部 X 線，腫瘍マーカーは前回の検査から 14 日以上経過している場合に実施することとした.

2.7.6.1.2 治験対象被験者

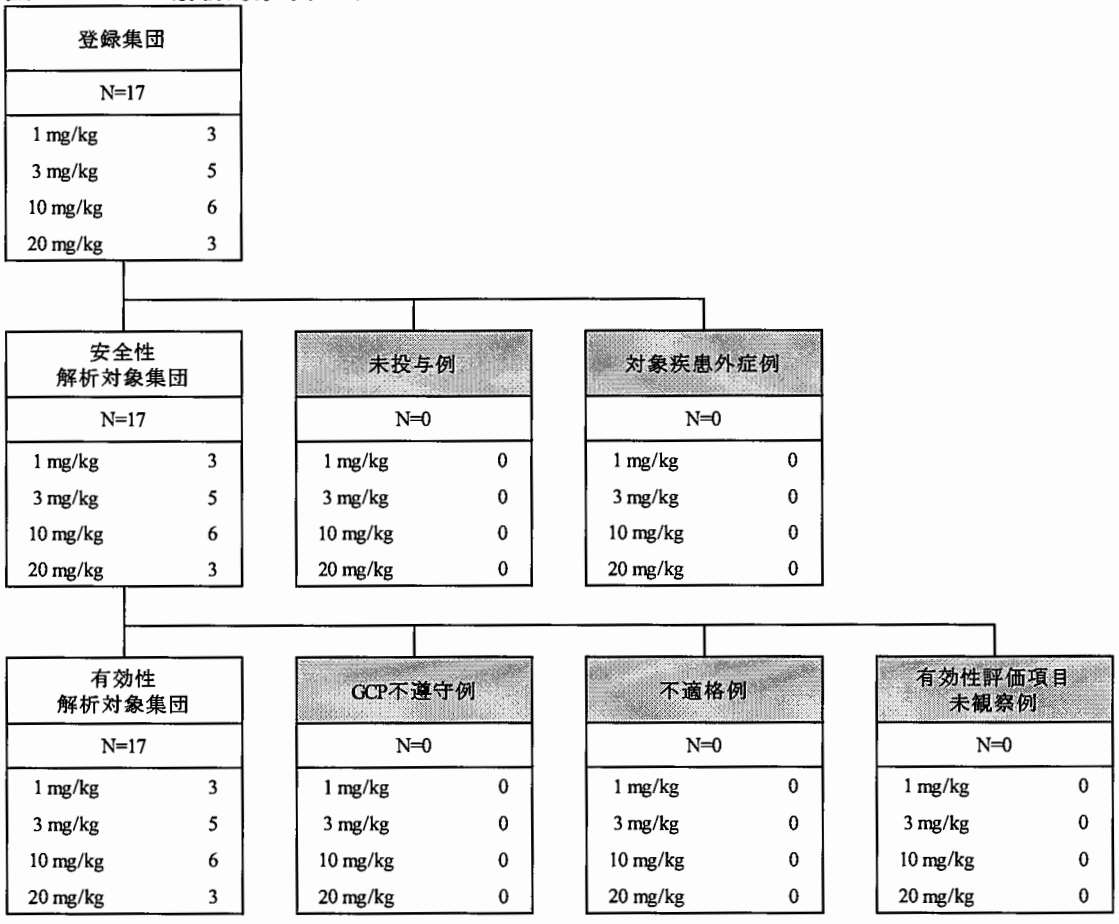
1) 被験者の内訳

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ時点として，回収が完了している症例報告書のデータをもとに解析を行った．解析対象集団を図 2.7.6.1-1 に示した．

本治験では合計 17 名（1 mg/kg 群：3 名，3 mg/kg 群：5 名，10 mg/kg 群：6 名，20 mg/kg 群：3 名）を登録した．3 mg/kg 群は，反復投与期に移行できなかった被験者が 2 名認められたことから，2 名の追加登録例を含め 5 名となった．10 mg/kg 群は推奨用量として選択したことから，6 名となった．

登録された 17 名の被験者すべてを有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した．解析対象集団からの除外を必要とする重要な逸脱は発生しなかった．

図 2.7.6.1-1 解析対象集団（ONO-4538-01 試験）



中止・脱落例の理由の内訳を表 2.7.6.1-6 に示した．試験開始から継続投与期に治験を中止した被験者は 1 mg/kg 群に 3 名，3 mg/kg 群に 3 名，10 mg/kg 群に 6 名，20 mg/kg 群に 3 名で

あった. 主な中止理由は「進行と判定され, 継続困難なため」であり, 1 mg/kg 群が 3 名（100%）, 3 mg/kg 群が 3 名（60%）, 10 mg/kg 群が 4 名（66.7%）, 20 mg/kg 群が 3 名（100%）であった.

単回投与期終了後, 反復投与期に移行せず治験を中止した被験者は 3 mg/kg 群の 2 名であった. 単回投与期及び反復投与期完遂後, 継続投与期に移行せず治験を中止した被験者は 1 mg/kg 群が 2 名, 3 mg/kg 群が 1 名, 10 mg/kg 群が 3 名, 20 mg/kg 群が 3 名であった. 中止理由はいずれの被験者も「観察期間中に進行と判定され, 治験継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため」であった.

継続投与期に中止した被験者は 1 mg/kg 群が 1 名, 10 mg/kg 群が 3 名であった. 中止理由は, 1 mg/kg 群の 1 名は「進行と判定され, 継続困難なため」, 10 mg/kg 群の 3 名はそれぞれ「有害事象発現により継続困難なため」, 「進行と判定され, 継続困難なため」, 「病勢進行により継続が適当でないと判断したため」であった.

表 2.7.6.1-6　中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験）

試験開始から継続投与期

解析対象集団：登録集団

用量			1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		20 mg/kg	
症例区分			中止例数	中止・脱落率 (%)	中止例数	中止・脱落率 (%)	中止例数	中止・脱落率 (%)	中止例数	中止・脱落率 (%)
対象者数			3		5		6		3	
中止・脱落理由	中止・脱落例数		3 (100.0)		3 (60.0)		6 (100.0)		3 (100.0)	
	同意が撤回されたため	有害事象発現								
		症状悪化								
		その他の理由による同意撤回								
	選択基準を満たしていなかったため									
	除外基準に抵触していることが判明したため									
	用量制限毒性が発現したため									
	抗ONO-4538抗体検査において陽性となったため									
	有害事象発現により継続困難なため						1 (16.7)			
	進行と判定され，継続困難なため		3 (100.0)		3 (60.0)		4 (66.7)		3 (100.0)	
	病勢進行により継続が適当でないと判断したため						1 (16.7)			
	来院せず，治験薬の投与が出来なくなったため									
	その他，治験責任医師が継続困難と判断したため									
	被験者死亡のため									

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された被験者の背景因子を表2.7.6.1-7に示した. 性別は1 mg/kg群が男性2名(66.7%), 女性1名(33.3%), 3 mg/kg群が男性0名, 女性5名(100.0%), 10 mg/kg群が男性6名(100.0%), 女性0名, 20 mg/kg群が男性2名（66.7%），女性1名（33.3%）であった. 年齢の中央値（最小値～最大値）は1 mg/kg群が68.0歳（61～74歳），3 mg/kg群が55.0歳（34～73歳），10 mg/kg群が50.0歳（35～74歳），20 mg/kg群が68.0歳（64～71歳）であった. 65歳以上は1 mg/kg群が2名（66.7%），3 mg/kg群が1名（20.0%），10 mg/kg群が1名（16.7%），20 mg/kg群が2名(66.7%)であった. ECOG Performance Statusは1 mg/kg群は0が1名(33.3%), 1が2名（66.7%），3 mg/kg群で0が1名（20.0%），1が4名（80.0%），10 mg/kg群は0が2名（33.3%），1が4名（66.7%），20 mg/kg群は0が0名，1が3名（100.0%）であった. 治験開始前のがんの病期（ステージ）分類は，1 mg/kg群ではすべて再発例で，3 mg/kg群はStage IVが3名(60.0%), 再発が2名(40.0%), 10 mg/kg群ではStage IVbが2名(33.3%), 再発が4名（66.7%），20 mg/kg群ではStage IVが1名（33.3%），再発が2名（66.7%）であった.

すべての被験者に手術，放射線療法あるいは薬物療法による前治療歴があった.

表 2.7.6.1-7　背景因子の一様性（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：登録集団

項目	分類	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
対象者数		3	5	6	3
性別	男性	2 (66.7)		6 (100.0)	2 (66.7)
	女性	1 (33.3)	5 (100.0)		1 (33.3)
年齢	<65	1 (33.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	1 (33.3)
(歳)	>=65	2 (66.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (66.7)
	平均値±標準偏差	67.7±6.5	52.6±16.1	51.3±13.8	67.7±3.5
	中央値	68.0	55.0	50.0	68.0
	最小値～最大値	61～74	34～73	35～74	64～71
身長	平均値±標準偏差	156.70±9.47	158.64±6.66	171.23±7.42	164.00±13.74
(cm)	中央値	161.40	157.30	170.20	168.40
	最小値～最大値	145.8～162.9	149.6～167.8	163.4～181.6	148.6～175.0
体重	平均値±標準偏差	63.37±4.63	54.75±4.58	73.82±11.92	58.53±9.93
(kg)	中央値	62.55	52.60	72.23	55.00
	最小値～最大値	59.2～68.4	50.0～60.7	58.0～89.6	50.9～69.8
BMI	平均値±標準偏差	25.89±2.16	21.76±1.33	25.07±2.90	21.86±3.47
(kg/m^2)	中央値	26.24	21.56	24.62	23.03
	最小値～最大値	23.6～27.8	20.2～23.7	21.6～30.3	18.0～24.6
原疾患診断日からの期間	平均値±標準偏差	2259.0±948.8	887.2±386.8	1304.0±1408.8	814.7±290.9
(日)	中央値	2232.0	790.0	799.5	833.0
	最小値～最大値	1324～3221	435～1380	232～3948	515～1096
Performance Status	0	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	
(ECOG)	1	2 (66.7)	4 (80.0)	4 (66.7)	3 (100.0)
喫煙歴	吸わない	3 (100.0)	4 (80.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
(本数/日)	5本/日未満				
	5本/日以上20本/日未満				
	20本/日以上		1 (20.0)		
飲酒歴	飲まない		2 (40.0)	3 (50.0)	3 (100.0)
	月に数回	3 (100.0)	2 (40.0)	3 (50.0)	
	週に3～4回				
	ほぼ毎日		1 (20.0)		
癌腫	肺腺癌	1 (33.3)	2 (40.0)	2 (33.3)	
	直腸癌		1 (20.0)		1 (33.3)
	胸腺癌			2 (33.3)	
	食道癌				1 (33.3)
	悪性黒色腫	1 (33.3)		1 (16.7)	
	メラノーマ		1 (20.0)		
	原発不明悪性黒色腫		1 (20.0)		
	直腸癌（中分化型腺癌）	1 (33.3)			
	横行結腸癌，S状結腸癌				1 (33.3)
	甲状腺髄様癌			1 (16.7)	
癌の病期（ステージ）	I			1 (16.7)	
分類	Ib	1 (33.3)			
診断時	II	1 (33.3)			
	IIIa		1 (20.0)	1 (16.7)	
	IIIb		1 (20.0)		
	IIIc			1 (16.7)	
	IV	1 (33.3)	3 (60.0)		2 (66.7)
	IVb			2 (33.3)	1 (33.3)
	IVc			1 (16.7)	
癌の病期（ステージ）	IV		3 (60.0)		1 (33.3)
分類	IVb			2 (33.3)	
治験開始前	再発	3 (100.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	2 (66.7)

( ) 内は割合（%）を示す.

表 2.7.6.1-7　背景因子の一様性（ONO-4538-01 試験）（続き）
解析対象集団：登録集団

項目	分類	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
癌の治療歴（手術）	無		1 (20.0)	2 (33.3)	2 (66.7)
	有	3 (100.0)	4 (80.0)	4 (66.7)	1 (33.3)
癌の治療歴（放射線療法）	無	3 (100.0)	3 (60.0)	4 (66.7)	2 (66.7)
	有		2 (40.0)	2 (33.3)	1 (33.3)
癌の治療歴（薬物療法）	無			1 (16.7)	
	有	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	3 (100.0)
癌の治療歴（薬物療法）	無			1 (16.7)	
化学療法	有	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	3 (100.0)
癌の治療歴（薬物療法）	無	1 (33.3)	3 (60.0)	3 (50.0)	1 (33.3)
分子標的薬	有	2 (66.7)	2 (40.0)	3 (50.0)	2 (66.7)
癌の治療歴（薬物療法）	無	2 (66.7)	2 (40.0)	5 (83.3)	3 (100.0)
免疫療法	有	1 (33.3)	3 (60.0)	1 (16.7)	
癌の治療歴（薬物療法）	無	2 (66.7)	3 (60.0)	5 (83.3)	3 (100.0)
内分泌療法	有	1 (33.3)	2 (40.0)	1 (16.7)	
合併症	無				
	有	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
既往歴	無		1 (20.0)		
	有	3 (100.0)	4 (80.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
鎮痛薬	無	3 (100.0)	4 (80.0)	4 (66.7)	2 (66.7)
	有		1 (20.0)	2 (33.3)	1 (33.3)
腫瘍マーカー（CEA）	無	1 (33.3)		2 (33.3)	1 (33.3)
	有	2 (66.7)	5 (100.0)	4 (66.7)	2 (66.7)
腫瘍マーカー（PSA）	無	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
	有				
腫瘍マーカー（CA125）	無	3 (100.0)	2 (40.0)	5 (83.3)	2 (66.7)
	有		3 (60.0)	1 (16.7)	1 (33.3)

（ ）内は割合（%）を示す.

3)　治療の遵守状況の測定

投与状況を表 2.7.6.1-8 に示した．試験開始から継続投与期の治験薬の投与回数について，1 mg/kg 群は 3 名中 2 名が 3 回投与，1 名が 18 回投与であった．3 mg/kg 群は 5 名中 2 名が 1 回投与，1 名が 3 回投与，1 名が 15 回投与，1 名が 70 回投与であった．10 mg/kg 群は 3 名が 3 回投与，1 名が 7 回投与，1 名が 31 回投与，1 名が 38 回投与であった．20 mg/kg 群はすべての被験者が 3 回投与であった．

表 2.7.6.1-8　投与状況（ONO-4538-01 試験）
試験開始から継続投与期
解析対象集団：登録集団

	分類	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
投与回数	1回		2 (40.0)		
	2回				
	3回	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (50.0)	3 (100.0)
	7回			1 (16.7)	
	15回		1 (20.0)		
	18回	1 (33.3)			
	31回			1 (16.7)	
	38回			1 (16.7)	
	70回		1 (20.0)		
	対象者数	3	5	6	3
	平均値±標準偏差	8.0±8.7	18.0±29.6	14.2±16.0	3.0±0.0
	中央値	3.0	3.0	5.0	3.0
	最小値～最大値	3～18	1～70	3～38	3～3

（ ）内は割合（%）を示す.

2.7.6.1.3　有効性の評価

(1)　抗腫瘍効果

抗腫瘍効果は RECIST ガイドライン 1.0 版に従って判定し，最良総合効果（CR，PR，SD，PD）の頻度を投与量別に求めた．最良総合効果を表 2.7.6.1-9 に示した．CR は 3 mg/kg 群で 5 名中 1 名（20.0%）に認められた．1 mg/kg 群では 3 名中 PR が 1 名（33.3%）であり，奏効率は 33.3%（1/3 名）であった．3 mg/kg 群では 5 名中 CR が 1 名（20.0%），SD が 1 名（20.0%）であり，奏効率は 20.0%（1/5 名）であった．10 mg/kg 群では 6 名中 PR が 1 名（16.7%）であり，奏効率は 16.7%（1/6 名）であった．20 mg/kg 群では 3 名中 PR が 0 名（0.0%）であり，奏効率は 0.0%（0/3 名）であった．

表 2.7.6.1-9　最良総合効果（ONO-4538-01 試験）
試験開始から継続投与期
解析対象集団：有効性解析対象集団

用量	対象者数	CR	PR	SD	PD	不明	奏効率 (%)
1 mg/kg	3	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)
3 mg/kg	5	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
10 mg/kg	6	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
20 mg/kg	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間及び奏効に至るまでの期間については，データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの結果を示した．

最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投薬開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間

は1088日であった．データカットオフ時点までCRは継続中であり，完全奏効期間は61日，PRと判定されてからの奏効期間は1100日であった．PRと判定された被験者2名（1 mg/kg群及び10 mg/kg群の各1名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kgの被験者では49日，10 mg/kgの被験者では47日であった．データカットオフ時点までの奏効期間（PRと判定されてからPD又は死亡するまでの期間）は1 mg/kgの被験者では198日，10 mg/kgの被験者では398日であった．

データカットオフ時点までの有効性解析対象集団17名における無増悪生存期間は，1 mg/kg群の3名では47～246日，3 mg/kg群の5名では18～1148日，10 mg/kg群の6名では47～577日，20 mg/kg群の3名では45～52日であった．

(2) 腫瘍マーカー

各被験者の病状に応じて，腫瘍特異的な腫瘍マーカーを測定した．測定した腫瘍マーカーは，CEA，シフラ，CA125，ProGRP，CA19-9，フェリチン，NSE，SCCであった．

奏効例における腫瘍マーカーの推移は，1 mg/kg群の直腸がんのPR例では治験薬投与後CEA，CA19-9ともに減少がみられた．3 mg/kg群のメラノーマのCR例では，NSEは継続投与期8サイクル目の1回目検査のみにおいて異常値が認められたが，以降の検査においては基準値範囲内まで減少した．その他，CEA，CA125，シフラ及びCA19-9については，いずれも顕著な変化は認められなかった．10 mg/kg群の甲状腺髄様がんのPR例では，治験薬投与後よりCEAの減少がみられ，継続投与期1サイクル目の2回目検査日以降は基準値範囲内となったが，継続投与期7サイクル目の2回目検査日以降（追跡調査期間を含む）は異常値となった．シフラは反復投与期及び継続投与期にそれぞれ1回のみの測定であり，変化はみられなかった．

2) 有効性の結論

RECISTガイドライン1.0版に基づく抗腫瘍効果（最良総合効果）は，CRが3 mg/kg群の1名（メラノーマ）に，PRが1 mg/kg群及び10 mg/kg群の各1名（直腸がん，甲状腺髄様がん）に認められた．

最良総合効果がCRと判定された被験者1名（3 mg/kg群）における奏効に至るまでの期間（投薬開始からPRと判定されるまでの期間）は49日であり，CRと判定されるまでの期間は1088日であった．データカットオフ時点までCRは継続中であり，完全奏効期間は61日，PRと判定されてからの奏効期間は1100日であった．PRと判定された被験者2名（1 mg/kg群及び10 mg/kg群の各1名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kgの被験者では49日，10 mg/kgの被験者では47日であった．データカットオフ時点までの奏効期間（PR

と判定されてから PD 又は死亡するまでの期間）は 1 mg/kg の被験者では 198 日，10 mg/kg の被験者では 398 日であった．

データカットオフ時点までの有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1148 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

試験開始から継続投与期までの抗 ONO-4538 抗体の結果は，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100[redacted]，0100[redacted]），[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100[redacted]，0100[redacted]）が陽性であった．

2.7.6.1.4 安全性の評価

安全性の評価は安全性解析対象集団 17 名を対象として実施した．

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．また，すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

試験開始から継続投与期に発現した有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.1-10 に示した．有害事象及び副作用は，治験薬を投与された 17 名の被験者すべてに発現した．

データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの試験期間中に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象が 1 mg/kg 群，3 mg/kg 群で各 1 名，10 mg/kg 群で 2 名，合計 4 名に認められ，10 mg/kg 群の 1 名は治験薬との因果関係は否定されなかった．

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 10 mg/kg 群で 1 名に認められた．

表 2.7.6.1-10　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から継続投与期）

（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
対象者数	3	5	6	3
有害事象発現者数	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
重篤な有害事象発現者数	1 (33.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
副作用発現者数	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	3 (100.0)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

（ ）内は割合（%）を示す．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.1-1］

(2)　有害事象の分析

a)　用量制限毒性を発現した被験者に関する解析

用量制限毒性は，単回投与期及び反復投与期に発現した有害事象のうち，以下に示す基準のいずれかを満たし，治験薬との因果関係が否定できない事象とした．

・好中球数：7 日間持続する Grade 4 の好中球減少

・血小板数：Grade 4 あるいは輸血を必要とする Grade 3 の血小板減少

・Grade 3 以上の非血液毒性（ただし，以下の項目は下記の基準とした）

－感冒様症候群：Grade 4

－悪心，嘔吐，食欲不振，下痢：full supportive care にもかかわらず観察される Grade 3 以上の悪心，嘔吐，食欲不振，下痢

－低ナトリウム血症，発熱，注射部位反応：Grade 3 以上かつ治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続不可能と判断した場合

ONO-4538 の 1，3，10 及び 20 mg/kg 群のいずれの用量群においても用量制限毒性の発現は認められなかった．

b)　有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

試験開始から継続投与期までに発現した有害事象の SOC 分類別発現頻度を表 2.7.6.1-11 に示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

単回投与期及び反復投与期における用量群別の有害事象の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群が 3 名 37 件，3 mg/kg 群が 5 名 71 件，10 mg/kg 群が 6 名 96 件，20 mg/kg 群が 3 名 66 件であった．

試験開始から継続投与期までに発現した用量群別の有害事象の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群が 3 名に 43 件，3 mg/kg 群が 5 名に 94 件，10 mg/kg 群が 6 名に 160 件，20 mg/kg 群が 3 名に 66 件であった．

有害事象の発現率が最も高かった SOC 分類は，「臨床検査」であり，発現率はいずれの用量群においても 100.0%であった．用量群別の発現件数は，1 mg/kg 群が 27 件，3 mg/kg 群が 46 件，10 mg/kg 群が 100 件，20 mg/kg 群が 35 件であった．次いで発現率が高かった SOC 分類は，1 mg/kg 群では「代謝および栄養障害」が 66.7%（2/3 名），「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」及び「血管障害」が各 33.3%（1/3 名），3 mg/kg 群では「胃腸障害」が 100.0%（5/5 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「神経系障害」が各 60.0%（3/5 名），「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 40.0%（2/5 名），「心臓障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「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）」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 20.0%（1/5 名），10 mg/kg 群では「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」が各 66.7%（4/6 名），「皮膚および皮下組織障害」が 50.0%（3/6 名），「心臓障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 33.3%（2/6 名），「眼障害」，「肝胆道系障害」，「感染症および寄生虫症」，「傷害，中毒および処置合併症」，「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）」，「精神障害」，「腎および尿路障害」及び「血管障害」が各 16.7%（1/6 名），20 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 100.0%（3/3 名），「胃腸障害」，「代謝および栄養障害」，「神経系障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 66.7%（2/3 名），「心臓障害」，「免疫系障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「腎および尿路障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 33.3%（1/3 名）であった．

表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目（MedDRAによるSOC分類）	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数
全体	3	3	(100.0)	43	5	5	(100.0)	94	6	6	(100.0)	160	3	3	(100.0)	66
心臓障害					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	7	1	3	(33.3)	1
眼障害									1	6	(16.7)	1				
胃腸障害	1	3	(33.3)	3	5	5	(100.0)	15	4	6	(66.7)	14	2	3	(66.7)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3	(33.3)	3	3	5	(60.0)	7	4	6	(66.7)	11	3	3	(100.0)	8
肝胆道系障害									1	6	(16.7)	1				
免疫系障害													1	3	(33.3)	1
感染症および寄生虫症					2	5	(40.0)	7	1	6	(16.7)	1				
傷害、中毒および処置合併症					1	5	(20.0)	2	1	6	(16.7)	1	1	3	(33.3)	1
臨床検査	3	3	(100.0)	27	5	5	(100.0)	46	6	6	(100.0)	100	3	3	(100.0)	35
代謝および栄養障害	2	3	(66.7)	4					4	6	(66.7)	10	2	3	(66.7)	4
筋骨格系および結合組織障害	1	3	(33.3)	1	3	5	(60.0)	3								
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	1				
神経系障害	1	3	(33.3)	1	3	5	(60.0)	3					2	3	(66.7)	4
精神障害									1	6	(16.7)	1				
腎および尿路障害									1	6	(16.7)	1	1	3	(33.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3	(33.3)	1	1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	2	2	3	(66.7)	3
皮膚および皮下組織障害	1	3	(33.3)	2	2	5	(40.0)	8	3	6	(50.0)	8	1	3	(33.3)	1
血管障害	1	3	(33.3)	1					1	6	(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.3.2-1］

c） 有害事象の項目別発現頻度

試験開始から継続投与期までに発現した有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-12 に示した.

試験開始から継続投与期までに複数の被験者に発現した有害事象は, 1 mg/kg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好酸球数増加が各 66.7%（2/3 名）, 3 mg/kg 群では下痢, 血中アルブミン減少, 好酸球数増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 総蛋白減少及び赤血球数減少が各 60.0%（3/5 名）, 便秘, 嘔吐, 疼痛, C－反応性蛋白増加, リンパ球数減少, 好中球数減少, 関節痛, 紅斑及び発疹が各 40.0%（2/5 名）, 10 mg/kg 群ではリンパ球数減少が 83.3%（5/6 名）, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中尿酸増加及び食欲減退が各 50.0%（3/6 名）, 心室性期外収縮, 便秘, 下痢, 疲労, 倦怠感, 発熱, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルブミン減少, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中クレアチニン増加, C－反応性蛋白増加, 好酸球数増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, そう痒症及び発疹が各 33.3%（2/6 名）, 20 mg/kg 群では悪心, 発熱, 血中アルブミン減少, C－反応性蛋白増加, リンパ球数減少, 食欲減退, 浮動性めまい及び上気道の炎症が各 66.7%（2/3 名）であった.

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数
全体	3	3	(100.0)	43	5	5	(100.0)	94	6	6	(100.0)	160	3	3	(100.0)	66
心臓障害					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	7	1	3	(33.3)	1
心房細動									1	6	(16.7)	3				
心室性期外収縮					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	4	1	3	(33.3)	1
眼障害									1	6	(16.7)	1				
硝子体浮遊物									1	6	(16.7)	1				
胃腸障害	1	3	(33.3)	3	5	5	(100.0)	15	4	6	(66.7)	14	2	3	(66.7)	6
腹痛													1	3	(33.3)	1
上腹部痛					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	1				
口唇炎									1	6	(16.7)	2				
便秘	1	3	(33.3)	1	2	5	(40.0)	2	2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
齲歯									1	6	(16.7)	1				
下痢	1	3	(33.3)	2	3	5	(60.0)	9	2	6	(33.3)	3				
胃炎													1	3	(33.3)	1
悪心					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	2	2	3	(66.7)	2
口内炎									1	6	(16.7)	1				
嘔吐					2	5	(40.0)	2	1	6	(16.7)	1	1	3	(33.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3	(33.3)	3	3	5	(60.0)	7	4	6	(66.7)	11	3	3	(100.0)	8
疲労					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
倦怠感									2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
疼痛					2	5	(40.0)	4								
発熱	1	3	(33.3)	3	1	5	(20.0)	2	2	6	(33.3)	5	2	3	(66.7)	6
肝胆道系障害									1	6	(16.7)	1				
胆管狭窄									1	6	(16.7)	1				
免疫系障害													1	3	(33.3)	1
過敏症													1	3	(33.3)	1

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.3.3-1］

表 2.7.6.1-12 有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
感染症および寄生虫症					2 / 5		(40.0)	7	1 / 6		(16.7)	1				
膀胱炎					1 / 5		(20.0)	1								
帯状疱疹					1 / 5		(20.0)	1								
鼻咽頭炎					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	1				
咽頭炎					1 / 5		(20.0)	3								
皮膚感染					1 / 5		(20.0)	1								
傷害、中毒および処置合併症					1 / 5		(20.0)	2	1 / 6		(16.7)	1	1 / 3		(33.3)	1
靭帯捻挫					1 / 5		(20.0)	1								
挫傷					1 / 5		(20.0)	1								
創傷													1 / 3		(33.3)	1
歯牙破折									1 / 6		(16.7)	1				
臨床検査	3 / 3		(100.0)	27	5 / 5		(100.0)	46	6 / 6		(100.0)	100	3 / 3		(100.0)	35
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 / 3		(33.3)	1					2 / 6		(33.3)	4	1 / 3		(33.3)	1
アンモニア増加									1 / 6		(16.7)	1				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1 / 5		(20.0)	1	2 / 6		(33.3)	2	1 / 3		(33.3)	1
抱合ビリルビン増加									1 / 6		(16.7)	1				
血中アルブミン減少	1 / 3		(33.3)	1	3 / 5		(60.0)	3	2 / 6		(33.3)	4	2 / 3		(66.7)	4
血中ビリルビン増加									1 / 6		(16.7)	1				
血中コレステロール増加													1 / 3		(33.3)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 / 3		(66.7)	2					2 / 6		(33.3)	4				
血中クレアチニン増加									2 / 6		(33.3)	7	1 / 3		(33.3)	1
血中ブドウ糖増加					1 / 5		(20.0)	1								
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 3		(33.3)	1					3 / 6		(50.0)	8	1 / 3		(33.3)	1
血中カリウム減少	1 / 3		(33.3)	1												
血中カリウム増加									1 / 6		(16.7)	5				
血中ナトリウム減少	1 / 3		(33.3)	1									1 / 3		(33.3)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少									1 / 6		(16.7)	1				
血中甲状腺刺激ホルモン増加					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	2				
血中トリグリセリド増加	1 / 3		(33.3)	3									1 / 3		(33.3)	2
血中尿素増加									1 / 6		(16.7)	5	1 / 3		(33.3)	3
血中尿酸増加					1 / 5		(20.0)	1	3 / 6		(50.0)	8	1 / 3		(33.3)	4

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	対象者数	発現率（%）	発現件数
臨床検査（続き）																
C－反応性蛋白増加	1 / 3		(33.3)	1	2 / 5		(40.0)	3	2 / 6		(33.3)	2	2 / 3		(66.7)	2
好酸球数増加	2 / 3		(66.7)	2	3 / 5		(60.0)	5	2 / 6		(33.3)	6	1 / 3		(33.3)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 / 3		(33.3)	1					1 / 6		(16.7)	1	1 / 3		(33.3)	1
ヘマトクリット減少	1 / 3		(33.3)	1	3 / 5		(60.0)	3	2 / 6		(33.3)	6				
ヘマトクリット増加									1 / 6		(16.7)	1				
尿中血陽性	1 / 3		(33.3)	1	1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	2				
ヘモグロビン減少	1 / 3		(33.3)	1	3 / 5		(60.0)	4	2 / 6		(33.3)	6				
ヘモグロビン増加									1 / 6		(16.7)	1				
リンパ球数減少	1 / 3		(33.3)	3	2 / 5		(40.0)	2	5 / 6		(83.3)	10	2 / 3		(66.7)	2
好中球数減少					2 / 5		(40.0)	2								
好中球数増加	1 / 3		(33.3)	1	1 / 5		(20.0)	1					1 / 3		(33.3)	1
血小板数減少					1 / 5		(20.0)	1								
総蛋白減少	1 / 3		(33.3)	1	3 / 5		(60.0)	5					1 / 3		(33.3)	1
赤血球数減少	1 / 3		(33.3)	1	3 / 5		(60.0)	5								
尿中赤血球陽性					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	2				
体重減少													1 / 3		(33.3)	1
体重増加									1 / 6		(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

表 2.7.6.1-12 有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査（続き）																
白血球数減少					1 / 5		(20.0)	1								
白血球数増加	1 / 3		(33.3)	1	1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	1	1 / 3		(33.3)	3
尿中白血球陽性					1 / 5		(20.0)	2								
血小板数増加	1 / 3		(33.3)	1												
尿中蛋白陽性	1 / 3		(33.3)	1					1 / 6		(16.7)	2				
遊離トリヨードチロニン減少									1 / 6		(16.7)	2	1 / 3		(33.3)	2
遊離サイロキシン減少													1 / 3		(33.3)	1
リウマチ因子増加					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	1				
血中アルカリホスファターゼ増加					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	2	1 / 3		(33.3)	1
インターロイキン濃度増加	1 / 3		(33.3)	1												
抗核抗体増加									1 / 6		(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

表 2.7.6.1-12 有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
代謝および栄養障害	2	3	(66.7)	4					4	6	(66.7)	10	2	3	(66.7)	4
脱水									1	6	(16.7)	3	1	3	(33.3)	2
高血糖	1	3	(33.3)	3												
低カルシウム血症									1	6	(16.7)	1				
低ナトリウム血症									1	6	(16.7)	2				
食欲減退	1	3	(33.3)	1					3	6	(50.0)	4	2	3	(66.7)	2
筋骨格系および結合組織障害	1	3	(33.3)	1	3	5	(60.0)	3								
関節痛					2	5	(40.0)	2								
筋肉痛					1	5	(20.0)	1								
四肢痛	1	3	(33.3)	1												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	1				
悪性新生物進行					1	5	(20.0)	1								
癌疼痛									1	6	(16.7)	1				
神経系障害	1	3	(33.3)	1	3	5	(60.0)	3					2	3	(66.7)	4
浮動性めまい					1	5	(20.0)	1					2	3	(66.7)	2
頭痛													1	3	(33.3)	1
感覚鈍麻					1	5	(20.0)	1								
感覚障害	1	3	(33.3)	1												
傾眠					1	5	(20.0)	1								
横隔神経麻痺													1	3	(33.3)	1
精神障害									1	6	(16.7)	1				
失見当識									1	6	(16.7)	1				
腎および尿路障害									1	6	(16.7)	1	1	3	(33.3)	2
尿管結石									1	6	(16.7)	1				
蛋白尿													1	3	(33.3)	2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた.

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3	(33.3)	1	1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	2	2	3	(66.7)	3
咳嗽									1	6	(16.7)	1				
低酸素症													1	3	(33.3)	1
気道出血	1	3	(33.3)	1												
上気道の炎症													2	3	(66.7)	2
口腔咽頭痛					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	1				
皮膚および皮下組織障害	1	3	(33.3)	2	2	5	(40.0)	8	3	6	(50.0)	8	1	3	(33.3)	1
ざ瘡様皮膚炎									1	6	(16.7)	1				
紅斑	1	3	(33.3)	1	2	5	(40.0)	2	1	6	(16.7)	1				
手掌・足底発赤知覚不全症候群													1	3	(33.3)	1
そう痒症					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	4				
紫斑					1	5	(20.0)	1								
発疹	1	3	(33.3)	1	2	5	(40.0)	4	2	6	(33.3)	2				
血管障害	1	3	(33.3)	1					1	6	(16.7)	1				
潮紅	1	3	(33.3)	1												
高血圧									1	6	(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.3.3-1］

d） 副作用の項目別発現頻度

試験開始から継続投与期までに発現した副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-13 に示した.

試験開始から継続投与期までに発現した用量群別の副作用の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群が 3 名 17 件，3 mg/kg 群が 5 名 40 件，10 mg/kg 群が 6 名 116 件，20 mg/kg 群が 3 名 35 件であった.

副作用の発現率が最も高かった SOC 分類は，「臨床検査」であり，発現率はいずれの用量群でも 100.0%であった. その他, 複数の被験者に発現した SOC は 1 mg/kg 群にはなく, 3 mg/kg 群では「胃腸障害」が 60.0%（3/5 名），「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 40.0%（2/5 名），10 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 66.7%（4/6 名），「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 50.0%（3/6 名），「心臓障害」及び「代謝および栄養障害」が各 33.3%（2/6 名），20 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 66.7%（2/3 名）であった.

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
全体	3	3	(100.0)	17	5	5	(100.0)	40	6	6	(100.0)	116	3	3	(100.0)	35
心臓障害					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	4	1	3	(33.3)	1
心房細動									1	6	(16.7)	1				
心室性期外収縮					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
眼障害																
硝子体浮遊物																
胃腸障害					3	5	(60.0)	4	3	6	(50.0)	8	1	3	(33.3)	1
腹痛																
上腹部痛					1	5	(20.0)	1								
口唇炎									1	6	(16.7)	2				
便秘					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	2				
齲歯																
下痢					1	5	(20.0)	2	1	6	(16.7)	2				
胃炎													1	3	(33.3)	1
悪心									1	6	(16.7)	1				
口内炎									1	6	(16.7)	1				
嘔吐																
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3	(33.3)	3	1	5	(20.0)	2	4	6	(66.7)	11	2	3	(66.7)	6
疲労					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
倦怠感									2	6	(33.3)	3				
疼痛																
発熱	1	3	(33.3)	3	1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	5	2	3	(66.7)	5
肝胆道系障害																
胆管狭窄																
免疫系障害																
過敏症																

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.3.5-1］

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目 （MedDRAによるSOC･PT分類）	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
感染症および寄生虫症					1	5	(20.0)	3								
膀胱炎																
帯状疱疹					1	5	(20.0)	1								
鼻咽頭炎																
咽頭炎					1	5	(20.0)	2								
皮膚感染																
傷害、中毒および処置合併症																
靭帯捻挫																
挫傷																
創傷																
歯牙破折																

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13 副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査	3	3	(100.0)	9	5	5	(100.0)	21	6	6	(100.0)	79	3	3	(100.0)	23
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	3	(33.3)	1					1	6	(16.7)	3				
アンモニア増加																
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加									1	6	(16.7)	1				
抱合ビリルビン増加																
血中アルブミン減少					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	4	2	3	(66.7)	4
血中ビリルビン増加																
血中コレステロール増加													1	3	(33.3)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加									1	6	(16.7)	3				
血中クレアチニン増加									2	6	(33.3)	6				
血中ブドウ糖増加																
血中乳酸脱水素酵素増加									2	6	(33.3)	6				
血中カリウム減少																
血中カリウム増加																
血中ナトリウム減少													1	3	(33.3)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少									1	6	(16.7)	1				
血中甲状腺刺激ホルモン増加					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	2				
血中トリグリセリド増加													1	3	(33.3)	2
血中尿素増加									1	6	(16.7)	5	1	3	(33.3)	2
血中尿酸増加									3	6	(50.0)	8	1	3	(33.3)	4
Ｃ－反応性蛋白増加					1	5	(20.0)	1	1	6	(16.7)	1				
好酸球数増加	2	3	(66.7)	2	3	5	(60.0)	5	2	6	(33.3)	6	1	3	(33.3)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加									1	6	(16.7)	1				
ヘマトクリット減少					1	5	(20.0)	1	2	6	(33.3)	6				
ヘマトクリット増加									1	6	(16.7)	1				
尿中血陽性	1	3	(33.3)	1												
ヘモグロビン減少					1	5	(20.0)	2	2	6	(33.3)	6				
ヘモグロビン増加									1	6	(16.7)	1				
リンパ球数減少	1	3	(33.3)	2	2	5	(40.0)	2	5	6	(83.3)	10	2	3	(66.7)	2

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
臨床検査（続き）																
好中球数減少																
好中球数増加	1 / 3		(33.3)	1												
血小板数減少					1 / 5		(20.0)	1								
総蛋白減少					1 / 5		(20.0)	3					1 / 3		(33.3)	1
赤血球数減少					1 / 5		(20.0)	3								
尿中赤血球陽性																
体重減少																
体重増加																
白血球数減少																
白血球数増加	1 / 3		(33.3)	1					1 / 6		(16.7)	1	1 / 3		(33.3)	2
尿中白血球陽性																
血小板数増加																
尿中蛋白陽性									1 / 6		(16.7)	2				
遊離トリヨードチロニン減少									1 / 6		(16.7)	2	1 / 3		(33.3)	2
遊離サイロキシン減少													1 / 3		(33.3)	1
リウマチ因子増加					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	1				
血中アルカリホスファターゼ増加									1 / 6		(16.7)	1				
インターロイキン濃度増加	1 / 3		(33.3)	1												
抗核抗体増加									1 / 6		(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
代謝および栄養障害	1	3	(33.3)	2					2	6	(33.3)	6	1	3	(33.3)	1
脱水									1	6	(16.7)	3				
高血糖	1	3	(33.3)	2												
低カルシウム血症																
低ナトリウム血症																
食欲減退									2	6	(33.3)	3	1	3	(33.3)	1
筋骨格系および結合組織障害					1	5	(20.0)	1								
関節痛																
筋肉痛					1	5	(20.0)	1								
四肢痛																
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）																
悪性新生物進行																
癌疼痛																
神経系障害					2	5	(40.0)	2					1	3	(33.3)	1
浮動性めまい					1	5	(20.0)	1								
頭痛													1	3	(33.3)	1
感覚鈍麻					1	5	(20.0)	1								
感覚障害																
傾眠																
横隔神経麻痺																

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から継続投与期）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg				3 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現件数
精神障害																
失見当識																
腎および尿路障害													1 / 3		(33.3)	1
尿管結石																
蛋白尿													1 / 3		(33.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 / 3		(33.3)	1	1 / 5		(20.0)	1								
咳嗽																
低酸素症																
気道出血	1 / 3		(33.3)	1												
上気道の炎症																
口腔咽頭痛					1 / 5		(20.0)	1								
皮膚および皮下組織障害	1 / 3		(33.3)	1	2 / 5		(40.0)	5	3 / 6		(50.0)	7	1 / 3		(33.3)	1
ざ瘡様皮膚炎									1 / 6		(16.7)	1				
紅斑					1 / 5		(20.0)	1	1 / 6		(16.7)	1				
手掌・足底発赤知覚不全症候群													1 / 3		(33.3)	1
そう痒症					1 / 5		(20.0)	1	2 / 6		(33.3)	3				
紫斑																
発疹	1 / 3		(33.3)	1	2 / 5		(40.0)	3	2 / 6		(33.3)	2				
血管障害	1 / 3		(33.3)	1					1 / 6		(16.7)	1				
潮紅	1 / 3		(33.3)	1												
高血圧									1 / 6		(16.7)	1				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 16.0J を用いて読替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 12.2.3.5-1］

e） **有害事象の Grade 別発現頻度**

試験開始から継続投与期までに Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は，1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名（33.3%），3 mg/kg 群では血中アルブミン減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，赤血球数減少及び悪性新生物進行が各 1 名（20.0%），10 mg/kg 群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症が各 1 名（16.7%），20 mg/kg 群ではγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血中アルカリホスファターゼ増加及び低酸素症が各 1 名（33.3%）であり，いずれも Grade 3 の事象であった．

f） **副作用の Grade 別発現頻度**

試験開始から継続投与期までに Grade 3 以上の副作用が発現した被験者は，3 mg/kg 群でリンパ球数減少が 1 名（20.0%），20 mg/kg 群でリンパ球数減少が 1 名（33.3%）の合計 2 名であり，いずれも Grade 3 の事象であった．3 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群の各 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は，いずれも単回投与期に認められた事象であった．3 mg/kg 群の 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は無処置により軽快し，20 mg/kg 群の 1 名に認められた Grade 3 のリンパ球数減少は無処置により消失した．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

a） **死亡**

データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

b） **その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.12-1 に示した．

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間に発現した重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．1 mg/kg 群では四肢痛（治験薬の 3 回目の投与 18 日後に発現），3 mg/kg 群では悪性新生物進行（治験薬の 1 回目の投与 29 日後に発現），10 mg/kg 群では脱水（治験薬の 3 回目の投与 17 日後に発現），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現）及び血中ビリルビン増加（治験薬の 7 回目の投与 17 日後に発現）が発現した．10 mg/kg 群のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビ

ン増加は同一被験者に発現した．重篤と判断された理由は，いずれも「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」であった．

悪性新生物進行は単回投与期に，四肢痛及び脱水は反復投与期に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は継続投与期に認められた．

10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．その他はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられたため，治験薬との因果関係は否定された．

c） 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象一覧を表 2.7.6.12-2 に示した．

投与中止の原因となった有害事象が 10 mg/kg 群の 1 名に認められた．投与中止の原因となった有害事象は継続投与期に同一被験者に発現した，胆管狭窄，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．このうちアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は重篤な有害事象と同一の事象であった．

（2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．

重篤な有害事象を発現した被験者について表 2.7.6.12-3 に叙述した．

事象名は症例報告書記載用語（MedDRA 基本語）を記載した．

（3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで，治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間に死亡した被験者はいなかった．

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 18 日後に発現），3 mg/kg 群では悪性新生物進行が 1 名（治験薬の 1 回目の投与 29 日後に発現），10 mg/kg 群では脱水が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 17 日後に発現），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現）及び血中ビリルビン増加（治験薬の 7 回目の投与 17 日後に発現）が各 1 名（同一被験者）に認められた．10 mg/kg 群の脱水については治験

薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．脱水については，これまでにも海外臨床試験（CA209003）で治験薬投与（10 mg/kg）後に重篤な副作用が1件認められている．脱水を発現した被験者の頭痛と食欲不振は，原疾患である悪性黒色腫の多発脳転移による可能性が高いと考えられたが，治験薬との因果関係は否定されなかった．

投与中止の原因となった有害事象は継続投与期に同一被験者に発現した，胆管狭窄，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．このうちアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は重篤な有害事象と同一の事象であった．

脱水を除くその他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

3) 臨床検査値の評価

臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果は有害事象の項目別発現頻度の項に記述した．

4) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，体重及びBMIについては，いずれの被験者でも大きな変動はみられなかった．

心電図異常発生率を表 2.7.6.1-14 に，胸部X線異常発生率を表 2.7.6.1-15 に示した．心電図では6名に異常所見が認められた．また，胸部X線で異常所見が散見されたが，臨床上問題となる所見は認められなかった．

Performance Status は 17 名中 14 名が 0 又は 1 の範囲で推移した．1 mg/kg 群の 1 名は反復投与期後の追跡調査時に 2 へ悪化した．3 mg/kg 群の反復投与期に移行できなかった 1 名は単回投与期に 2 へ悪化し，その後の追跡調査時には 3 へ悪化した．3 mg/kg 群の 1 名は継続投与期の 10 サイクル目に 2 へ悪化したが，次回検査日には 0 へ回復した．

表 2.7.6.1-14　心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	時期		対象者数	異常所見なし		異常所見あり					
						臨床上問題なし		臨床上問題あり		合計	
1 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		投与終了 8 日目	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		投与終了 22 日目	3	3	(100.0)						
		投与終了 22 日目又は中止時	3	3	(100.0)						
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	3	(100.0)						
		15 日目治験薬投与前	2	2	(100.0)						
		29 日目	3	1	(33.3)	2	(66.7)			2	(66.7)
		29 日目又は中止時	3	1	(33.3)	2	(66.7)			2	(66.7)
3 mg/kg	単回投与期	治験開始前	5	3	(60.0)	2	(40.0)			2	(40.0)
		投与終了 8 日目	5	3	(60.0)	2	(40.0)			2	(40.0)
		投与終了 22 日目	4	2	(50.0)	1	(25.0)	1	(25.0)	2	(50.0)
		投与終了 22 日目又は中止時	5	3	(60.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	2	(40.0)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		15 日目治験薬投与前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		29 日目	3	3	(100.0)						
		29 日目又は中止時	3	3	(100.0)						
10 mg/kg	単回投与期	治験開始前	6	3	(50.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(50.0)
		投与終了 8 日目	6	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)
		投与終了 22 日目	6	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)
		投与終了 22 日目又は中止時	6	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	6	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)
		15 日目治験薬投与前	6	3	(50.0)	1	(16.7)	2	(33.3)	3	(50.0)
		29 日目	6	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)
		29 日目又は中止時	6	4	(66.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	2	(33.3)
20 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		投与終了 8 日目	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		投与終了 22 日目	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		投与終了 22 日目又は中止時	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		15 日目治験薬投与前	3	2	(66.7)	1	(33.3)			1	(33.3)
		29 日目	3	3	(100.0)						
		29 日目又は中止時	3	3	(100.0)						

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 14.3.7-1］

表 2.7.6.1-15　胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）
解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	時期		対象者数	異常所見なし	異常所見あり		
					臨床上問題なし	臨床上問題あり	合計
1 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	3 (100.0)			
		投与終了 22 日目	2	2 (100.0)			
		投与終了 22 日目又は中止時	2	2 (100.0)			
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	3 (100.0)			
		29 日目	3	3 (100.0)			
		29 日目又は中止時	3	3 (100.0)			
3 mg/kg	単回投与期	治験開始前	5	5 (100.0)			
		投与終了 22 日目	4	3 (75.0)	1 (25.0)		1 (25.0)
		投与終了 22 日目又は中止時	5	4 (80.0)	1 (20.0)		1 (20.0)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	3 (100.0)			
		29 日目	3	3 (100.0)			
		29 日目又は中止時	3	3 (100.0)			
10 mg/kg	単回投与期	治験開始前	6	6 (100.0)			
		投与終了 22 日目	6	6 (100.0)			
		投与終了 22 日目又は中止時	6	6 (100.0)			
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	6	6 (100.0)			
		29 日目	6	6 (100.0)			
		29 日目又は中止時	6	6 (100.0)			
20 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	3 (100.0)			
		投与終了 22 日目	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		投与終了 22 日目又は中止時	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		29 日目	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		29 日目又は中止時	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01 試験）表 14.3.8-1］

5)　安全性の結論

治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用の発現頻度及び重症度に用量群間に大きな差異はなかった．また，ONO-4538 の 1，3 及び 10 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった.

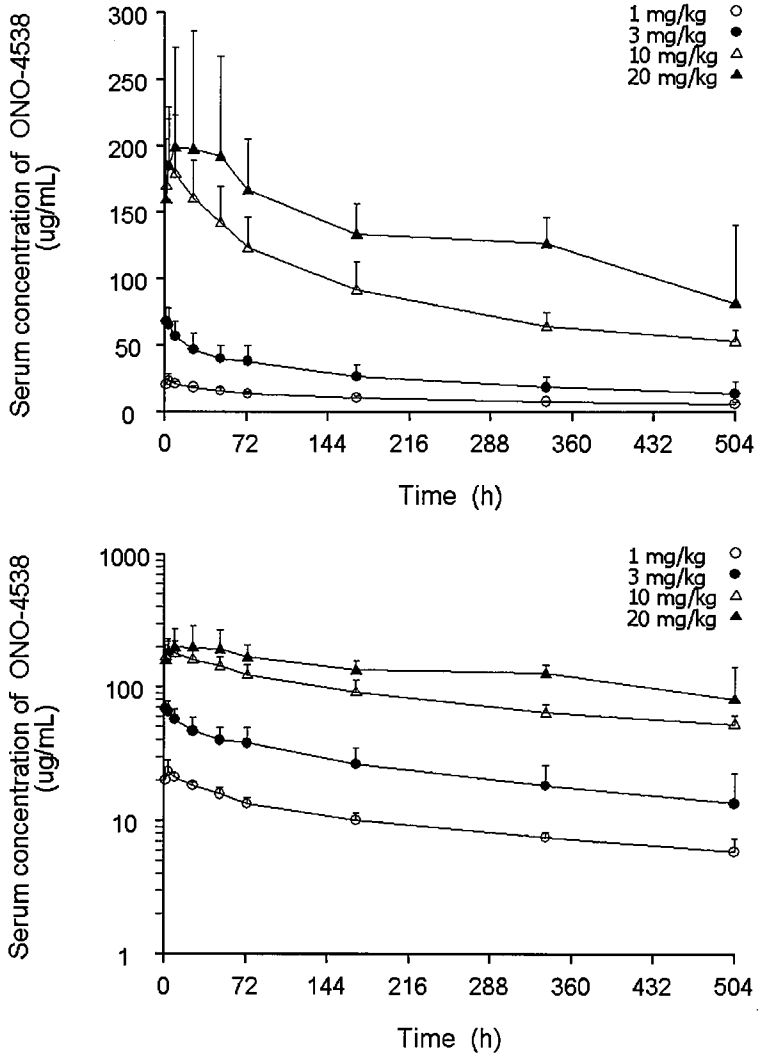
2.7.6.1.5　薬物動態の結果

1)　薬物動態解析の結果

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，単回及び反復静脈内持続投与後の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-16 及び表 2.7.6.1-17 に示した．血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった.

単回投与後の投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係を図 2.7.6.1-3 に示した．ONO-4538 の Cmax は，1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加し，20 mg/kg 群の Cmax は被験者間差が大きく，Cmax の平均値は 10～20 mg/kg にかけて用量比未満の増加であった．ONO-4538 の AUClast は，1～20 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

図 2.7.6.1-2　悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）



データは各投与群平均値＋標準偏差を示す．
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：線形プロット，下図：片対数プロット
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1-16　単回静脈内持続投与後の ONO-4538 の薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

投与量 (mg/kg)	対象者数	Cmax (μg/mL) 平均値 (標準偏差)	Tmax (h) 中央値 (最小値-最大値)	AUClast (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差)	AUCinf (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差)	T1/2		CL (mL/h/kg) 平均値 (標準偏差)	Vss (mL/kg) 平均値 (標準偏差)
						(h) 平均値 (標準偏差)	(day) 平均値 (標準偏差)		
1	3	24.4 (4.5)	3.0 (1.0-9.0)	4950 (580)	8000 (1390)	360 (10)	15 (0)	0.127 (0.020)	64.6 (6.7)
3	5	68.8 (10.9)	1.0 (1.0-3.0)	12300 (4500)	20000 (11300)	320 (170)	13 (7)	0.210 (0.152)	69.7 (10.2)
10	6	192 (36)	3.0 (1.0-9.0)	43900 (7200)	82700 (18700)	520 (270)	21 (11)	0.126 (0.027)	83.6 (27.4)
20	3	214 (68)	9.0 (3.0-25)	67400 (15500)	126000 (62000)	410 (230)	17 (9)	0.206 (0.143)	96.8 (12.1)

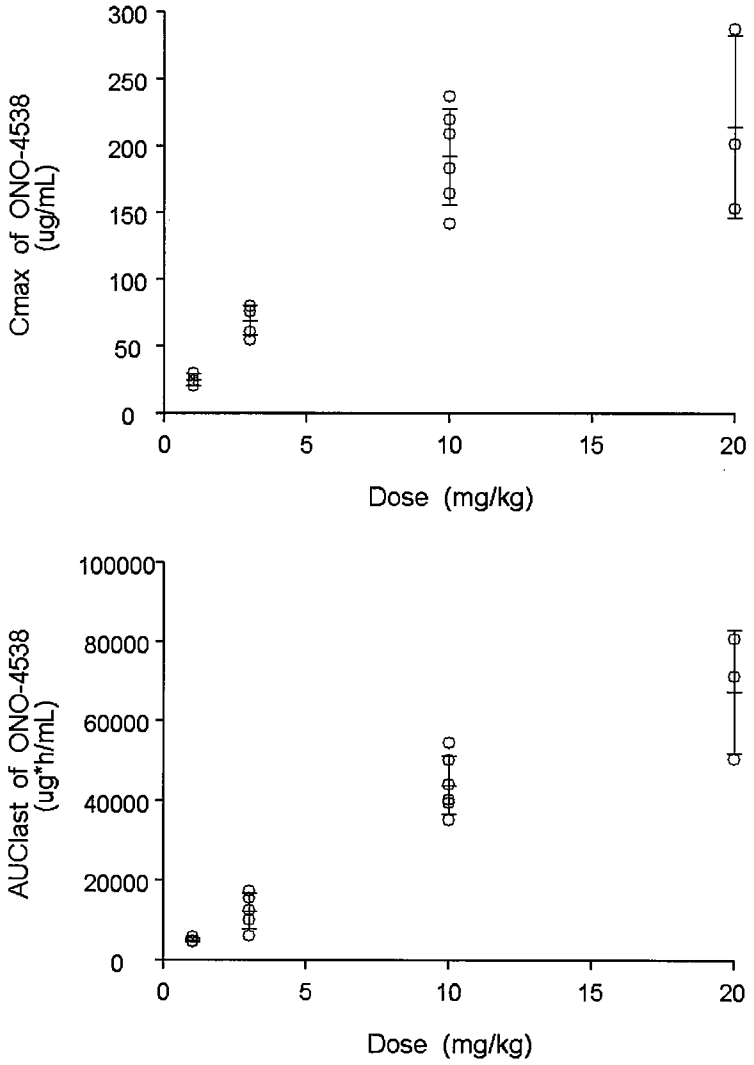
表 2.7.6.1-17　反復静脈内持続投与後の ONO-4538 の薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

投与量 (mg/kg)	対象者数	Ceoi（μg/mL） 平均値(標準偏差)
1	3	29.3 (6.0)
3	5	101 (12)
10	6	270 (42)
20	3	286 (112)

Ceoi：持続投与終了直後の血清中濃度

図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に本剤を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）



実線は平均値±標準偏差を表す.
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：Cmax，下図：AUClast
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

2)　**薬物動態の結論**

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したとき，血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった．ONO-4538 の AUClast は 1～20 mg/kg の用量範囲において，Cmax は 1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

2.7.6.1.6　**結論**

・試験開始から継続投与期までに，有害事象及び副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）は治験薬を投与された 17 名すべてに発現した．
・試験開始から継続投与期までに Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は，1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名，3 mg/kg 群では血中アルブミン減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，赤血球数減少及び悪性新生物進行が各 1 名，10 mg/kg 群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中ビリルビン増加及び低ナトリウム血症が各 1 名，20 mg/kg 群ではγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，リンパ球数減少，血中アルカリホスファターゼ増加及び低酸素症が各 1 名であり，いずれも Grade 3 の事象であった．
・データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで，治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．
・重篤な有害事象は 1 mg/kg 群では四肢痛，3 mg/kg 群では悪性新生物進行，10 mg/kg 群では脱水，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 1 名に認められた．10 mg/kg 群の脱水については治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．その他はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられたため，治験薬との因果関係は否定された．
・投与中止の原因となった有害事象は，10 mg/kg 群の 1 名に認められた．投与中止の原因となった有害事象は，胆管狭窄，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，抱合ビリルビン増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった．
・バイタルサインの異常変動が認められた被験者はいなかった．心電図については，試験開始から継続投与期（追跡調査を含む）までに，6 名に異常所見が認められた．胸部 X 線については，異常所見が散見されたが，臨床上問題となる異常所見は認められなかった．
・治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用（本剤との因果関係が否定できない有害事象）の発現頻度及び重症度に用量群間に大きな差異はなかった．また，本剤の 1，

3 及び 10 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった.

・RECIST ガイドライン 1.0 版に基づく抗腫瘍効果（最良総合効果）は，CR が 3 mg/kg 群の 1 名（メラノーマ）に，PR が 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名（直腸がん，甲状腺髄様がん）に認められた．最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投薬開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間は 1088 日であった. データカットオフ時点まで CR は継続中であり，完全奏効期間は 61 日，PR と判定されてからの奏効期間は 1100 日であった.

・データカットオフ時点までの有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1148 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった.

・抗 ONO-4538 抗体が，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名に陽性が認められた．陽性が認められた 3 名のうち，アレルギー反応を疑う有害事象として，1 名（被験者識別コード：0100[redacted]）において，反復投与期の治験薬投与同日に潮紅が発現し，また 1 名（被験者識別番号：0100[redacted]）において，単回投与期の治験薬投与同日に発熱が発現したが，いずれも Grade 1 であり無処置により軽快した．なお，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者に認められた発熱などの有害事象は，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても発現が認められた．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者と陽性の被験者に認められた有害事象に顕著な違いはないと推察された.

2.7.6.2 A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies [CA209001（MDX1106-01）]（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（CA209001 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies （治験実施計画書番号：MDX1106-01）
治験実施医療機関	[redacted] 他，計 4 施設
公表文献	Brahmer J, Drake C, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010; 28:3167-3175.
治験期間	治験開始日：2006 年 10 月 25 日 治験終了日：2009 年 11 月 27 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主目的 1）特定のがん腫の患者に ONO-4538 を単回投与したときの安全性及び忍容性の評価．可能であれば MTD を決定する． 2）特定のがん腫の患者に ONO-4538 を単回投与したときの薬物動態プロファイルの検討及び ONO-4538 を反復投与したときの薬物動態プロファイルの探索的な検討 3）4 週間隔で ONO-4538 を 2 回投与したときの追加サイクルにおける安全性及び忍容性の評価 副次目的 1）ONO-4538 の宿主免疫反応（免疫原性）の評価 2）ONO-4538 の抗腫瘍活性の予備的評価 3）腫瘍抗原に対する体液性及び細胞性免疫反応及び一連の非腫瘍抗原に対するリコール反応に与える ONO-4538 の影響の予備的評価 これらの評価は，ONO-4538 と抗原に対する免疫反応の変化の用量反応関係の推定を含む． 4）ONO-4538 による治療の反応期間の特性評価
治験デザイン	非盲検，非対照，用量漸増，単回／反復投与，継続投与，長期観察
治験方法	本治験は病理学的に確定診断された再発又は難治性の非小細胞肺がん（NSCLC），大腸がん（CRC），悪性黒色腫（MEL），腎細胞がん（RCC）及び前立腺がん（PC）の患者を対象とした，ONO-4538 の安全性及び薬力学を検討する第 I 相非盲検用量漸増試験であった．本治験は，安全性と抗腫瘍活性（例，奏効率，無増悪生存期間［PFS］）のモニタリングを含む，単回投与期，反復投与期及び長期観察期の 3 パートで構成した．選択基準を満たした 6 名の被験者をそれぞれ ONO-4538 の 0.3，1，3，10 mg/kg の各用量群に組入れ，単回静脈内点滴投与した．治験実施計画書に規定した基準を満たす特定の被験者は反復投与期に移行可能とした．規定の治療後に反復投与期への移行基準を継続して満たすすべての被験者は長期観察期に移行可能とした． 単回投与期：ONO-4538 を最低用量である 0.3 mg/kg で投与するコホートから開始した．6 名の被験者に 6 分間かけて試験用量の 10%の ONO-4538 を単回投与し，1 時間の観察後，60 分間かけて試験用量の残りを投与した．コホートの移行基準は，当該 Step の 6 名の被験者の投与が終了し，少なくとも 29 日の間に用量制限毒性を認めた被験者が 6 名中 1 名以下である場合とした．用量制限毒性は，一般的に Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値異常の発現と ONO-4538 との因果関係を否定できない毒性と定義される．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	MTD は，DLT を認めた被験者が 6 名中 1 名以下の最大の投与量と定義した．用量漸増は最終コホート（10 mg/kg）まで，又は最大耐量が決まるまで行うこととした．用量漸増パート完了後に，15 名の被験者を最大耐量群又は忍容可能な最大投与量群に追加して組み入れた． 反復投与期：単回投与期終了後に，下記項目に該当しなかった被験者は ONO-4538 を 2 回投与する反復投与期に移行することを可能とした．反復投与期では，単回投与期の投与量で 4 週間隔を経て ONO-4538 を投与することとした． 1）がんが進行した（例：一過性の抗腫瘍反応や症状の改善などの臨床的な利点がない）． 2）Grade 3 以上の有害事象発現により ONO-4538 が忍容できない． 3）完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認された． 4）4 週間後の反復投与期の開始予定日までに免疫原性陽性のサンプルが入手できる． 被験者が次サイクルの投与時に反復投与期への移行基準を満たす場合，単回投与期で投与された用量と同量の ONO-4538 を投与する反復投与期を継続することとした．なお，ONO-4538 を投与後 1 時間は被験者を観察下におくこととした． 長期観察期：反復投与期で CR 又は PR と確定診断された被験者は長期観察期に組み入れ可能とした．被験者は最初の 2 カ月は月に 1 度，その後は 2 カ月に 1 度，安全性及び有効性を評価するため，がんの進行が認められるまで，又は 2 年間来院して検査を実施することとした．長期観察期の被験者は，病勢進行が認められた時点で，選択基準又は除外基準に照らして問題がなければ，治験薬の投与を再開できることとした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：39 名 解析時： 39 名（安全性及び薬物動態解析集団） 37 名（腫瘍評価集団） 8 名（PSA 評価集団） 12 名（反復投与評価集団）
対象	病理学的に確定診断された，再発又は治療抵抗性の非小細胞肺がん，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん又は前立腺がんの 18 歳以上の男女
選択基準	ONO-4538 又は以下の特定の薬剤投与前 28 日以内に行われる検査で下記の基準を満たす患者を選択する． 1）再発又は難治性の非小細胞肺がん，大腸がん，悪性黒色腫，腎細胞がん又は前立腺がんであることが組織診により確定診断された患者で代替可能な標準的治療法がない患者 2）化学療法又は免疫療法（がんワクチン，サイトカイン又は成長因子の投与を含む）の前治療が本治験の組み入れの 4 週間前までに完了しており，前治療で認められた有害な変化がすべてベースライン値に戻っている又は安定化している患者 3）治験薬投与前 4 週間以内に全身放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 2 週間以内に局所放射線療法を受けていない患者．また，治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウム，サマリウム）の投与を受けていない患者 4）治験薬投与 4 週間前までに前治療に関連する主要な手術が完了している患者 5）脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を認めない患者．若しくは臨床上及び X 線写真上安定しており 2 カ月以上ステロイド療法を受けていない患者 6）12 週間以上の生存が期待される患者 7）18 歳以上の患者 8）BMI が 18 以上 30 以下の患者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	9）Performance Status が 0 又は 1 の患者 10）妊娠する可能性がある女性又はパートナーが妊娠可能な女性であり，性交渉を継続する男性の場合は，治験薬投与後少なくとも 70 日間の避妊を行うことができる患者 11）スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者 －白血球数が 2000/μL 以上 －好中球数が 1500/μL 以上 －血小板数が 100×10^3/μL 超 －ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 －クレアチニンが 2 mg/dL 以下 －AST が基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移がある患者は基準値上限の 5 倍以下） －ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満）
除外基準	治験薬投与前 28 日以内に実施されるスクリーニングで下記の基準を満たす患者は除外する． 1）他のモノクローナル抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者 2）他の悪性腫瘍の既往がある患者（適切に治療された基底細胞又は扁平上皮がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く） 3）自己免疫疾患の合併又は既往が確認されている患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患の既往がある患者（尋常性白斑の患者を除く） 4）抗 PD-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体を用いた治療を受けたことがある患者 5）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性であり，治療を要する患者 6）健康状態により治験薬の投与が危険である，又は毒性測定や有害事象の解釈を不明瞭にすると治験責任医師が判断する患者 7）免疫抑制剤若しくは全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用を必要とする患者．全身性又は局所性副腎皮質ステロイドの使用は組み入れの 4 週間前までに中止していなければならない．吸入又は鼻腔内副腎皮質ステロイドは患者が一定用量の投与を受けている場合は体内吸収量が極めて少なければ継続してもよい．非吸収性関節内ステロイド注射は使用可能 8）治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）を使用した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538（MDX-1106） ONO-4538 は 0.3，1，3 又は 10 mg/kg の用量で 60 分間かけて静脈内投与することとした． ロット番号：M48A-06-01FC
治療期間	単回投与期：ONO-4538 の単回投与後 12 週間の観察を行った． 反復投与期：単回投与期を終了し，反復投与期に移行できない基準に該当しない被験者は，反復投与期に移行し，単回投与期に投与された用量の ONO-4538 を 4 週間の間隔で 2 回投与した．被験者は，次サイクルの投与時に反復投与期への移行基準を満たす場合，反復投与期を継続することとした．
治療及び併用療法	ONO-4538 の個々の被験者への投与経験から判断し，必要であればジフェンヒドラミン及びアセトアミノフェンの予防的前投与は行ってもよいこととした．急性の重症の症状や遅発性の過敏反応に対して，気管支拡張剤，経口抗ヒスタミン剤又は副腎皮質ステロイドを添付文書の用法・用量に従い投与してもよいこととした．
評価基準	有効性：本治験では有効性を副次的に評価した．有効性の主要評価項目は奏効率，前立腺がん患者では初回投与から 85 日目までの PSA 奏効率とした．奏効率は RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき判断した．フォローアップ評価は 2 カ月ごとに実施した．最良総合評価は CR，PR，SD 又は PD で判定した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	有効性の副次的評価項目は，最良総合効果，病勢制御率，24 週時点の病勢制御率，奏効までの期間，奏効期間，無増悪期間及び無増悪生存期間とした．前立腺がん患者に対する有効性の副次的評価項目は，PSA 奏効までの期間，PSA 奏効期間，PSA 制御，PSA 無増悪期間及び PSA 無増悪生存期間とした．PSA はベースライン値からの変化を分析した． 安全性：ONO-4538 の安全性は下記の項目を用いて評価した．有害事象，治療期間中又は治験薬の最終投与後 70 日以内に発現した治療関連有害事象，薬剤関連有害事象，免疫関連有害事象（治験薬の投与及び免疫現象に関連し，因果関係を否定できない有害事象），治験薬の投与反応の可能性があるあらゆる徴候及び症状（治療により発現した有害事象として報告されている），バイタルサイン，身体検査，心電図，Performance Status（ECOG）及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，免疫学的検査，免疫検査及び免疫原性） 免疫原性： 単回投与期：ONO-4538 に対する抗体反応について検討するため，治験薬投与前，57 日目及び 85 日目に血清検体を採取し評価した． 反復投与期：反復投与期の開始前 4 週間以内，85 日目及び反復投与期終了時に血清検体を採取し評価した． 長期観察期：長期観察期の開始時，85 日目及び長期観察期終了時に血清検体を採取し評価した． 免疫機能：腫瘍抗原（適用できる場合）及び一連のリコール非腫瘍抗原に対する体液性及び細胞性免疫反応における ONO-4538 の影響を評価した．これらの評価には，ONO-4538 と抗原に対する免疫反応の変化の用量反応関係を推定することも含むこととした．腫瘍組織が入手可能な部位であれば，治験の前後でリンパ組織への浸潤の程度も評価した．被験者が同意し，腫瘍組織を入手可能であれば，本治験に被験者が参加する前に腫瘍生検で採取したスライド及び組織の腫瘍マーカー及び炎症性浸潤を評価することとした．遅発性の過敏反応及びその測定値も分析することとした．プロトコールに規定された時点で，破傷風及びカンジダ抗原に対する定量的な遅発性の過敏反応の皮膚検査を実施し評価した．本手順では，各治験実施施設で 48 時間後に硬結をキャリパーで測定した． 薬物動態：ONO-4538 の薬物動態は単回投与期で得られた血清中 ONO-4538 濃度を用いて検討した．薬物動態パラメータとして AUClast，AUCinf，AUC14day，AUC21day，Cmax，Tmax，T1/2，CL 及び Vz を評価した．CL，Vz，AUC14day 及び AUC21day は事後的に計算した（治験実施計画書に記載なし）． 単回投与期：血清中 ONO-4538 濃度を ONO-4538 投与前，投与開始後 30 分（投与中），投与終了直後及び投与終了後 30 分に評価した．また，投与終了後 1，2，4，6，8，24，48，72 時間に評価した．更に，8，15，22，29，43，57，71，85 日目に評価した． 反復投与期：治験薬投与日（1 及び 29 日目）のトラフ濃度及び投与終了直後の血清中 ONO-4538 濃度を評価した．また，8，15，22，36，43，57，85，113 日目に 1 時点ずつ検体を採取し，血清中 ONO-4538 濃度を評価した． 薬力学：血清検体から一連のサイトカイン濃度を検査した．全身循環するリンパ球の表現型及び活性化に ONO-4538 が与える影響を評価した．末梢血単核球（PBMC）検体を採取し，冷凍保存した後 Quest Laboratory 社（Van Nuys，CA）で調査した．また，PBMC 1，PBMC 2，PBMC 3 及び PBMC 4 について分析した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）（続き 4）

項目	内容
治験スケジュール	表 2.7.6.2-2～表 2.7.6.2-6 参照
統計的手法	単回投与期では 24 名の被験者を組み入れる計画とした．被験者数設定は用量漸増及び安全性評価を実施する治験デザインに基づいたものであり，検出力分析から求めたものではない．同様に，MTD 以下の用量に 15 名の被験者を追加し，当該 Step の合計被験者数を 21 名にすることは，初期の安全性に関する十分な知見を確立し，第Ⅱ相試験のデザインを導くことを目的としており，統計学的仮説検定を実施することを目的としていない． 有効性：すべての有効性に関するパラメータは，ONO-4538 の投与量及び記述統計量を用いて，評価可能な母集団別に要約した．また，主要なパラメータの 95%信頼区間を算出した．奏効までの期間及び奏効期間は，基準以上の反応を示した被験者についてのみ要約した． PSA 評価集団における腫瘍／PSA 奏効及び免疫関連有害事象の相関は，記述統計量を用いて評価した．無増悪期間及び PSA 無増悪期間は，用量群ごと及びすべての被験者に対して図示した．治験期間中の標的腫瘍量／PSA 濃度の最良の変化量（%），85 日目の標的腫瘍量/PSA 濃度の変化量（%），平均 PSA 値及び平均 PSA 相対速度は用量群別に図示した． 安全性：治療によって発現した有害事象及び免疫関連有害事象は，用量群別，重症度別，重篤度及び治験薬との因果関係別に要約した．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は，用量群別及び規定の時間別に記述統計量を用いて要約した．Performance Status（ECOG），心電図所見，リウマチ因子及び C 反応性蛋白は用量群別に記述統計量を用いて要約した．治療後の各来院日における臨床検査値のベースラインからの変化量を表にまとめた．身体検査所見は部位，来院日及び用量群別に記述統計量を用いてまとめた．胸部 X 線検査の結果を要約した．免疫機能，免疫学的安全性，腫瘍特異的血液検査のベースラインからの変化値は，用量群及び規定の時間別に記述統計量を用いて要約した．免疫機能，免疫学的安全性腫瘍特異的血液検査の変化量は，ベースラインから治療後の各来院日までのシフトテーブルとして提示した．定量的な遅発性の過敏反応について要約した．免疫原性（陰性／陽性）に関する結果は投与量ごとにリスト化し，原データを表にまとめた． 薬物動態：血清中濃度データを用い，ONO-4538 の薬物動態パラメータを算出した．用量比例性について検討するため，Cmax 又は AUCinf と投与量の散布図を各投与サイクルごとに示した．投与量の自然対数値と Cmax の自然対数値の関係，及び投与量の自然対数値と AUCinf の自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定することにより，用量比例性を評価した． 薬力学：血清中サイトカイン（免疫学的検査）及びリンパ球表現型（フローサイトメトリー）の検査結果及びベースラインからの変化量を投与量及び来院日ごとに要約統計量を用いて表にまとめた．低値，標準値，高値のカテゴリー別にこれらのパラメータのベースラインからの変化量を表にまとめた．免疫学的検査及びフローサイトメトリーから得られた結果同様，PMBC 検体から得られた結果をリスト化した．

表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Screening	Treatment and Follow-up													Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[1] (Pre-dose)	1 (4 hours post-dose)	2	3	4	8[2]	15[2]	22[2]	29[2]	31	43[3]	57[3]	71[3]	85[3]
Visit	1	2[1]					3	4	5	6[4]		7	8[5]	9	10
MDX-1106 infusion		X													
Informed consent/HIPAA	X[6]														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Demographics/medical history	X														
Pregnancy test[7]	X	X													
Vital sign measurements	X	X					X	X	X	X		X	X	X	X
Physical examination	X	X[8]					X[8]	X[8]	X[8]	X[8]			X		X
ECOG performance status	X	X								X			X		X
Chest radiograph	X														X
Electrocardiograph	X			X											X
Viral marker testing	X														
Clinical laboratory tests[9]	X	X		X[20]		X	X	X	X	X		X	X	X	X
Urinalysis	X	X		X[20]			X	X	X	X		X	X	X	X
Immune safety assays[10]	X	X								X			X		X
Immunogenicity		X[11]											X		X

continued

表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）（続き 1）

Examination	Screening	Treatment and Follow-up													Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[1] (Pre-dose)	1 (4 hours post-dose)	2	3	4	8[2]	15[2]	22[2]	29[2]	31	43[3]	57[3]	71[3]	85[3]
Visit	1	2[1]					3	4	5	6[4]		7	8[5]	9	10
Immune function assays[12]	X	X	X	X				X		X			X		X
Serum sample-pharmacokinetics[21]		X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X[13]	X	X	X	X		X	X	X	X
Quantitative DTH response[14]	X									X	X				
Tumor blood tests[15]	X	X								X			X		X
Radiological assessment	X[16]												X		X[17]
Tumor biopsy[18]	X									X					
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X[19]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act;
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DTH = delayed-type hypersensitivity

Footnotes

1 Visit 2 will consist of 4 daily visits. Patients in the first dosing cohort will be monitored in-house for 24 hours.

2 Visit to occur within +/- 1 day.

3 Visit to occur within +/- 2 days.

4 Visit 6 will consist of 2 daily visits.

[5] Patients with apparent disease progression at Visit 8 (Day 57) may come off study, but will be encouraged to return for the confirmatory scan 4 weeks later, as clinical responses to immunotherapy may be preceded by initial apparent progression, due to inflammatory infiltrates increasing measured size of lesions, before reduction in tumor burden is radiologically detectable; these patients will undergo the procedures outlined in Section 9.1.5 (Table 5).

[6] 28-day window is not applicable to the signing of the Informed Consent.

[7] Serum pregnancy test will be performed on all women of child-bearing potential at the screening visit and a urine pregnancy test will be performed within 24 hours prior of starting MDX-1106 administration.

[8] Abbreviated physical examination at this visit (Section 9.1.2.2).

[9] Clinical laboratory tests to include hematology and clinical chemistry as detailed in Section 9.1.2.1.

[10] Immune safety monitoring to include autoimmune serologies and hormone or enzyme levels to monitor for potential immune mediated tissue damage as detailed in Section 9.1.2.1.

[11] Sample to be obtained prior to dosing with MDX-1106.

[12] Immune function assays to be obtained at Screening (Visit 1 PBMC only); prior to infusion (flow cytometry and serum for cytokine panel assays only) at 4 and 24 hours post-infusion end time (Visit 2); and single samples at Visits 4, 6, 8, and 10; to include PBMC phenotype as well as cryopreserved PBMC and serum for subsequent analyses by time and type as detailed in Section 9.1.2.2.

[13] Serum samples to be obtained as outlined in Tables 2 and 3.

[14] Quantitative DTH tests will involve placement of skin tests for Tetanus and *C. albicans* antigens at Visits 1 and 6, with caliper measurement of induration at 48 hours post placement.

[15] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will be obtained at Visits 1 and 8 (or at the time of early withdrawal) for all patients.

[16] A brain scan and bone scans for prostate cancer is required for entry if not performed within the previous 3 months.

[17] Day 85 radiological scan will be required to confirm a response seen on Day 57 (or at the time of early withdrawal). Scans to include chest/abdomen/pelvis CT/MRI and bone scans for prostate cancer.

[18] Optional tumor biopsy requires a separate consent. Follow-up biopsy to be done at Visit 6. With consent and when available, slides and tissue samples from tumor biopsies that were collected before a subject's participation in this study may be obtained and examined for tumor markers and inflammatory infiltrates.

[19] Clinical events occurring after the signing of informed consent and before the infusion of study drug will be recorded on the Medical History/Current Medical Conditions page of the Case Report Form.

[20] 24 hours post-infusion end time (Visit 2).

[21] Pharmacokinetic sampling for the first cohort will have additional draws at 97 minutes, 127 minutes, 157 minutes, and 1, 2, 6, and 8 hours post-infusion end time. All other cohorts will have additional draws at 30 minutes, 60 minutes, 90 minutes, and 1, 2, 6, and 8 hours post-infusion end time

表 2.7.6.2-3　単回投与期の初回コホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）

	Time (minutes)													Time (hours post-infusion end time)					
		Test		Observation				Infusion						1	2	3	4	6	8
Examination	pre	0	6	21	36	51	66	67	82	97	112	127	157						
MDX-1106 infusion		X - X						X - - - - - - - - - X											
Physical examination	X																		
Vital sign measurements	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X																		
Pharmacokinetic sample	X									X		X	X	X	X		X	X	X
Immunogenicity	X																		
Immune safety assays	X																X		
Immune function assays	X																X		
Hematology	X																		
Serum chemistry	X																		
Urinalysis	X																		
Concomitant medications	X																		
Adverse events	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-4　単回投与期の 2 回目以降のコホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Time (minutes)								Time (hours post-infusion end time)					
	pre	0	15	30	45	60	75	90	1	2	3	4	6	8
MDX-1106 infusion		X----------X												
Physical examination	X													
Vital sign measurements	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG performance status	X													
Pharmacokinetic sample	X			X		X		X	X	X		X	X	X
Immunogenicity	X													
Immune safety assays	X											X		
Immune function assays	X											X		
Hematology	X													
Serum chemistry	X													
Urinalysis	X													
Concomitant medications	X													
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.2-5　反復投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Screening[1]	Treatment and Follow-up												Phase Comp
Time point (day)	–28 to –2	1[2]	2	3	4	8[2]	15[2]	22[2]	29[2]	36[2]	43[3]	57[3]	85[4]	113[4]
Visit	1	2				3	4	5	6	7	8	9	10	11
MDX-1106 infusion		X							X					
Inclusion/exclusion criteria	X													
Pregnancy test[5]		X							X					
Vital sign measurements[13]	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X[6]				X[6]	X[6]	X[6]	X	X[6]	X[6]	X[6]	X	X
ECOG performance status	X	X							X					X
Chest radiograph														X
Electrocardiograph														X
Clinical laboratory tests	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immune safety assays	X	X							X			X	X	X
Immunogenicity[12]	X[7]	X[7]							X[7]				X	X
Immune function assays		X[8]					X		X[8]		X		X	X
Serum sample -pharmacokinetics[12]		X[9]	X	X	X	X	X	X	X[9]	X	X	X	X	X
Tumor blood tests[10]	X	X					X		X		X		X	X
Radiological assessment	X												X	X[11]
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

[1] For patients expected to move directly (within 28 days) into a retreatment phase after a prior treatment phase, Screening information can be obtained from the termination visit of the prior Phase(s).

[2] Visit to occur within +/- 1 day.

[3] Visit to occur within +/- 2 days.

[4] Visit to occur within +3/-4 days.

[5] For women of child-bearing potential.

[6] Abbreviated physical examination at this visit (Section 9.1.2.2).

[7] For patients moving directly (within 28 days) into a new re-treatment phase from a prior treatment phase, these immunogenicity samples are not required. A negative immunogenicity test obtained within 4 weeks prior to the next treatment will be required to move into retreatment.

[8] To be obtained prior to the infusion of MDX-1106.

[9] Serum samples to be obtained prior to dosing and 1 hour after dosing is complete.

[10] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will only be obtained at Screening, Day 85, and Study Completion/Early Withdrawal).

[11] Day 113 radiological scans may be required to confirm a response seen on Day 85 (or at the time of early withdrawal). Scans to include chest/abdomen/pelvis CT/MRI, and bone scans for prostate cancer.

[12] Blood samples will no longer be collected for immunogenicity and pharmacokinetic assessment effective as of this protocol amendment.

[13] Vital sign measurements will be taken every 15 minutes during the infusion period, at 75 minutes and 90 minutes post-infusion start time, and at 1 hour post-infusion end time.

表 2.7.6.2-6　長期観察期の治験スケジュール（CA209001 試験）

Examination	Extended Follow-up (+3/-4 days)												Comp/EW
Time point	Day 29	Day 57	4 mo	6 mo	8 mo	10 mo	12 mo	14 mo	16 mo	18 mo	20 mo	22 mo	24 mo
Visit	1[1]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Vital sign measurements	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X	X	X		X		X		X		X	X
ECOG performance status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chest radiograph													X[2]
Electrocardiograph													X[2]
Clinical laboratory tests	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinalysis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immune safety assays	X	X	X	X									X[2]
Immunogenicity[5]		X											X[2]
Immune function assays	X	X	X	X									X[2]
Tumor blood tests[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Radiological assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Key: Comp = completion; EW = early withdrawal; mo = month, HIPAA = Health Insurance Portability and Accountability Act; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

[1] 29 days after completion of the Single-dose or Re-treatment Phases.

[2] To be performed only at early withdrawal (occurring before last scheduled occurrence of this test was to have been performed and greater than 2 months from previous timepoint).

[3] After Visit 4 (6 months of long-term follow-up), adverse events will be recorded only if the event is an ongoing or newly identified ***drug-related*** adverse event. In such cases, concomitant medications will also be recorded.

[4] Tumor blood tests are to be tumor specific - e.g., CEA for colorectal cancer; PSA for prostate cancer. The Immunocon® quantitative CTC (circulating tumor cell) assay will be obtained at Day 29, and every 2 months thereafter, up to and including Study Completion/Early Withdrawal).

[5] Blood samples will no longer be collected for immunogenicity assessment effective as of this protocol amendment.

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-7 に示した．本治験では，米国の 4 施設で合計 39 名の被験者が組み入れられた．7 名（17.9%）の被験者が病勢進行なく 85 日目まで完遂した．その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 4 名であった．少なくとも 1 回は治験薬を投与された 39 名の被験者の投与中止理由は，病勢進行（34 名，87.2%），追跡不能（1 名，2.6%），その他（4 名，10.3%）であった．

表 2.7.6.2-7 被験者の内訳（CA209001 試験）

	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
Study Populations					
Safety	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Tumor Evaluable	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	20 (95.2)	37 (94.9)
PSA Evaluable	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
Re-treated	0 (00.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (28.6)	12 (30.8)
Study Completion					
No	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Yes	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Completed Day 85 without progression[a]					
No	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	17 (81.0)	32 (82.1)
Yes	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
Primary reason for study discontinuation[b]					
Adverse Event	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Protocol Violation	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Disease Progression	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	18 (85.7)	34 (87.2)
Subject Withdrew Consent	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Lost to Follow-up	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
Other	0 (00.0)	0 (00.0)	2 (33.3)	2 (9.5)	4 (10.3)
Death	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Study Completion	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)

[a] Any subject who did not have disease progression on or before Day 85 from study completion or investigator response.

[b] The percentage of subjects for study discontinuation is based on the number of subjects in each dose cohort.

Abbreviation: PSA = prostate-specific antigen

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

登録された被験者の背景を表 2.7.6.2-8 に示した．被験者の大多数は白人であり，74.4%を占めた．また，男性が 56.4%であった．被験者の年齢は 42 歳から 84 歳（平均値±SD，62.6±9.7 歳）であった．すべての被験者の体重の中央値は 81.3 kg であり，用量群ごとの体重の中央値の幅は 55 kg から 136 kg であった．すべての被験者の最初の診断から治験薬の初回投与に至るまでの期間の中央値は 3.8 年であり，用量群ごとの中央値の幅は 2.7 年から 5.6 年であった．本治験の被験者の約 72%は，初診時にがんの病期がステージ 3 又はステージ 4 に進行していた．スクリーニング時におけるすべての被験者の病期はステージ 3（1/39 名，2.6%）又はステージ 4（38/39 名，97.4%）であった．がん腫はそれぞれ，大腸がん（35.9%），悪性黒色腫（25.6%），前立腺がん（20.5%），非小細胞肺がん（15.4%）及び腎細胞がん（2.6%）であった．

表 2.7.6.2-8 背景因子の一様性（CA209001 試験）
Safety Population

Demographic Variables	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Age (year)					
Mean (SD)	56.5 (5.7)	68.3 (9.4)	61.0 (10.4)	63.2 (10.0)	62.6 (9.7)
Median	59.5	68.5	66.0	63.0	62.0
Minimum, Maximum	47, 61	56, 84	42, 70	47, 81	42, 84
Sex (n %)					
Male	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	11 (52.4)	22 (56.4)
Female	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (47.6)	17 (43.6)
Race (n %)					
White	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	18 (85.7)	29 (74.4)
Black	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (14.3)	10 (25.6)
Hispanic	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Asian	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Other	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Weight (kg)					
Median	96.8	73.9	81.9	81.3	81.3
Minimum, Maximum	88, 136	62, 80	55, 98	56, 118	55, 136

Source: Supplemental Table 1.2.1
Abbreviation: SD = standard deviation

表 2.7.6.2-8 背景因子の一様性（CA209001 試験）（続き）
Safety Population

Variables	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Time since initial diagnosis (years)[a]					
Mean (SD)	4.0 (2.2)	6.0 (6.0)	5.9 (4.6)	5.6 (5.0)	5.5 (4.7)
Median	3.7	2.7	5.6	4.1	3.8
Minimum, Maximum	1.4, 6.8	1.5, 14.0	0.7, 11.4	1.0, 19.8	0.7, 19.8
Stage at screening diagnosis (n %)					
Stage I	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Stage II	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Stage III	1 (16.7)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (2.6)
Stage IV	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	38 (97.4)
Unknown	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)
Type of malignancy (n %)					
Prostate cancer	0 (00.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
Melanoma	0 (00.0)	2 (33.3)	0 (00.0)	8 (38.1)	10 (25.6)
Non-small cell lung cancer	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (9.5)	6 (15.4)
Renal cell cancer	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
Colorectal cancer	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (23.8)	14 (35.9)

Source: Supplemental Table 1.2.1
[a] Time since initial diagnosis is calculated from date of initial diagnosis to the date of first dose.
Abbreviation: SD = standard deviation

3) 治療の遵守状況

被験者の治験薬投与状況を表 2.7.6.2-9 に示した．本治験では，ONO-4538 を 1 回以上投与された被験者は 39 名であった．ONO-4538 を 0.3，1 及び 3 mg/kg の用量で投与された被験者は各 6 名であり，10 mg/kg の用量で投与された被験者は 21 名であった．2 サイクル目で ONO-4538 を 1 回以上投与された被験者は 12 名であった．2 サイクル目で ONO-4538 を投与された 12 名の被験者の投与回数は，2 回が 2 名，3 回が 7 名，5 回が 2 名，11 回が 1 名であった．ONO-4538 の平均投与量は 31.5 mg（0.3 mg/kg 群）から 1467.9 mg（10 mg/kg 群）であり，すべての被験者のすべての投与サイクルを含む平均投与量は 916.0 mg（中央値 752.4 mg）であった．

表 2.7.6.2-7 に示したとおり，被験者の主な治験の中止理由は病勢進行のためであり，治験薬の投与中に治験を中止した被験者は認められなかった．

表 2.7.6.2-9　投与状況（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Total dosage[a] (mg)					
n	6	6	6	21	39
Mean	31.5	161.7	623.5	1467.9	916.0
SD	5.93	131.04	534.09	1426.01	1226.88
Median	29.1	101.3	496.2	859.0	752.4
Minimum	26	67	165	667	26
Maximum	41	397	1535	6905	6905
Total number of doses in Cycle 1 (%)					
1	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Total number of doses in Cycle 2 (%)					
1	0	1 (16.7)	0	1 (4.8)	2 (5.1)
2	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (23.8)	10 (25.6)
Total number of doses in Cycle 3 (%)					
2	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
Total number of doses in Cycle 4 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses in Cycle 5 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses in Cycle 6 (%)					
2	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Total number of doses[a] (%)					
1	6 (100.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	15 (71.4)	27 (69.2)
2	0	1 (16.7)	0	1 (4.8)	2 (5.1)
3	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
5	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.1)
11	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)

Source: Supplemental Table 3.1

[a] Includes all cycles.

Abbreviations: SD = standard deviation

2.7.6.2.3 有効性の評価

1） 有効性の主要評価項目

（1） 奏効率

安全性解析対象集団における奏効率及び病勢制御率を表 2.7.6.2-10 に示した．奏効率（確定診断された CR 又は PR）は 7.7%（3/39 名，すべて PR），95%信頼区間は［1.6，20.9］であった．PR の 3 名の被験者はそれぞれ，大腸がん（3 mg/kg 群），悪性黒色腫（10 mg/kg 群）及び腎細胞がん（10 mg/kg 群）であった．腫瘍評価集団の奏効率は 8.1%（3/37 名）であった．

表 2.7.6.2-10　奏効率及び病勢制御率（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Best overall response (n %)					
Complete response (CR)	0	0	0	0	0
Complete response ≥ 24 weeks	0	0	0	0	0
Partial response (PR)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Partial response ≥ 24 weeks	0	0	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
Stable disease (SD)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (28.6)	10 (25.6)
Stable disease ≥ 24 weeks	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (5.1)
Progressive disease (PD)	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	12 (57.1)	24 (61.5)
Unknown (UNK)	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.6)
Missing	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.6)
Best overall response rate					
Response[a]	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
95% CI for the proportion of response	(0.0, 45.9)	(0.0, 45.9)	(0.4, 64.1)	(1.2, 30.4)	(1.6, 20.9)
Non-response[b]	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	19 (90.5)	36 (92.3)
Major durable response rate (≥ 24 weeks)	0	0	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
Disease control rate (CR+PR+SD)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	8 (38.1)	13 (33.3)
95% CI for the disease control rate	(0.4, 64.1)	(0.4, 64.1)	(11.8, 88.2)	(18.1, 61.6)	(19.1, 50.2)
Major durable disease control rate (≥ 24 weeks)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (4.8)	4 (10.3)
95% CI for the major durable disease control rate	(0.0, 45.9)	(0.4, 64.1)	(4.3, 77.7)	(0.1, 23.8)	(2.9, 24.2)

Note: 95% two-sided exact confidence intervals are computed using the Clopper and Pearson method.

[a] Response is defined as confirmed CR/PR.

[b] Non-response is defined as unconfirmed CR/PR, stable disease (SD), progressive disease (PD), unknown or missing.

Abbreviations: CI = confidence interval, CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, UNK = unknown

(2)　PSA 奏効率

PSA 評価集団の被験者数は 8 名であり，その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 5 名であった．PSA 奏効及び PSA 進行については，用量群ごとに表 2.7.6.2-11

に示した．PSA 値が基準値の 50%未満となった PSA 奏効を呈した被験者は PSA 評価集団には認められず，PSA 進行率は 100%であった．

表 2.7.6.2-11　PSA 奏効及び PSA 進行（CA209001 試験）
PSA Evaluable Population

	0.3 mg/kg (N=0)	1 mg/kg (N=1)	3 mg/kg (N=2)	10 mg/kg (N=5)	Total (N=8)
PSA response rate					
Response (Confirmed)	0	0	0	0	0
95% CI for the proportion of response		(0.0, 97.5)	(0.0, 84.2)	(0.0, 52.2)	(0.0, 36.9)
Non-response	0	1 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)
PSA progression rate					
Progressed	0	1 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	8 (100.0)
One sided 95% CI for the proportion of progressed		(≤ 100.0)	(≤ 100.0)	(≤ 100.0)	(≤ 100.0)
Non-progressed	0	0	0	0	0

Source: Supplemental Table 4.1
Note: 95% exact confidence intervals are computed using the Clopper and Pearson method.
Note: A PSA response must be confirmed at least 4 weeks after first response.

2）　有効性の副次的評価項目

（1）　最良総合効果

表 2.7.6.2-10 に示したとおり，RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した最良総合効果で PR と判定された被験者が 3 名認められ，その内訳は 3 mg/kg 群が 1 名，10 mg/kg 群が 2 名であった．PR と判定された 3 名の被験者のうち 2 名は 24 週間以上 PR が持続して認められ，その内訳は 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群が各 1 名であった．10 名の被験者が SD と判定された．SD はすべての用量群において認められた．SD と判定された 10 名の被験者のうち 2 名の被験者が 24 週間以上 SD が持続して認められ，その内訳は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群が各 1 名であった．24 名の被験者が PD と判定された．PD と判定された被験者の割合は最低用量では約 80%，より高用量では 50%から 60%であった．PR，SD，PD と判定された被験者数は，腫瘍評価集団（37 名）においても安全性解析対象集団と同数であった．

（2）　病勢制御率

安全性解析対象集団では，病勢制御率（CR，PR 及び SD と判定された被験者の割合）は 33.3%（13/39 名）であり，病勢制御は主に治験薬を 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の高用量で投与さ

れた被験者に認められた（表 2.7.6.2-10）．24 週時点の病勢制御率は 10.3%（4/39 名）であり，その内訳は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 群が各 1 名，3 mg/kg 群が 2 名であった．腫瘍評価集団では，病勢制御率は 35%（13/37 名）であり，24 週間以上持続した病勢制御率は 11%（4/37 名）であった．

（3） 奏効までの期間，PSA 奏効までの期間，奏効期間及び PSA 奏効期間

安全性解析対象集団におけるパラメータ解析では，PR と判定された被験者 3 名の奏効までの期間の中央値は 85 日であり，95%信頼区間は 57～687 日であった（表 2.7.6.2-12）．奏効が認められた被験者では，奏効期間の中央値は 562 日であり，95%信頼区間は 92～796 日であった．奏効と判定された被験者は 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で認められたが，奏効までの期間が 57 日と最も短かった被験者は 3 mg/kg 群に認められ，その被験者の奏効期間は 796 日と最も長かった．腫瘍評価集団における解析結果も同様であり，奏効までの期間の平均値は 276 日，奏効期間の平均値は 483 日であった．

PSA 解析対象集団の被験者では，PSA 奏効は認められなかった．したがって，統計解析計画書で分析項目とした PSA 奏効までの期間及び PSA 奏効期間は分析していない．

表 2.7.6.2-12 奏効までの期間及び奏効期間（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=21)	Total (N=39)
Time to Tumor Response[a] (day)					
n (%)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Median			57	386	85
95% CI for median				(85, 687)	(57, 687)
Duration of Tumor Response[a] (day)					
n (%)	0	0	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
Median			796	327	562
95% CI for median				(92, 562)	(92, 796)

Source: Supplemental Table 4.6.1
[a] Time to Tumor Response and Duration of Tumor Response is calculated for tumor responders only.
Abbreviation: CI = confidence interval

（4） 無増悪期間，PSA 無増悪期間，無増悪生存期間及び PSA 無増悪生存期間

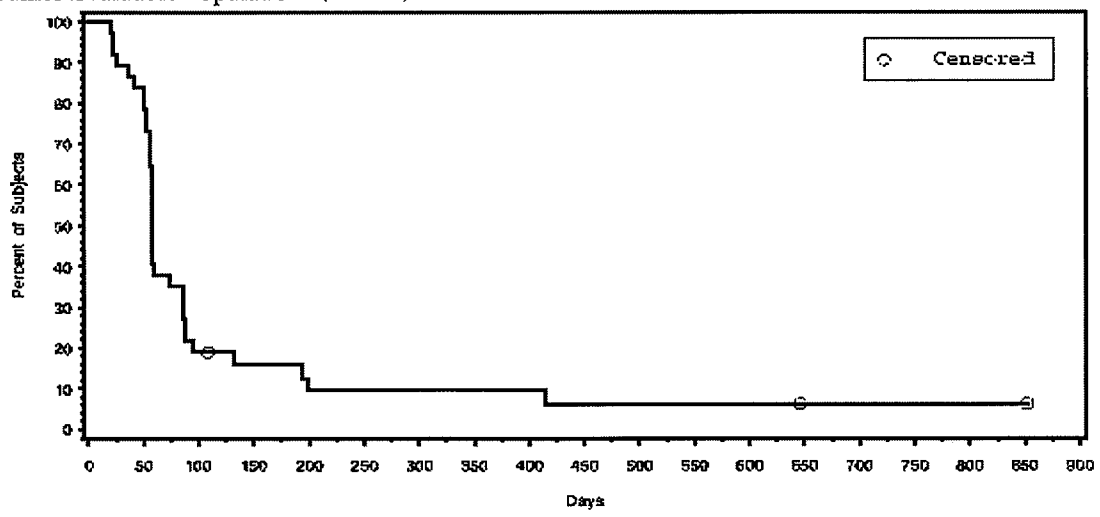
無増悪期間を Kaplan-Meier 法を用いて図 2.7.6.2-1 に示した．無増悪期間（治験薬の初回投与から PD 又は PD に起因する死亡までの期間）の中央値は 57 日であり，95%信頼区間は 56

～85 日であった．安全性解析対象集団及び腫瘍評価集団における無増悪生存期間及び無増悪期間の中央値は同値であった．

PSA 無増悪期間の中央値は 29 日であり，95%信頼区間は 29～57 日であった．PSA 無増悪生存期間の中央値は PSA 無増悪期間の中央値と同値であった．

図 2.7.6.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209001 試験）

Tumor Evaluable Population（N＝37）



Note: Kaplan-Meier method was used for estimation.
Source: Table 4.4.2

3)　**有効性の結論**

腫瘍評価集団の 37 名中 3 名（8.1%）の被験者が PR と確定診断され，奏効率は 8.1%であった．PR と判定された 3 名の被験者のがん腫はそれぞれ異なり，大腸がん（3 mg/kg 群），悪性黒色腫（10 mg/kg 群）及び腎細胞がん（10 mg/kg 群）であった．客観的に奏効と判定された 3 名の被験者全員が治験終了時に継続して奏効と判定された．2 名の被験者（3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で各 1 名）は 24 週間以上にわたって奏効が持続した．奏効までの期間の中央値は 85 日であり，奏効期間の中央値は 562 日であった．無増悪期間及び無増悪生存期間の中央値は共に 57 日であった．SD と判定された被験者は 10 名であり，すべての用量群で認められた．そのうち 2 名（1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群各 1 名）は，24 週間以上にわたって SD が持続した．

PSA 評価集団の被験者は 8 名であり，その内訳は，1 mg/kg 群が 1 名，3 mg/kg 群が 2 名，10 mg/kg 群が 5 名であった．PSA 評価集団の被験者のうち，PSA 奏効と判定された被験者は認められなかった（PSA 奏効は，PSA 値が基準値から 50%未満に低下することと定義した）．

PSA 評価集団の 8 名の被験者の PSA 無増悪期間及び PSA 無増悪生存期間の中央値は共に 29 日であった.

2.7.6.2.4 安全性の評価

1) 有害事象

治療による有害事象（以下，有害事象）は，「治療中又は治験薬の最終投与から 70 日以内に発現し，前治療時に発現していない又は前治療時の状態に比較して悪化した徴候及び症状」と定義した．治験薬投与から経過した期間にかかわらず，治験担当医師が治験薬と因果関係ありと考えたあらゆる有害事象も治療による有害事象とした.

(1) 有害事象の要約

治療による有害事象（以下，有害事象）の要約を用量群ごとに表 2.7.6.2-13 に示した．39 名の被験者全員に 1 件以上の有害事象が認められた.

表 2.7.6.2-13 有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209001 試験）
Safety Population

	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
Subjects with any AE	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
Subject with any severe AE[a]	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	32 (82.1)
Subject with any serious AE	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (42.9)	21 (53.8)
Subject with any serious AE through 28 days past study discontinuation	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	23 (59.0)
Subject with any study drug-related AE	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	19 (90.5)	35 (89.7)
Death 28 days past study discontinuation	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	12 (30.8)
Discontinued study drug due to AE[b]	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
Study Discontinuation due to AE[c]	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)	0 (00.0)

Source: Supplemental Table 7.1
Note: Treatment-Emergent Adverse Events were defined as AEs that emerged during treatment or within 70 days of last dose of study drug.
Note: Serious AEs (SAEs) were defined as AEs that were reported by the investigator as serious, regardless of grade.
[a] Severe AE includes all grade 3 or 4 events up to 70 days post study drug.
[b] Calculated from AE dataset where action taken was "Study Drug Discontinued".
[c] Calculated from end of study (EOS) dataset.
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.1］

a） 有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した．器官別大分類の有害事象で発現率の高かった事象は，臨床検査（100.0%），胃腸障害（87.2%），代謝および栄養障害（87.2%），血液およびリンパ系障害（79.5%），筋骨格および結合組織障害（79.5%）であった．

b） 有害事象の項目別発現頻度

有害事象及び副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
全有害事象					
ー合計	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
血液およびリンパ系障害					
ー合計	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	15 (71.4)	31 (79.5)
貧血	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	11 (52.4)	20 (51.3)
リンパ球減少症	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	17 (43.6)
白血球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
好中球減少症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
低色素血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
白血球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
赤血球大小不同症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高γグロブリン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小赤血球症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
心臓障害					
ー合計	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)
頻脈	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
心房細動	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.2］

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
耳および迷路障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
耳管機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
眼障害					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)
眼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
オキュラーサーフェス疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
霧視	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	4 (66.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (85.7)	34 (87.2)
悪心	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	10 (47.6)	17 (43.6)
便秘	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	13 (33.3)
口内乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (33.3)	11 (28.2)
嘔吐	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (33.3)	11 (28.2)
下痢	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
消化不良	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
上腹部痛	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
胃炎	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
口内炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯肉痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
舌痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
痔核	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口唇水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
口唇痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口の錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
－合計	3 (50.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (71.4)	30 (76.9)
疲労	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	22 (56.4)
末梢性浮腫	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
発熱	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
無力症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
腋窩痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
硬結	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注入部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
注射部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨盤腔内腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
－合計	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
肝腫大	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高ビリルビン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胆管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
免疫系障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
感染症および寄生虫症					
一合計	2 (33.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	9 (42.9)	19 (48.7)
尿路感染	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
細菌尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
気管支炎	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
カンジダ症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
毛包炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
せつ	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
麦粒腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (33.3)	11 (28.2)
処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 6）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
背部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
歯牙破折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
上肢骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
創部分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査					
－合計	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	39 (100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	12 (57.1)	18 (46.2)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	14 (66.7)	18 (46.2)
体重減少	5 (83.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (38.1)	18 (46.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (38.1)	17 (43.6)
二酸化炭素減少	0 (0.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (28.6)	14 (35.9)
血中重炭酸塩減少	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (23.8)	13 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	11 (28.2)
尿沈渣陽性	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (28.6)	11 (28.2)
ヘモグロビン減少	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
血小板数増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	10 (25.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 7）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (33.3)	9 (23.1)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (23.8)	8 (20.5)
リンパ球数減少	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)
単球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
好中球数増加	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (19.0)	8 (20.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (14.3)	7 (17.9)
血中リン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (14.3)	7 (17.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	7 (17.9)
血中尿素増加	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	7 (17.9)
好酸球数減少	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
白血球数減少	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	7 (17.9)
白血球数増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	7 (17.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	6 (15.4)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	6 (15.4)
尿比重増加	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	6 (15.4)
B-リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (4.8)	5 (12.8)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
血中尿酸増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 8）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
血中リン減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
平均赤血球容積減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
Ｔリンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
血中尿素減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
ＣＤ８リンパ球減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
尿中結晶陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
インターロイキン濃度増加	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
赤血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
尿中赤血球	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
リウマチ因子増加	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
尿中細菌	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (5.1)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中血陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中結晶	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 9）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
単球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
サイロキシン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (5.1)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿中白血球	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
抗核抗体陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中細菌検出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
細菌抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中アルブミン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ＣＤ４リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ８リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
二酸化炭素増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胸部Ｘ線異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 10）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球中毒性顆粒存在	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
総蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リウマチ因子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
Tリンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニンI増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿色調異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
ー合計	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (81.0)	34 (87.2)
低カルシウム血症	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	8 (38.1)	16 (41.0)
低ナトリウム血症	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (23.8)	14 (35.9)
高血糖	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	12 (30.8)
食欲不振	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	9 (23.1)
脱水	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (9.5)	5 (12.8)
高カリウム血症	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	5 (12.8)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 11）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
低アルブミン血症	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
高マグネシウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
経口摂取減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ビタミンＤ欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
―合計	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	17 (81.0)	31 (79.5)
背部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	9 (42.9)	13 (33.3)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	6 (15.4)
筋骨格痛	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
四肢痛	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
骨盤部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 12）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
骨痛	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
側腹部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
筋力低下	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋萎縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
－合計	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (33.3)	15 (38.5)
悪性新生物進行	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	6 (15.4)
腫瘍疼痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
転移部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
－合計	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	12 (57.1)	21 (53.8)
頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (28.6)	9 (23.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	8 (20.5)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 13）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
運動失調	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
味覚異常	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
失行症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ジスキネジー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	8 (38.1)	10 (25.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	4 (10.3)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
うつ病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 14）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
ー合計	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	13 (61.9)	23 (59.0)
蛋白尿	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (38.1)	15 (38.5)
血尿	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
膀胱閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腹圧性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
ー合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
陰嚢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 15）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
一合計	1 (16.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	12 (57.1)	24 (61.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (23.8)	10 (25.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (19.0)	8 (20.5)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	5 (12.8)
後鼻漏	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
胸水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
喀血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
アレルギー性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺線維症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器振盪音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 16）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
咽喉病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害					
一合計	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	14 (66.7)	22 (56.4)
発疹	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (33.3)	10 (25.6)
そう痒症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	6 (15.4)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
多汗症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
寝汗	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
顔のやせ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 17）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
顔面感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害					
ー合計	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	9 (23.1)
高血圧	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
頚静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.2］

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
副作用					
一合計	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	19 (90.5)	35 (89.7)
血液およびリンパ系障害					
一合計	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	15 (38.5)
リンパ球減少症	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (28.6)	11 (28.2)
貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
好中球減少症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心臓障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
心拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
眼障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
オキュラーサーフェス疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	8 (38.1)	17 (43.6)
口内乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (14.3)	7 (17.9)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.7］

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (4.8)	3 (7.7)
嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腹水	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口唇炎	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
舌腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
ー合計	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	9 (42.9)	16 (41.0)
疲労	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (50.0)	6 (28.6)	11 (28.2)
発熱	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肝障害	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
免疫系障害					
ー合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症					
ー合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
ー合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
ー合計	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	16 (76.2)	28 (71.8)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	12 (57.1)	16 (41.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (4.8)	5 (12.8)
単球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (10.3)
B-リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
ＣＤ８リンパ球減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
好酸球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
インターロイキン濃度増加	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
Ｔリンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
体重減少	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
白血球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
リウマチ因子陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
白血球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中クロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中リン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿中血陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ８リンパ球増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
ヘマトクリット減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
好中球数増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
赤血球数減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ因子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿比重増加	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Tリンパ球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
遊離サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
トロポニンI増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
尿沈渣陽性	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	6 (15.4)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
低カリウム血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
ー合計	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (19.0)	7 (17.9)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (4.8)	3 (7.7)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
四肢痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リウマチ性多発筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
神経系障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
嗜眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
うつ病	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
一合計	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	7 (17.9)
蛋白尿	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	6 (15.4)
血尿	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	5 (12.8)
後鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 6）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
胸水	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	12 (30.8)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
多汗症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
苔癬様角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血管障害					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高血圧	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.7］

有害事象（Grade 3 以上）及び副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度を表 2.7.6.2-16 及び表 2.7.6.2-17 に示した．治験期間中に 82.1%（32/39 名）の被験者において，Grade 3 以上の有害事象が認められた．Grade 3 の有害事象が約 49%の被験者に認められ，Grade 5 の有害事象（死亡）が 21%の被験者に認められた．Grade 3 以上の有害事象が 1 回以上認められた被験者の割合は，0.3，1，10 mg/kg 群では約 80%であり，3 mg/kg 群では 66.7%であった．

90%（35/39 名）の被験者に，治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 1 又は Grade 2 の有害事象が認められた．約 30%の被験者に最高値が Grade 3（11 名）又は Grade 4（1 名）の治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象が発現した．治験薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 の有害事象として，大腸炎が被験者 M01-003-1[redacted]（1 mg/kg 群）に認められ，重篤な有害事象と判定された．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
グレード 3 以上の有害事象					
－合計	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	18 (85.7)	32 (82.1)
血液およびリンパ系障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (50.0)	4 (19.0)	8 (20.5)
貧血	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
－合計	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	11 (28.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.3］

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
腹水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	5 (12.8)
疲労	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤腔内腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胆管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
感染症および寄生虫症					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (14.3)	5 (12.8)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
処置による疼痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
臨床検査					
－合計	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	14 (66.7)	19 (48.7)
ＣＤ４リンパ球減少	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
血中尿酸増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (10.3)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
代謝および栄養障害					
－合計	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (19.0)	12 (30.8)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
食欲不振	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低アルブミン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
経口摂取減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (9.5)	6 (15.4)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋力低下	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
－合計	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
悪性新生物進行	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	6 (15.4)
転移部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 4）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1.0 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	合計 (N=39) n (%)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
－合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
－合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．

表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 5）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
－合計	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (14.3)	8 (20.5)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (9.5)	5 (12.8)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血管障害					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.3］

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
グレード 3 以上の副作用					
一合計	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	8 (38.1)	12 (30.8)
グレード 3	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	8 (38.1)	11 (28.2)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血液およびリンパ系障害					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
貧血					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
リンパ球減少症					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
腹水					
一合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
大腸炎					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.9］

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
全身障害および投与局所様態					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
疲労					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
－合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	7 (33.3)	9 (23.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)	8 (20.5)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ＣＤ４リンパ球減少					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	7 (17.9)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	7 (17.9)
リンパ球数減少					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中尿酸増加					
－合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
白血球数増加					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．

表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
代謝および栄養障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
低カルシウム血症					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
背部痛					
－合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
グレード 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
筋力低下					
－合計	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
グレード 3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験），Supplemental Table 7.9］

c） 用量制限毒性となる有害事象

本治験の安全性に関する主要観察項目の一つは，可能であれば最大耐量を決定することであった．最大耐量は，治験薬投与から 28 日以内に 2 名以上の被験者が用量制限毒性を発現する用量と規定した．用量制限毒性は，一般的に ONO-4538 投与以外に明確な有害事象の発現理由を説明できない Grade 3 以上の有害事象又は臨床検査値異常と定義される．

いずれの用量群においてもプロトコールで規定した用量制限毒性を満たす有害事象は発現しなかった．したがって，最大耐量は決定できなかった．治験担当医師から治験薬との因果関係が疑われると判定された有害事象は，Grade 3 が 11 件であり，Grade 4 が 1 件であった．これらの 12 件の有害事象のうち，ONO-4538 の投与と明らかに因果関係があると判定された有害事象は認められなかったが，ONO-4538 との因果関係を否定することはできなかった．

d） 投与反応

治験期間中に観察した投与反応と考え得るあらゆる徴候又は症状は，有害事象として報告された．投与部位反応の可能性のある以下の事象（PT）について，治験薬との因果関係を評価した．

注射部位反応，カテーテル留置部位紅斑，カテーテル留置部位疼痛，注入部位浮腫，注射部位血管外漏出，注射部位そう痒感，発熱，悪寒，冷感，発疹，紅斑，低血圧，高血圧，硬直，気管支痙攣，呼吸困難，蕁麻疹，血管浮腫，過敏症

治験薬との因果関係が否定できない投与反応は Grade 1 又は 2 と軽度であり，一過性であった．これらの事象により，治験薬の投与が中止又は中断には至った事例はなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

治験期間中及び治験中止後 28 日目までに合計 12 名の被験者が死亡したが，ONO-4538 との因果関係が否定できないと治験担当医師が判定した被験者は認められなかった．12 名中 10 名（83%）の被験者の死因は病勢進行であり，他の 2 名の死因は肝不全及び肺炎であった．死亡者数の内訳は，0.3 及び 3 mg/kg 群が各 1 名，1 mg/kg 群が 4 名，10 mg/kg 群が 6 名であった．死亡した被験者の詳細は［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の内訳を表 2.7.6.2-18 に示した．重篤な有害事象が治験中止後 28 日目までに 39 名中 23 名（59.0%）に認められた．その内訳は，0.3 mg/kg 群が 6 名中 3 名（50.0%），

1 mg/kg 群が 6 名中 5 名（83.3%），3 mg/kg 群が 6 名中 4 名（66.7%），10 mg/kg 群が 21 名中 11 名（52.4%）であった．5%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は，悪性新生物進行（25.6%），貧血（7.7%），腹痛（7.7%），肺炎（5.1%），脱水（5.1%），高血糖（5.1%）及び脊髄圧迫（5.1%）であり，多くの事象は 1 名の被験者にのみ発現し，Grade 3（23%）であった．なお，上記には Grade 5（死亡）は含めていない．1 mg/kg 群の被験者 1 名に Grade 2 の貧血及び Grade 3 の大腸炎が認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された．当該症例の詳細は表 2.7.6.12-4 に記述した．

重篤な有害事象が発現したすべての被験者の詳細は，［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．本治験中に妊娠した被験者は認められなかった．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
重篤有害事象					
一合計	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (52.4)	23 (59.0)
血液およびリンパ系障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
貧血	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
胃腸障害					
一合計	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (14.3)	8 (20.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (7.7)
上腹部痛	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
小腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
全身障害および投与局所様態					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
肝胆道系障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
急性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.4］

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 1）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
感染症および寄生虫症					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (7.7)
肺炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
臨床検査					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
代謝および栄養障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
高血糖	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
食欲不振	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	3 (7.7)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
側腹部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
骨関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 2）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
一合計	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (23.8)	12 (30.8)
悪性新生物進行	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (19.0)	10 (25.6)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脊椎転移	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
転移部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
神経系障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (14.3)	5 (12.8)
脊髄圧迫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
中枢神経系病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
精神障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
気分変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎および尿路障害					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．

表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）（続き 3）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
膀胱閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
腎結石症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
腎不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
尿管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
一合計	0 (0.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	5 (12.8)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：重篤な有害事象には治験薬投与中止の 28 日後までに発現した事象が含まれる．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.4］

（3） 他の重要な有害事象

10 mg/kg 群の被験者 2 名（被験者識別コード：M01-001-3[redacted] 及び M01-004-3[redacted]）が有害事象により治験を中止した．治験の中止の原因となった有害事象の 1 つは，Grade 2 のリウマチ性多発筋痛であり，治験薬投与との因果関係が疑われている．本被験者は後遺症なく回復した．治験の中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.12-5 に示し，詳細は［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.0］に叙述した．

（4） 他の重要な有害事象（免疫関連有害事象）

各有害事象は，想定される免疫関連メカニズムとの関連により特徴付け，免疫関連有害事象として記載した．免疫関連有害事象の定義は「臓器は問わず治験薬の曝露に関連するとしなければ原因が不明な免疫に関連する有害事象」とした．

用量群ごとの免疫関連有害事象の要約を表 2.7.6.2-19 示した．合計 15 名（38.5%）の被験者に免疫関連有害事象の可能性がある事象が認められ，そのうち 9 名が 10 mg/kg 群であった．免疫関連有害事象で発現頻度が高かった事象は，発疹（12.8%），紅斑（10.3%）及びそう痒症（7.7%）であった．1 mg/kg 群の被験者 M01-003-1[redacted] に発現した重篤な有害事象（Grade 3 の大腸炎）を除くすべての免疫関連有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．本被験者には Grade 2 の直腸出血も認められた．ONO-4538 の投与量と有害事象との関係同様，ONO-4538 の投与量と免疫関連有害事象の発現した事象及び重篤度に一貫性は認められなかった．免疫関連有害事象が原因で治験の中止，治験薬の投与中止又は死亡に至った被験者は認められなかった．

その他の免疫との関連が疑われる事象及び特に重要と思われる事象を以下に示した．

下痢：39 名中 8 名（20.5%）の被験者に下痢が認められ，内訳は，1 mg/kg 群が 3 名，3 mg/kg 群が 1 名，10 mg/kg 群が 4 名であった．重篤又は重症の被験者は認められず，すべての被験者は治療により回復した．下痢が発現した 8 名の被験者のうち 3 mg/kg 群の 1 名に発現した事象は，治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された．

甲状腺機能低下症：無症状の甲状腺機能低下症の既往歴を持つ被験者（M01-001-4[redacted]）に ONO-4538 を 10 mg/kg で 2 回投与した．ONO-4538 の初回投与の約 70 日後に甲状腺機能低下症の症状が認められた．本被験者はレボチロキシンを併用していた．本事象と治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判断された．

甲状腺機能への影響：甲状腺刺激ホルモン，総トリヨードサイロニン（T3）及び遊離サイロキシン（T4）を本治験では調査した．甲状腺刺激ホルモンが視床下部－下垂体－甲状

腺系の生理的バランスの主要な臨床的指標であったため，甲状腺刺激ホルモンの変化量を治験期間全体に渡って被験者ごとに調査した．

本治験では，総トリヨードサイロニン及び遊離サイロキシンの変化量に関して，明らかな傾向はみられなかった．甲状腺刺激ホルモン上昇が 7 件認められたが，重篤な事象は認められず，すべての事象が Grade 1 であった．そのうち 3 件（1 mg/kg 群で 1 名，10 mg/kg 群で 2 名）は治験薬と関連ないともいえないと判定された．10 mg/kg 群の 1 名に Grade 2 の甲状腺刺激ホルモン低下症が認められ，治験担当医師に治験薬との因果関係は関連ないともいえないと判定された．甲状腺刺激ホルモンの低下が 8 名に認められたが，重篤な事象は認められなかった．そのうち 2 名の被験者（それぞれ Grade 1 及び Grade 2）に発現した事象について，治験薬との因果関係は関連ないともいえないと治験担当医師に判定された．

表 2.7.6.2-19　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
免疫関連の有害事象					
一合計	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	9 (42.9)	15 (38.5)
内分泌障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
胃腸障害					
一合計	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (4.8)	4 (10.3)
大腸炎	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
血性下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
メレナ	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
免疫系障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
臨床検査					
一合計	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.14］

表 2.7.6.2-19　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）（続き）

器官別大分類／基本語	0.3 mg/kg (N=6) n（%）	1.0 mg/kg (N=6) n（%）	3 mg/kg (N=6) n（%）	10 mg/kg (N=21) n（%）	合計 (N=39) n（%）
筋骨格系および結合組織障害					
一合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
皮膚および皮下組織障害					
一合計	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (38.1)	11 (28.2)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (23.8)	5 (12.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (19.0)	4 (10.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (9.5)	3 (7.7)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (5.1)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
斑状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

注：MedDRA バージョン 10.1 の器官別大分類をアルファベット順に示す．基本語は合計の欄に報告された割合の高い順に並べる．
注：用量群において治験薬の投与を受けた合計被験者数に基づく割合を示す．
注：各被験者は器官別大分類及び基本語のそれぞれの最も高い Grade で 1 回カウントしている．
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Supplemental Table 7.14］

3) 臨床検査値の評価

ベースラインから判断したすべての臨床検査値の異常は有害事象として報告した．表2.7.6.2-20 に示したとおり，ONO-4538 との因果関係が疑われる臨床検査値異常及び Grade 3 以上の臨床検査値の異常には，CD4 リンパ球数の減少，リンパ球数減少及びリンパ球減少症が含まれた．

表 2.7.6.2-20 臨床検査値の副作用の発現頻度（全被験者における発現率が 10%以上）（CA209001 試験）

臨床検査値の異常	全 Grade，n（%）	Grade≧3，n（%）
CD4 リンパ球数の減少	16（41.0%）	7（17.9%）
リンパ球減少症	11（28.2%）	1（2.6%）
蛋白尿	6（15.4%）	0
C－反応性蛋白増加	5（12.8%）	0
単球数減少	5（12.8%）	0
リンパ球数減少	4（10.3%）	1（2.6%）

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.7］

治験期間を通じて，血液学的検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある血液学的異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に有害事象と判定された事象で，10%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は，CD4 リンパ球減少（41.0%），リンパ球減少症（28.2%），単球数減少（12.8%）及びリンパ球数減少（10.3%）であった（表 2.7.6.2-20）．これらの有害事象のうち CD4 リンパ球減少，リンパ球減少症及びリンパ球数減少は Grade 3 以上の事象であった．これらの事象の中に重篤かつ治験中止に至った事象は認められなかった．

治験期間を通じて，血液生化学検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある臨床化学検査値異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に治療関連有害事象と判定された事象のうち，10%以上の被験者に認められた事象は C－反応性蛋白増加であり，12.8%の被験者に認められた．臨床化学検査値異常に Grade 3 以上の事象は認められなかった．

治験期間を通じて，尿検査値に一定の変化傾向は認められなかった．したがって，ONO-4538 の投与により臨床的に意義がある尿検査値異常は認められないことが示唆された．治験担当医師に治療関連有害事象と判定された事象で，10%以上の被験者に認められた事象は，蛋白

尿であり，15.4%の被験者に認められた．尿検査値異常に Grade 3 以上の事象は認められなかった．

リウマチ因子のベースラインからの変化について，すべての被験者で明らかな傾向は認められなかった．34 名（87%）の被験者のリウマチ因子のベースラインは正常範囲内（12 KU/L 未満）であり，治験薬投与後の治験 2 日目においても正常範囲内であった．残り 5 名の被験者のリウマチ因子は異常値（12 KU/L 以上）であった．治験 57 日目まで 25 名の被験者のリウマチ因子は正常範囲内であり，6 名の被験者のリウマチ因子は異常値であった．残り 8 名の被験者のリウマチ因子は欠測又はデータが存在しなかった．

CRP 値のベースラインからの変化について，すべての被験者で明らかな傾向は認められなかった．

抗核抗体力価のベースラインからの平均変化量はすべての被験者で正常範囲内であり，明らかな傾向は認められなかった．

破傷風及びカンジダ抗原に対して，定量的な遅発性の過敏反応の皮膚テストを実施した．39 名の遅発性の過敏反応解析対象集団の被験者の定義は，安全性解析対象集団に含まれる被験者でベースラインの遅発性の過敏反応評価が実施され，その後 1 回以上の遅発性の過敏反応評価が実施された被験者とした．すべての群で明らかな傾向は認められなかった．すなわち，遅発性の過敏反応解析対象集団において，カンジダ又は破傷風特異的な遅発性過敏反応による紅斑，紅斑のベースラインからの変化に用量反応性は認められなかった．

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについて，関連のある臨床所見は認められなかった．

治験期間を通して，ECG について関連のある臨床所見は認められなかった．

胸部 X 線検査異常について関連のある臨床所見は認められなかった．胸部 X 線検査では，治験前に最も異常が認められ，主に悪性疾患に関連していた．治療前に最も異常が認められた理由は，悪性疾患に対する外科的前治療又は治療歴のためであった．

身体検査異常について，関連のある臨床所見は認められなかった．

単回投与パートの 1 サイクル目では，ECOG Performance Status をスクリーニング時，治験薬投与前，治験 29 日目，治験 57 日目及び治験 85 日目に評価した．反復投与パートでは，スクリーニング時，治験 1 日目，治験 29 日目，治験 113 日目に評価した．

プロトコールで規定した日時に評価した ECOG Performance Status を表 2.7.6.2-21 に要約した．

表 2.7.6.2-21 ECOG Performance Status（CA209001 試験）

Safety Population

Cycle (C) Visit (V) Study Day	Result	0.3 mg/kg (N=6) n (%)	1 mg/kg (N=6) n (%)	3 mg/kg (N=6) n (%)	10 mg/kg (N=21) n (%)	Total (N=39) n (%)
C1 V1 Screening	0	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (33.3)	13 (33.3)
	1	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	14 (66.7)	26 (66.7)
C1 V2 Predose	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (28.6)	11 (28.2)
	1	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	15 (71.4)	28 (71.8)
C1 V6 Day 29	0	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (28.6)	13 (33.3)
	1	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (42.9)	17 (43.6)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (9.5)	4 (10.3)
C1 V8 Day 57	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	4 (19.0)	8 (20.5)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	11 (52.4)	16 (41.0)
	2	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	3 (7.7)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.8)	2 (5.1)
	4	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)
C1 V10 Day 85	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (33.3)	12 (30.8)
	3	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
C2 V1 Screening	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)
C2 V2 Day 1	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
	1	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (19.0)	8 (20.5)
C2 V6 Day 29	0	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (23.8)	8 (20.5)
	2	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (5.1)
C2 V11 Day 113	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)
	1	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (9.5)	4 (10.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.6)

Source: Supplemental Table 5.3

Note: Based on available ECOG data at the specified timepoint for subjects who were on study and had ECOG assessed.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CA209001 試験）Table 8.9.3.1］

5） 免疫原性

治験薬投与前に 4 名の被験者［被験者識別コード：M01-002-0[redacted]（0.3 mg/kg 群），M01-002-2[redacted]（3 mg/kg 群），M01-001-4[redacted]（10 mg/kg 群），M01-003-4[redacted]（10 mg/kg 群）］が潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与後に 4 名中 3 名の被験者が免疫原性陰性と判定された．残り 1 名の被験者（被験者識別コード：M01-002-2[redacted]）については，1 サイクル目の治験 57 日目及び治験 85 日目，2 サイクル目のスクリーニング時の来院検査で引き続き潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与前に免疫原性陰性と判定された被験者で治験薬投与後に免疫原性陽性と判定された被験者は認められなかった．

6） 腫瘍マーカー

本治験において，治験薬の効果又はその影響と腫瘍マーカーとの間に相関関係は認められなかった．

7） 安全性の結論

- 39 名の被験者全員に 1 件以上の有害事象が認められた．最も発現頻度の高かった有害事象は疲労であり，56.4%の被験者に認められた．その他に悪心が 43.6%，蛋白尿が 38.5%，便秘が 33.3%，背部痛が 33.3%，口内乾燥が 28.2%，嘔吐が 28.2%，発疹が 25.6%，呼吸困難が 25.6%の被験者に認められた．
- 治験薬投与に関連した Grade 3 又は Grade 4 の重篤な有害事象が 39 名中 12 名（30.8%）の被験者に認められた．
- 39 名中 35 名（89.7%）の被験者に治験薬に関連した有害事象が認められた．
- 有害事象の頻度，重篤度又は関連性について，用量依存性は認められなかった．
- 39 名中 23 名（59%）の被験者に重篤な有害事象が認められた．多くの事象は治験薬の投与に関連しないと判定され，原疾患又はその他の要因によるものと考えられた．1 名の被験者で報告された 2 つの重篤な有害事象は，治験薬と因果関係があると判定され，それぞれ Grade 3 の大腸炎及び Grade 2 の貧血であった．
- 治験期間中又は治験中止 28 日目までに合計 12 名の死亡が報告された．すべての死因は ONO-4538 の投与と無関係であると判断された．
- 10 mg/kg 群の 2 名の被験者が有害事象により治験を中断した．そのうち 1 名の被験者では，治験薬投与により治験が中断されたと考えられた．治験中断の原因と考えられた有害事象は Grade 2 のリウマチ性多発筋痛であり，後遺症なく回復した．
- 本治験で合計 15 名（38.5%）の被験者に免疫関連有害事象が認められた．最も頻繁に認められた免疫関連有害事象は発疹であり，12.8%の被験者に認められた．その他に紅

斑が 10.3%，そう痒症が 7.7%の被験者に認められた．SAE と判定された Grade 3 の大腸炎を除き，すべての免疫関連有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった．

- 本治験で設定したすべての用量において，治験実施計画書で規定した DLT の基準を満たす有害事象は認められなかった．したがって，MTD は決定していない．
- 一般的に治験薬に関連した事象のうち投与反応と考えられる事象は，Grade 1 又は Grade 2 と軽度で，かつ局在しており，一過性であった．これらの事象は治験薬の投与を妨げたり，中断することはなく，ほとんどの治験薬に関連した有害事象は軽度であった．
- 治験薬投与後に認められたすべての臨床検査値異常は有害事象として取り扱った．10%以上の被験者で認められた臨床検査値異常で最も発現頻度が高く，ONO-4538 の投与に関連すると考えられかつ Grade 3 以上であった事象は，CD4 リンパ球数の減少であった．本事象は 7 名（17.9%）の被験者に認められた．
- 本治験中に ECG パラメータ，バイタルサイン，胸部 X 線，身体検査又は ECOG Performance Status において，臨床的に意義のある変化はみられなかった．
- 治験期間中にリウマチ因子値，CRP 値及び抗核抗体力価について，ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある変化をもたらすことを示唆する結果は得られなかった．
- 治験薬投与前に 4 名の被験者が潜在的に免疫原性陽性であると判定された．4 名中 3 名は治験薬投与後に免疫原性陰性であると判定され，残り 1 名は治験期間中は引き続き潜在的に免疫原性陽性と判定された．治験薬投与前に免疫原性陰性と判定された被験者のうち治験薬投与後に免疫原性陽性と判定された被験者は認められなかった．

2.7.6.2.5 薬物動態の結果

1） 薬物動態解析の結果

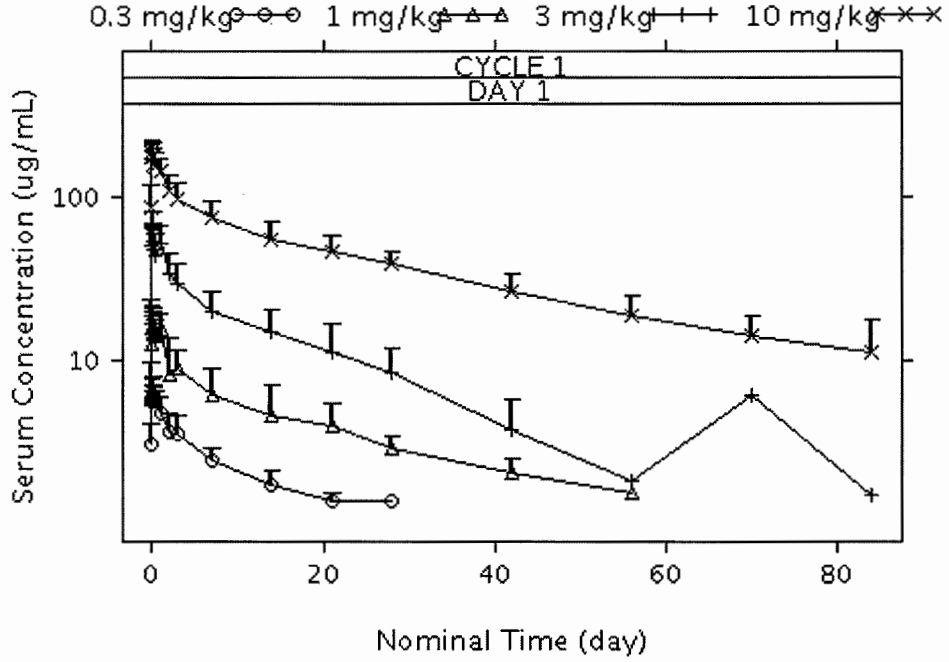
ONO-4538 を単回投与したときの Tmax（中央値）は 1.6～3 時間であり，範囲は 0.9～7 時間であった．ONO-4538 の消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった．ONO-4538 の Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，消失半減期，全身クリアランス及び消失相における分布容積の要約統計量は，用量ごとに表 2.7.6.2-22 に示した．単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移を図 2.7.6.2-2 に示した．

表 2.7.6.2-22　薬物動態パラメータの要約統計量（CA209001 試験）

投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUClast (μg·h/mL)	AUCinf (μg·h/mL)	T1/2 (day)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)
0.3	6.7 (21.6) [6]	3.0 (1.0-6.8) [6]	970 (47) [6]	2343 (16) [3]	18.9 (7.05) [3]	0.13 (16.93) [3]	82.8 (27.19) [3]
1	16.0 (32.1) [6]	1.9 (1.0-7.0) [6]	3244 (62) [6]	6014 (30) [4]	17.0 (2.36) [4]	0.17 (29.80) [4]	99.6 (23.04) [4]
3	60.0 (27.6) [5]	3.1 (1.0-5.0) [5]	13909 (44) [5]	15813 (44) [5]	17.0 (4.70) [5]	0.19 (42.66) [5]	112.7 (39.50) [5]
10	196.3 (19.5) [21]	1.6 (0.9-7.0) [21]	55324 (39) [21]	76541 (27) [19]	24.8 (7.22) [19]	0.13 (28.42) [19]	109.4 (26.70) [19]

幾何平均値（CV%）
Tmax については中央値（範囲），T1/2 及び Vz については平均値（標準偏差）を示した.
[　]内の数値は被験者数を示した.
AUClast：AUC84day

図 2.7.6.2-2　単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移（CA209001 試験）



Source: Supplemental Table S.8.2.1A
Note: infusion time = 60 minutes, except for the 0.3-mg/kg dose cohort, for which a 10% test dose was infused over 6 minutes and the remaining dose was administered over 60 minutes after a 1-hour observation period.

2） 用量比例性

単回投与時の用量比例性を評価するため，用量の自然対数値とCmaxの自然対数値の関係，及び用量の自然対数値とAUCinfの自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定した．回帰直線の傾きが1に近いほど，用量に比例してCmax若しくはAUCinfが増加することを意味する．表2.7.6.2-23に示した結果より，ONO-4538を0.3～10 mg/kgの用量で投与したとき，Cmax及びAUCinfは用量に比例して増加した．Cmax及びAUCinfの用量比例性の評価結果は，それぞれ図2.7.6.2-3及び図2.7.6.2-4に示した．

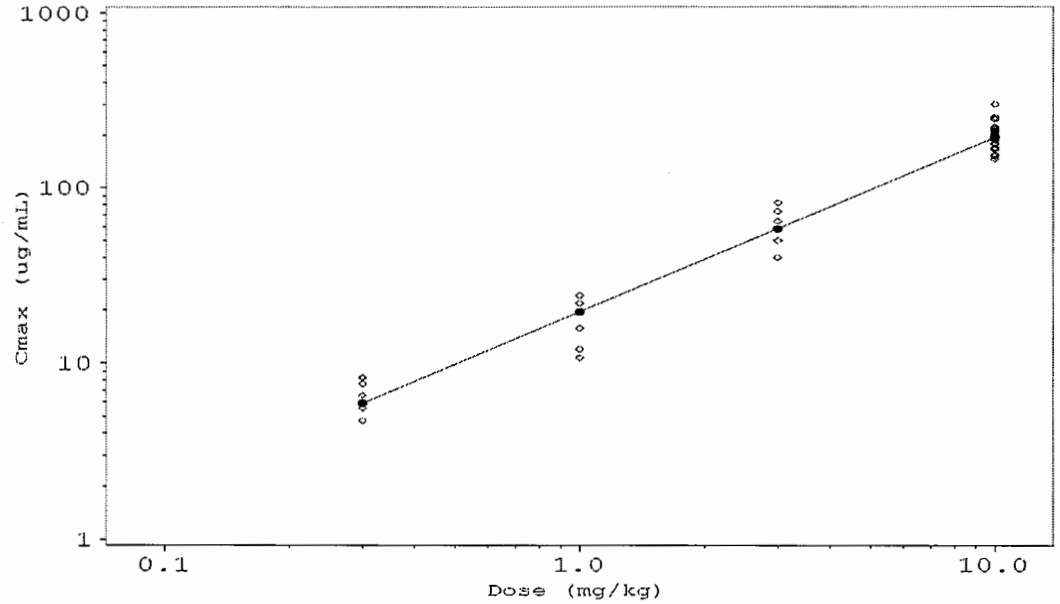
表2.7.6.2-23 CmaxおよびAUCinfの用量比例性評価の要約（CA209001試験）

Parameter	Day	Estimated Slope, β [a]	90% CI
Cmax	1	0.99	(0.94, 1.04)
AUC(INF)	1	1.04	(0.96, 1.13)

Source: Appendices 8.2.4 and 8.2.5.

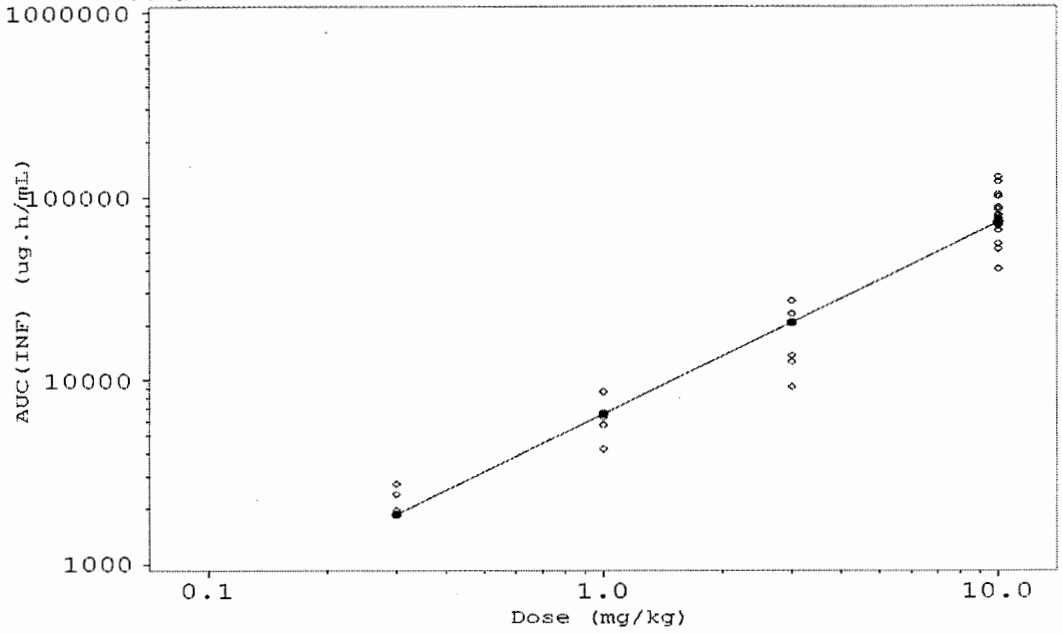
[a] β is the exponent in the power model PK Parameter = A·Dose$^{\beta}$, estimated by simple linear regression of the log-transformed PK parameter on log(Dose).

図2.7.6.2-3 単回投与時のCmaxの用量比例性の評価（CA209001試験）



Note: Doses 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg and 10mg/kg were included in the analysis.

図 2.7.6.2-4　単回投与時の AUCinf の用量比例性の評価（CA209001 試験）



Note: Doses 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg and 10mg/kg were included in the analysis.

3)　**薬物動態の結論**

- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，Cmax 及び AUCinf は用量に比例して増加した.
- ONO-4538 の最高血清中濃度は投与開始 1.6～3 時間後に認められた.
- ONO-4538 の消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった.

2.7.6.2.6　薬力学の結果

1)　**血清サイトカイン**

治験期間中に血清サイトカインの正常値から異常値への変化に一定の傾向は認められなかった.

2)　**リンパ球の表現型**

全期間を通して，ONO-4538 投与が臨床的に意義のあるフローサイトメトリー異常を引き起こす所見は，フローサイトメトリー値の変動の傾向上では認められなかった．各用量群の被験者数が少なく，各被験者が様々ながん腫を罹患していたことからデータの解釈は困難であった.

3) 薬力学の結論

- 本治験で評価したサンプルについては，血清サイトカイン及び循環血中リンパ球に対して，ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす傾向は認められなかった．
- 全期間を通して，ONO-4538 投与が臨床的に意義のあるフローサイトメトリー異常を引き起こす所見は，フローサイトメトリー値の変動の傾向においては認められなかった．各用量群の被験者数が少なく，各被験者が様々ながん腫を罹患していたことからデータの解釈は困難であった．

2.7.6.2.7 結論

- 難治性及び再発の悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 10 mg/kg までの用量で単回投与及び反復投与した際の十分な忍容性が確認された．本治験で投与した 10 mg/kg までの用量では，MTD には達しなかった．ONO-4538 を投与した際の有害事象の発現頻度，重篤度及び因果関係に用量依存性は認められなかった．
- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，Cmax 及び AUCinf は用量に比例して増加した．
- ONO-4538 を 0.3～10 mg/kg の用量で単回投与したとき，消失半減期（平均値）は 17～25 日であった．全身クリアランス（幾何平均値）は 0.13～0.19 mL/h/kg であり，消失相における分布容積（平均値）は 83～113 mL/kg であった．
- ONO-4538 の免疫原性は低いことが示された．
- ONO-4538 は腫瘍評価集団において，抗腫瘍活性が認められた．
- 本治験で評価したサンプルについては，血清サイトカイン及び循環血中リンパ球に対して ONO-4538 の投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす傾向は認められなかった．

2.7.6.3 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies [CA209003（MDX1106-03）]（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（CA209003 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies （治験実施計画書番号：MDX1106-03）
治験実施医療機関	[redacted] 他，計 13 施設（米国）
公表文献	Topalian SL, FS Hodi, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366 (26): 2443-54.
治験期間	治験開始日：2008 年 10 月 30 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（総括報告書作成のための最終被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 進行又は再発悪性腫瘍患者を対象として，ONO-4538 を反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： 1）ONO-4358 に対する宿主免疫反応（免疫原性）を評価する． 2）ONO-4538 を反復投与したときの薬物動態を評価する． 3）ONO-4538 単剤療法の有効性を予備的に評価する． 4）ONO-4538 の悪性黒色腫及び非小細胞肺がん患者における用量反応性を評価する．
治験デザイン	非盲検，用量漸増，反復投与
治験方法	本治験は多施設共同非盲検用量漸増試験として ONO-4538 を評価した第 I 相試験である． 本試験はスクリーニング期（28 日以内），治療期（96 週又は 48 回投与以内），後観察期（48 週以内）の三期で構成した．各治療サイクルでは，1，15，29 及び 43 日目の合計 4 回 ONO-4538 を投与し，52～56 日目の間に腫瘍反応を評価した．腫瘍反応の評価は次サイクルの初回投与までに実施することとした．病勢制御（CR，PR 又は SD）が継続したまま後観察期に移行し，後観察期中に病勢が進行かつ適格性に問題のない被験者は，治療期を含めて最大 3 年間まで再治療可能とした．治療期及び後観察期の完了又は中止後にすべての被験者の生存を確認することとした． 用量は当初，1，3，10 mg/kg を計画した．悪性黒色腫のグループでは用量反応関係の検討のため，治験実施計画書の改訂により，0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg を追加した．用量漸増期には治験実施計画書に従って，各被験者を各用量群に割付けた．まず，3 名の被験者を 1 mg/kg 群に組み入れた．用量漸増は 1，3，10 mg/kg の順に進めた．1，3 mg/kg 群では 3 名の被験者を同時に組み入れ，10 mg/kg 群では 6 名の被験者を同時に組み入れた． 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg に割付けられた被験者で病勢進行が認められた場合には 1 mg/kg への増量を可能とした．前サイクルから 10%以上の体重の変化（増加又は減少）が認められた場合には用量調節を可能とした．DLT 以外の理由で初回サイクルの完了前に試験から脱落した被験者は補完した．安全性及び有効性を更に検討するため，拡大群として 14 群（治験実施計画書の改訂による追加の 7 群を含む）を割付けた．治験実施計画書改訂前の 7 群は以下を計画した． 1）5 つのがん腫ごとに，治験依頼者が 1 用量を選択した．MTD が決定しなかったため，最大用量の 10 mg/kg を選択した． 2）更に，悪性黒色腫の被験者は 1 mg/kg 及び 3 mg/kg にも割付けた．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 1）

項目	内容
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：290 名（補完なしの場合） 解析時： 安全性解析対象集団：306 名 有効性解析対象集団：295 名 免疫原性解析対象集団：243 名 非小細胞肺がんの安全性及び有効性解析対象集団：129 名
対象	進行又は再発の前立腺がん（PC），腎細胞がん（RCC），大腸がん（CRC），悪性黒色腫（Melanoma）又は非小細胞肺がん（NSCLC）を罹患し，前治療後に進行が認められかつ代替治療がない患者を対象とした．
選択基準	本治験には，18 歳以上の男女で同意文書に署名することができ，かつ以下の選択基準を満たす被験者を組み入れた． 1）病理学的記録又は組織診で進行（切除不能）又は再発性の前立腺がん，腎細胞がん，大腸がん，悪性黒色腫又は非小細胞肺がんと確定診断されており，前回の抗悪性腫瘍剤による治療後に病勢が進行又は再発し，他の代替可能な標準的治療法がない患者 2）治験実施計画書改訂（Amendment 4）以降では，腫瘍組織（保管されたもの又は最近採取されたもの）が提供可能であり，治験に関連する組織検査の目的で医療機関の治験担当者がホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed paraffin-embedded：FFPE）組織切片（ブロック又は非染色スライド）を取得することに同意している患者 3）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 である患者 4）12 週間以上の生存が期待される患者 5）前回の抗悪性腫瘍剤による治療以降に病勢進行又は新病変を認めており，RECIST ガイドライン 1.0 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者．放射線療法（radiationtherapy：RT）による治療歴がある場合は，測定可能病変は RT の照射野外でなければならない．PC 患者で測定不能な骨病変のみを有する患者は，治験薬投与前 6 週間以内に 2 つ以上の新病変を伴う進行又は PSA 増悪が認められている患者 6）進行期／再発の原疾患に対して 1～5 回の全身療法の治療を受けた後に病勢進行を認めた患者（ホルモン療法の前治療歴は含めない）．PC と診断されホルモン療法のみの前治療歴を有し，その他の全身療法（化学療法，免疫療法など）の施行歴がない患者は組み入れ可能 7）前回施行した化学療法又は免疫療法（腫瘍のコントロールを目的として投与されたがんワクチン，サイトカイン又は成長因子）が治験薬投与の 4 週間以上前に終了しており，すべての有害事象がベースライン時の状態まで回復又は安定している患者 8）脳又は髄膜転移に対する治療歴を有する患者では，8 週間以上にわたって進行を示す所見が MRI で認められておらず，免疫を抑制する用量のステロイドの全身投与（プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量）が治験薬投与の 2 週間以上前に終了している患者 9）治験薬投与前 4 週間以内に全身放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 2 週間以内に局所放射線療法を受けていない患者．治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウム，サマリウム）を投与されていない患者 10）ステロイド又は局所吸収ステロイドなどの免疫を抑制する用量（プレドニゾン換算で 10 mg/日を超える用量）での全身薬物療法が治験薬投与の 2 週間以上前に中止されている患者 11）治験薬投与前 2 週間以内に全身麻酔を要する手術が施行されていない患者．治験薬投与 72 時間以上前に局所／硬膜外麻酔を要する手術が終了し，回復している患者．治験薬投与 1 時間以上前に局所麻酔のみを用いた皮膚生検が終了している患者 12）スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者： －白血球数が 2000/μL 以上 －好中球数が 1500/μL 以上

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	－血小板数が 100000/μL 以上 －ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上 －クレアチニンが 2 mg/dL 以下 －AST は肝転移がない場合は施設正常値上限の 2.5 倍以下，肝転移がある場合は施設正常値上限の 5 倍以下 －ALT は肝転移がない場合は ALT が施設正常値上限の 2.5 倍以下，肝転移がある場合は施設正常値上限の 5 倍以下 －総ビリルビンが施設正常値上限の 2 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満） 13）女性の場合は以下の基準のうち 1 つを満たしていなければならない：24 カ月以上連続して閉経している患者；手術により妊娠不可能な患者（子宮摘出術又は両側卵巣摘出術施行歴がある場合など）；信頼できる避妊措置を講じている患者（避妊薬（経口，インプラント又は注射）又はバリア避妊法のいずれか）．適切な避妊方法は治験責任医師と被験者の協議によって決定する．妊娠する可能性のある女性の場合，本治験の治療期及び治験薬の最終投与後少なくとも 70 日間は信頼できる避妊法を用いることに同意している患者．治験薬投与開始前 72 時間以内の血液又は尿を用いた妊娠検査の結果が陰性（最小感度 25 IU/L 又は同等の HCG 単位）である患者 14）男性の場合，治験薬の投与開始時から最終投与後少なくとも 180 日間の避妊に同意した患者
除外基準	スクリーニング時に下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1）他のモノクローナル抗体に対して重篤な過敏症の既往歴がある患者 2）過去 2 年以内に活動性の悪性腫瘍を罹患していた患者．ただし，完全に治癒した基底細胞がん又は扁平上皮がん，表在性膀胱がん，子宮頸部又は胸部の上皮内がんを除く． 3）活動性の自己免疫疾患又は自己免疫疾患の既往を有する患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする症候群の既往を有する患者．ただし，白斑又は治癒した小児喘息，アトピーを除く．気管支拡張剤（アルブテロールなど）の断続的な投与を要する喘息患者は除外されない． 4）抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体又は抗 CTLA-4 抗体（若しくは T 細胞共刺激経路を標的とした他の抗体）による治療歴を有する患者 5）HIV の感染の既往歴を有する患者 6）HBs 抗原検査又は HCV-RNA 検査が陽性かつ治療を必要とする活動性感染症を合併している患者 7）治験薬の投与が危険又は治験薬の投与による毒性や有害事象の解釈が困難となる基礎疾患を有すると治験責任医師が判断した患者 8）免疫抑制剤又は免疫を抑制する用量の副腎皮質ステロイドの全身投与又は局所投与を必要とする合併症を有する患者 9）他の治験薬（いずれの適応も有していない薬剤）を治験薬投与前 28 日以内又は半減期の 5 倍の期間以内（いずれかの長い方）に使用した患者 10）治験薬投与前 4 週間（28 日）以内に感染症（インフルエンザ，水痘など）に対するワクチンを使用した患者 11）妊娠中又は授乳中の患者 12）囚人又は強制的に収監されている患者 13）精神的疾患又は身体的疾患（感染症など）のいずれかの治療を目的に強制的に拘留されている患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538（MDX-1106） ONO-4538 は 0.1，0.3，1，3 及び 10 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量 60mL 以上に用時希釈し，全量を 60 分以上かけて静脈内投与した．なお，同一被験者において ONO-4538 の用量は増減しないこととした．有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：0C62529，0C62531，M48A0903FC，1A70914，1C72187，1K67294，M48A0601FC，M48A0602FC，M48A0801FC，M48A0803FC，M48A0901FC，M48A0902FC，M48A0904FC，M48A0905FC，2E71978，2H62312

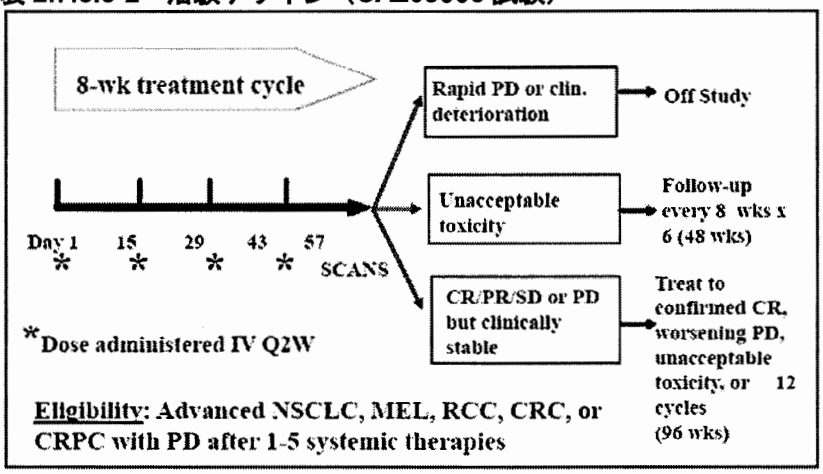
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 3）

項目	内容
治療期間	最長治療期間は約 3 年とした．被験者の最大治験参加期間は約 4 年とした．すべての被験者は試験完了あるいは治療及び追跡期間の中止後，死亡まで生存を追跡した．
治療及び併用療法	治験薬投与前 28 日以内に投与されたすべての薬剤及び治験期間中に投与されたすべての併用薬は CRF に記録し，使用理由及び使用の詳細についても記録することとした． 1）治験薬に対する Infusion reaction を経験した被験者に対しては，その後の投与において Infusion reaction に対する予防的前投与を行うことを可能とした． 2）吸入又は経鼻吸入副腎皮質ステロイドを一定量で継続使用することを可能とした．非吸収性ステロイドの関節内注射も許容することとした．Infusion reaction 又は免疫関連有害事象の管理に全身性ステロイドを投与した場合，次回の治験薬投与前 2 週間以内には免疫を抑制する用量（プレドニゾン換算 10 mg/日超）を超えて投与してはならないこととした．画像診断時の造影剤に対するアレルギーの予防的治療としてステロイドの使用を許容することとした． 3）漢方薬，市販されている抗悪性腫瘍剤／免疫療法薬，又は治験薬（いずれの適応でも承認されていない薬剤）の使用は許容しないこととした． 4）化学療法及び免疫療法の新規使用は許容しないこととした． 5）緩和治療／治療的療法（疼痛治療を目的とした局所放射線療法，不快感緩和を目的とした胸腔穿刺又は穿刺など）は治験依頼者と協議した後に実施の可否を判断することとした． 6）治験期間中の生ワクチンの使用は禁止することとした．インフルエンザ予防を目的とした不活化ワクチン又は弱毒化ワクチンの使用は，ウォッシュアウト期間を除いたすべての期間で可能とした．他の感染症予防を目的とした不活化ワクチン又は弱毒化ワクチンの使用は，症例ごとに検討することとし，使用前に治験依頼者と協議することとした．治験期間中のワクチン接種は各患者の診療録に記録し，症例報告書にも記録することとした． 臨床的に可能な場合，治験期間を通して併用薬は一定用量で使用しなければならないこととした．新たな併用薬の処方又は併用薬の用量／投与スケジュールの変更は症例報告書に記載することとした．許容されないと懸念される併用薬を追加する場合，事前に治験依頼者と検討することとした． 治験中止後の併用薬に関する情報は収集しない．ただし，副作用又は治験中止の原因となった有害事象に対して併用薬を使用していた場合を除く．
評価基準	安全性： 安全性評価は本治験の主要評価項目であり，以下の項目を集計し，評価した． ・有害事象，重篤な有害事象，副作用及び治験中止の原因となった有害事象の発現率 ・死亡率 ・臨床検査値異常 ・留意すべき有害事象の発現率 有効性： 有効性は探索的に評価した．腫瘍の評価は RECIST ガイドライン 1.0 に基づき実施した．有効性の主要評価項目は奏効率及び奏効期間とした．有効性の他の評価項目は，無増悪生存期間，無増悪生存率，累積奏効率，SD の割合，SD が持続した期間，奏効までの期間とした．また，有効性の探索的評価項目を全生存期間とした． 薬物動態： ONO-4538 の薬物動態はサイクル 1 及びサイクル 3 で得られた血清中 ONO-4538 濃度を用いて検討した．薬物動態パラメータとして Cmax，Tmax，AUC，AI，CL 及び effective T1/2 を評価した．また，トラフ濃度及び Ceoi を評価した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法	サンプルサイズ：用量漸増期間の症例数は ONO-4538 の毒性に基づき変化するため事前に決定しなかった．拡大群では，安全性評価に加えて抗腫瘍効果を予備的に評価することを目的として，最大 16 名又は 32 名の患者に対してがん腫別に固定用量で投与することとした． 拡大群において，がん腫別に ONO-4538 を固定用量で投与された 16 名の患者の奏効率の 90%信頼区間は，3 名（19%）に奏効が認められた場合 5.3～42%，4 名（25%）に奏効が認められた場合 9.0～48%，5 名（31%）に奏効が認められた場合 13.2～54.8%となると考えた．同様に，各 NSCLC 拡大群 32 名では，奏効率の 90%信頼区間は，3 名 (9.4%) に奏効が認められた場合 3～22%，4 名 (12.5%) に奏効が認められた場合 4.4～26.4%，5 名（16%）に奏効が認められた場合 6.4～30%となると考えた． 安全性の解析： すべての有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA : the Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.15.1 を用いて読替えた．留意すべき有害事象は，より頻回の観察又は介入が必要とされる免疫学的病因と定義し，治験依頼者が事前に MedDRA の基本語で特定したリストに含むこととした．有害事象の Grade は CTCAE ver 3.0 に基づき評価した．死亡又は有害事象は治験薬の最終投与から 70 日目までについて，すべてのがん腫をまとめて一覧表を作成することとした．有害事象，重篤な有害事象，留意すべき有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は，用量群別及びがん腫別に一覧表を作成することとした．各有害事象の Grade3 又は 4 の有害事象の一覧表及び副作用の一覧表を作成することとした．各有害事象は最も Grade が高い時点で一回のみ集計した．なお，exposure-adjusted multiple event tables ではすべての時点で観測した事象を記載した． 有効性の解析： 奏効率を各がん腫ごとに用量別，及び各用量群をまとめて算出した．また，NSCLC は組織分類別にも奏効率を算出した．信頼区間は Clopper Pearson 法で算出した．抗腫瘍効果は RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した．無増悪生存率，全生存率，cumulative response rates は Kaplan-Meier 曲線を用いて推計し，信頼区間は Greenwood's 式を用いて算出した．無増悪生存期間の中央値，奏効が持続した期間，SD が持続した期間（DSD），奏効までの期間及び全生存期間は Kaplan-Meier 曲線を用いて推計し，信頼区間は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した． 薬物動態の解析： 血清中濃度データを用い，ONO-4538 の薬物動態パラメータを算出した．サイクル 1 及びサイクル 3 における用量の自然対数値と Cmax の自然対数値の関係，並びに用量の自然対数値と AUC の自然対数値の関係について，線形回帰直線をパワーモデルに基づいて推定することにより，用量比例性を評価した．定常状態におけるトラフ濃度及び Ceoi の累積に関する評価は図表及び要約統計量を用いて実施した．薬物動態に対するがん腫の影響は，サイクル 1 及びサイクル 3 におけるトラフ濃度（用量で補正した値）の散布図を用いて評価した．

表 2.7.6.3-2　治験デザイン（CA209003 試験）



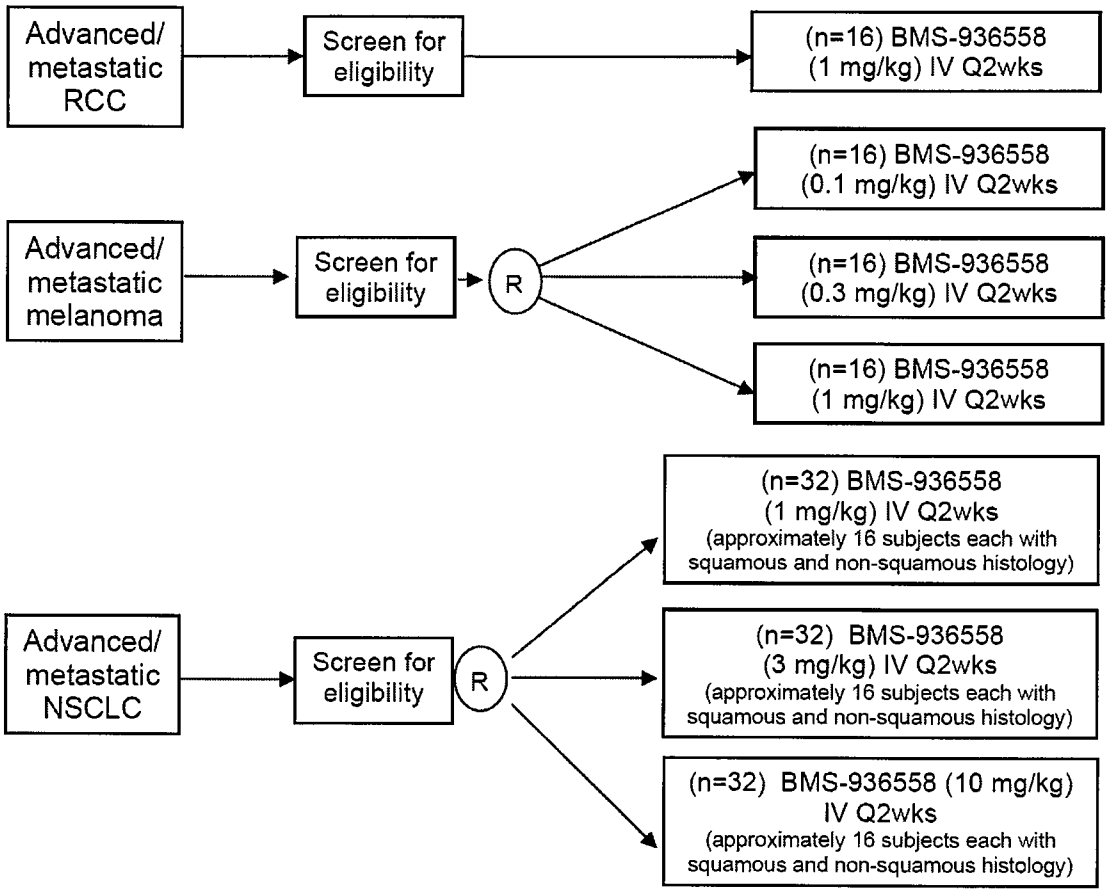
Abbreviations: CR: complete response, CRC: colorectal cancer, CRPC: castrate-resistant prostate cancer, IV: intravenous, mel: melanoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, PD: progressive disease, PR: partial response, Q2W: every 2 weeks, RCC: renal cell carcinoma, SD: stable disease, wks: weeks

治験実施計画書の改訂（Amendment 4）前までに完了した拡大群及び改訂後に追加した拡大群

Tumor Type	Dose Level Cohorts Completed Prior to Amendment 4	Dose Level Cohorts Added Under Amendment 4
NSCLC	10 mg/kg	1, 3, and 10 mg/kg
Melanoma[a]	1, 3, and 10 mg/kg	0.1, 0.3, and 1 mg/kg
RCC	10 mg/kg	1 mg/kg
CRC	10 mg/kg	-
mCRPC	10 mg/kg	-

[a] Based on evidence of clinical activity at doses lower than 10 mg/kg
Abbreviations: CRC: colorectal cancer, mCRPC: metastatic castrate-resistant prostate cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer, RCC: renal cell carcinoma

治験実施計画書の改訂（Amendment 4）により追加した拡大群



2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 患者の内訳

本試験では 395 名が登録され，そのうち 306 名に治験薬が投与された．89 名の被験者は試験の適格性の基準に合致しない又は投与開始前の死亡により，治験薬が投与されなかった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で，6 名（2.0%）が再度治療期に移行，20 名（6.5%）が治験薬の投与を継続しており，111 名（36.3%）が生存期間のフォローアップ中である．がん腫別の内訳は，非小細胞肺がん患者 129 名，悪性黒色腫患者 107 名，腎細胞がん患者 34 名，前立腺がん患者 17 名及び大腸がん患者 19 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬が投与された患者の背景因子を表 2.7.6.3-3 に示した．すべての治療群及びすべてのがん腫を含めた全体の被験者において，年齢（中央値）は 63.0 歳であった．男性が 66.3%，65 歳未満が 54.9%，白人が 92.5%であった．ベースラインの ECOG Performance Status は 0～

1 が 98.0%であった．非小細胞肺がんの被験者数は，扁平上皮がんが 54 名（1 mg/kg 群が 15 名，3 mg/kg 群が 18 名及び 10 mg/kg 群が 21 名），非扁平上皮がんが 74 名（1 mg/kg 群が 18 名，3 mg/kg 群が 19 名及び 10 mg/kg 群が 37 名），組織型不明が 1 名（10 mg/kg 群）であった．

治験組み入れ時点の病期はほとんどの被験者がステージ 4 であった．

前治療の要約を表 2.7.6.3-4 に示した．治験薬が投与された 306 名の被験者のうち，悪性黒色腫患者 1 名を除いては，治験開始前に 1 回以上のがん治療歴を有していた．143 名（46.7%）の被験者は 3 回以上の治療歴を有していた．

非小細胞肺がんの被験者では 54.3%が 3 レジメン以上の薬物療法による前治療歴を有していた．99.2%の被験者がプラチナ製剤を含む化学療法を受けており，27.9%の被験者はチロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けていた．チロシンキナーゼ阻害薬による治療歴がある被験者の割合は扁平上皮がん（14.8%）と比較して非扁平上皮がん（37.8%）の被験者で高かった．129 名の非小細胞肺がんの被験者のうち，75 名（58.1%）に放射線療法による前治療歴，85 名（65.9%）に外科手術による前治療歴があった．

表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
AGE (YEARS)						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	57.5	60.8	61.8	62.7	63.1	62.2
MEDIAN	56.0	63.5	62.0	64.0	64.0	63.0
MIN , MAX	33 , 79	29 , 85	37 , 83	32 , 81	30 , 85	29 , 85
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	13 (76.5)	9 (50.0)	49 (57.0)	30 (55.6)	67 (51.1)	168 (54.9)
>= 65	4 (23.5)	9 (50.0)	37 (43.0)	24 (44.4)	64 (48.9)	138 (45.1)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
AGE CATEGORIZATION (%)?						
< 75	15 (88.2)	15 (83.3)	74 (86.0)	45 (83.3)	107 (81.7)	256 (83.7)
>= 75	2 (11.8)	3 (16.7)	12 (14.0)	9 (16.7)	24 (18.3)	50 (16.3)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
GENDER (%)						
MALE	13 (76.5)	9 (50.0)	60 (69.8)	33 (61.1)	88 (67.2)	203 (66.3)
FEMALE	4 (23.5)	9 (50.0)	26 (30.2)	21 (38.9)	43 (32.8)	103 (33.7)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
RACE (%)						
WHITE	17 (100.0)	15 (83.3)	83 (96.5)	49 (90.7)	119 (90.8)	283 (92.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	1 (5.6)	3 (3.5)	4 (7.4)	8 (6.1)	16 (5.2)
ASIAN	0	0	0	1 (1.9)	3 (2.3)	4 (1.3)
OTHER	0	2 (11.1)	0	0	1 (0.8)	3 (1.0)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
ETHNICITY (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	1 (5.6)	3 (3.5)	2 (3.7)	1 (0.8)	7 (2.3)
NOT HISPANIC OR LATINO	17 (100.0)	17 (94.4)	83 (96.5)	52 (96.3)	130 (99.2)	299 (97.7)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
PERFORMANCE STATUS (ECOG)						
0	9 (52.9)	9 (50.0)	40 (46.5)	17 (31.5)	54 (41.2)	129 (42.2)
1	8 (47.1)	9 (50.0)	44 (51.2)	37 (68.5)	73 (55.7)	171 (55.9)
2	0	0	2 (2.3)	0	4 (3.1)	6 (2.0)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile
Source: Supplemental Table S.3.1A

表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験）（続き）

Nivolumab Dose Primary Tumor Type	Stage At Screening	Number (%) of Subjects 0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Squamous Cell NSCLC (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	1 (1.2)	1 (1.9)	2 (1.5)	4 (1.3)
	IV	0	0	14 (16.3)	17 (31.5)	19 (14.5)	50 (16.3)
	ALL	0	0	15 (17.4)	18 (33.3)	21 (16.0)	54 (17.6)
Non-Squamous Cell NSCLC (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	III	0	0	1 (1.2)	1 (1.9)	1 (0.8)	3 (1.0)
	IV	0	0	17 (19.8)	18 (33.3)	35 (26.7)	70 (22.9)
	ALL	0	0	18 (20.9)	19 (35.2)	37 (28.2)	74 (24.2)
NSCLC Unknown Histology (Non-Small Cell Lung Carcinoma)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	ALL	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
MELANOMA	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	1 (5.6)	1 (1.2)	0	1 (0.8)	3 (1.0)
	IV	17 (100.0)	17 (94.4)	34 (39.5)	17 (31.5)	19 (14.5)	104 (34.0)
	ALL	17 (100.0)	18 (100.0)	35 (40.7)	17 (31.5)	20 (15.3)	107 (35.0)
RENAL CELL CARCINOMA (RCC)	I	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	18 (20.9)	0	15 (11.5)	33 (10.8)
	ALL	0	0	18 (20.9)	0	16 (12.2)	34 (11.1)
COLORECTAL CANCER (CRC)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	19 (14.5)	19 (6.2)
	ALL	0	0	0	0	19 (14.5)	19 (6.2)
METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (mCRPC)	I	0	0	0	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	17 (13.0)	17 (5.6)
	ALL	0	0	0	0	17 (13.0)	17 (5.6)

Source: Supplemental Table S.3.1C

表 2.7.6.3-4　前治療の要約（CA209003 試験）

Number of Prior Cancer Regimens
All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects							
	NSCLC-SQ N=54	NSCLC-NSQ N=74	NSCLC N=129[a]	Melanoma N=107	RCC N=34	CRC N=19	mCRPC N=17	Total N=306
Prior Regimens?								
No	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)
Yes	54 (100.0)	74 (100.0)	129 (100.0)	106 (99.1)	34 (100.0)	19 (100.0)	17 (100.0)	305 (99.7)
1	14 (25.9)	11 (14.9)	25 (19.4)	40 (37.4)	10 (29.4)	2 (10.5)	0	77 (25.2)
2	14 (25.9)	20 (27.0)	34 (26.4)	39 (36.4)	9 (26.5)	2 (10.5)	1 (5.9)	85 (27.8)
3	12 (22.2)	15 (20.3)	27 (20.9)	18 (16.8)	6 (17.6)	1 (5.3)	3 (17.6)	55 (18.0)
4+	14 (25.9)	28 (37.8)	43 (33.3)	9 (8.4)	9 (26.5)	14 (73.7)	13 (76.5)	88 (28.8)

[a] Includes 1 NSCLC subject with unknown histology.
NSCLC-SQ = SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC-NSQ = NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC = NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, RCC = RENAL CELL CARCINOMA, CRC = COLORECTAL CANCER, mCRPC = METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER
The numeric categories for prior cancer therapy regimens are based on the number of distinct regimens per subject.
Source: Supplemental Table S.3.2A

3)　治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.3-5 に示した．治験薬が投与された 306 名の被験者の投与回数の中央値は 8.0 回であった．治験薬への曝露はすべてのがん腫で同程度であった．相対用量強度（RDI）が 90%以上の被験者が 265 名（86.6%）であった．すべての被験者における治療期間の中央値は 16.1 週間であった．累積投与量の中央値は 30.9 mg/kg であった．

治験中止理由及び治験薬投与中止理由を表 2.7.6.3-6 に示した．投与中止の主な理由は全体及び各がん腫のいずれにおいても病勢進行のためであった．306 名中 43 名（14.1%）の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した．また，治験を中止した 286 名のうち，11 名（3.8%）の被験者は有害事象によって治験を中止した．

表 2.7.6.3-5 投与状況（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1.0 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Duration of Therapy (weeks)						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	32.9	35.3	34.1	34.6	26.8	31.0
MEDIAN	24.0	17.5	20.0	22.6	15.9	16.1
MIN , MAX	8 , 87	4 , 90	2 , 100	2 , 101	2 , 122	2 , 122
STANDARD DEVIATION	26.38	32.72	32.63	31.88	28.22	30.38
Number of Infusions						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	15.8	16.3	16.4	16.3	12.7	14.7
MEDIAN	11.0	8.5	10.0	9.5	8.0	8.0
MIN , MAX	4 , 43	2 , 43	1 , 49	1 , 48	1 , 51	1 , 51
STANDARD DEVIATION	12.84	14.91	15.81	15.25	13.27	14.47
Cumulative dose per subject						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	5.8	7.7	16.3	48.3	126.3	68.0
MEDIAN	2.3	5.4	10.1	28.6	77.8	30.9
MIN , MAX	0 , 36	1 , 29	1 , 48	3 , 138	2 , 508	0 , 508
STANDARD DEVIATION	8.87	7.23	15.64	44.60	131.49	102.49

Duration of Therapy (weeks) is defined as the days between the first and last dose + 14 days divided by 7.
Cumulative dose is defined as the sum of all doses (in mg/kg) received by the subject.
Dose intensity (mg/kg/2 weeks) is defined per subject as the cumulative dose received divided by the duration of therapy calculated as the number of 2 week dosing intervals.
Relative dose intensity (%) is defined as the per subject dose intensity divided by assigned dose level (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg respectively) per the 2 week dosing interval, multiplied by 100.
Relative dose intensity for subjects assigned the 0.1 or 0.3mg/kg dose, who had per protocol dose escalation is calculated, using the dose initially assigned.

Source: Supplemental Table S.4.1

表 2.7.6.3-5 投与状況（CA209003 試験）（続き）

Nivolumab Dose	0.1 mg/kg N=17	0.3 mg/kg N=18	1.0 mg/kg N=86	3 mg/kg N=54	10 mg/kg N=131	Total N=306
Dose intensity per subject						
n	17	18	86	54	131	306
MEAN	0.3	0.5	1.0	2.9	9.6	4.9
MEDIAN	0.1	0.4	1.0	2.9	9.8	2.9
MIN , MAX	0 , 1	0 , 1	1 , 1	2 , 3	2 , 11	0 , 11
STANDARD DEVIATION	0.26	0.20	0.07	0.21	0.94	4.15
Relative dose intensity						
< 60%	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
>=60% - < 80%	1 (5.9)	1 (5.6)	5 (5.8)	3 (5.6)	7 (5.3)	17 (5.6)
>=80% - < 90%	0	1 (5.6)	5 (5.8)	6 (11.1)	11 (8.4)	23 (7.5)
>=90% - < 100%	7 (41.2)	6 (33.3)	46 (53.5)	35 (64.8)	73 (55.7)	167 (54.6)
>=100%	9 (52.9)	10 (55.6)	30 (34.9)	10 (18.5)	39 (29.8)	98 (32.0)

Duration of Therapy (weeks) is defined as the days between the first and last dose + 14 days divided by 7.
Cumulative dose is defined as the sum of all doses (in mg/kg) received by the subject.
Dose intensity (mg/kg/2 weeks) is defined per subject as the cumulative dose received divided by the duration of therapy calculated as the number of 2 week dosing intervals.
Relative dose intensity (%) is defined as the per subject dose intensity divided by assigned dose level (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg and 10 mg/kg respectively) per the 2 week dosing interval, multiplied by 100.
Relative dose intensity for subjects assigned the 0.1 or 0.3mg/kg dose, who had per protocol dose escalation is calculated, using the dose initially assigned.

Source: Supplemental Table S.4.1

表 2.7.6.3-6 治験中止理由及び治験薬投与中止理由（CA209003 試験）

	Number (%) of Subjects					
Nivolumab Dose	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	Total
Treated	17 (100.0)	18 (100.0)	86 (100.0)	54 (100.0)	131 (100.0)	306 (100.0)
Off-Treatment - Study Drug Discontinuation	15 (88.2)	13 (72.2)	81 (94.2)	50 (92.6)	127 (96.9)	286 (93.5)
On Treatment	2 (11.8)	5 (27.8)	5 (5.8)	4 (7.4)	4 (3.1)	20 (6.5)
Study Drug Discontinuation						
ADVERSE EVENT	3 (17.6)	0	9 (10.5)	8 (14.8)	23 (17.6)	43 (14.1)
COMPLETE RESPONSE	0	0	2 (2.3)	2 (3.7)	1 (0.8)	5 (1.6)
COMPLETION OF MAXIMUM CYCLES	0	0	11 (12.8)	3 (5.6)	6 (4.6)	20 (6.5)
DEATH	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.7)
DISEASE PROGRESSION	12 (70.6)	13 (72.2)	48 (55.8)	32 (59.3)	88 (67.2)	193 (63.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	4 (4.7)	2 (3.7)	3 (2.3)	9 (2.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	6 (7.0)	3 (5.6)	4 (3.1)	13 (4.2)
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED[a]	0	0	0	0	0	0
Off-Study -Study Discontinuation	14 (93.3)	13 (100.0)	74 (91.4)	47 (94.0)	123 (96.9)	271 (94.8)
On Study	1 (6.7)	0	7 (8.6)	3 (6.0)	4 (3.1)	15 (5.2)
Study Discontinuation						
ADVERSE EVENT	0	0	1 (1.2)	3 (6.0)	7 (5.5)	11 (3.8)
DEATH	1 (6.7)	5 (38.5)	15 (18.5)	7 (14.0)	23 (18.1)	51 (17.8)
DISEASE PROGRESSION	11 (73.3)	4 (30.8)	34 (42.0)	19 (38.0)	65 (51.2)	133 (46.5)
LOST TO FOLLOW-UP	0	1 (7.7)	0	1 (2.0)	4 (3.1)	6 (2.1)
OTHER	1 (6.7)	2 (15.4)	4 (4.9)	3 (6.0)	7 (5.5)	17 (5.9)
PROTOCOL VIOLATION	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (6.7)	0	9 (11.1)	6 (12.0)	7 (5.5)	23 (8.0)
UNKNOWN	0	1 (7.7)	2 (2.5)	2 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.1)
NOT REPORTED[a]	0	0	9 (11.1)	6 (12.0)	8 (6.3)	23 (8.0)
In Clinical Phase Follow-up	1 (6.7)	0	7 (8.6)	3 (6.0)	4 (3.1)	15 (5.2)

Denominator for On Study, Off-Study and In Clinical Follow-up is the number of Subjects who are Off-Treatment.
Subjects without recorded off-treatment or off-study documentation were assumed to be off-treatment or off-study 1 year after their last dosing date with 'Unknown' reason.
[a]Not reported: Date of discontinuation reported on CRF, but reason for discontinuation not reported.
Source: Supplemental Table S.2.3B

2.7.6.3.3 有効性の評価

非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がん患者のがん腫別の有効性の要約を表 2.7.6.3-7 に示した.

表 2.7.6.3-7　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験）

Efficacy parameter	SQ NSCLC n = 54	NSQ NSCLC n = 74	TOTAL NSCLC N = 129	Melanoma N = 107	RCC N = 34
Best overall response[a], N (%)					
Complete response	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.9)
Partial response	9 (16.7)	13 (17.6)	22 (17.1)	32 (29.9)	9 (26.5)
Stable disease	15 (27.8)	16 (21.6)	32 (24.8)	24 (22.4)	14 (41.2)
Disease progression	20 (37.0)	38 (51.4)	58 (45.0)	41 (38.3)	8 (23.5)
Unable to be determined	10 (18.5)	7 (9.5)	17 (13.2)	9 (8.4)	2 (5.9)
ORR[b], N (%)	9 (16.7)	13 (17.6)	22 (17.1)	33 (30.8)	10 (29.4)
95% CI	7.9, 29.3	9.7, 28.2	11.0, 24.7	22.3, 40.5	15.1, 47.5
Time to response (range, weeks)	7.4 - 15.4	7.6 - 31.4	7.4 - 31.4	7.1 - 40.0	7.7 - 47.7
Median DOR (weeks)	NR	63.9	74.0	104	56.1
95% CI	42.1, -	29, -	42.1, -	73.9, -	49.4, -
PFSR (95% CI)					
At 8 weeks	94 (87, 100)	90 (83, 97)	92 (87, 97)	90 (85, 96)	100 (100, 100)
At 24 weeks	42 (27, 57)	29 (18, 39)	33 (25, 42)	45 (35, 55)	58 (41, 74)

[a] BOR was derived centrally by the sponsor using RECIST 1.0 criteria on investigator assessed tumor measurements.

[b] Includes all subjects with a response of CR or PR

Source: Supplemental Tables S.5.1.1A, S.5.1.2, S.5.1.3, S.5.2.2A.

Abbreviations: CI: confidence interval, DOR: duration of response, NSCLC: non-small cell lung cancer; NR: not reached, NSQ: non-squamous; ORR: objective response rate, PFSR: progression-free survival rate; RCC: renal cell carcinoma; SQ: squamous

以下には非小細胞肺がんの有効性の結果を示した．なお，他のがん腫の結果は［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に示した．

1） 非小細胞肺がんの有効性の結果

前治療歴のある非小細胞肺がんに対する本剤の有効性は持続的であり，奏効期間（中央値）は 74 週間であった．本剤 3 mg/kg 以上の奏効率は 1 mg/kg と比較して高かった（1 mg/kg 群：3.0%，3 mg/kg 群：24.3%，10 mg/kg 群：20.3%）

（1） 奏効率及び奏効期間

非小細胞肺がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間を表 2.7.6.3-8 に示した．本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者（129 名）において，22 名の奏効例が認められた．用量群ごとの奏効例は 1 mg/kg 群が 1 例，3 mg/kg 群が 9 例，10 mg/kg 群が 12 例であった．全非小細胞肺がん患者における奏効までの期間は 7.4～31.4 週間であり，半数（11 名）の被験者は 8 週までに奏効が得られた．

全非小細胞肺がん患者での奏効率［95%信頼区間］は 17.1［11.0，24.7］%であった．用量群ごとの奏効率［95%信頼区間］は 1 mg/kg 群が 3.0［0.1，15.8］%，3 mg/kg 群が 24.3［11.8，41.2］%，10 mg/kg 群が 20.3［11.0，32.8］%であり，1 mg/kg 群と比較して 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の奏効率が高値であった．

組織型別の奏効率［95%信頼区間］は，非扁平上皮がんが 17.6［9.7，28.2］%（13/74 名），扁平上皮がんが 16.7［7.9，29.3］%（9/54 名）であった．組織型別の用量群ごとの奏効率［95%信頼区間］は，非扁平上皮がんの 1 mg/kg 群が 5.6［0.1，27.3］%，3 mg/kg 群が 26.3［9.1，51.2］%，10 mg/kg 群が 18.9［8.0，35.2］%であり，扁平上皮がんの 1 mg/kg 群が 0%，3 mg/kg 群が 22.2［6.4，47.6］%，10 mg/kg 群が 23.8［8.2，47.2］%であった．

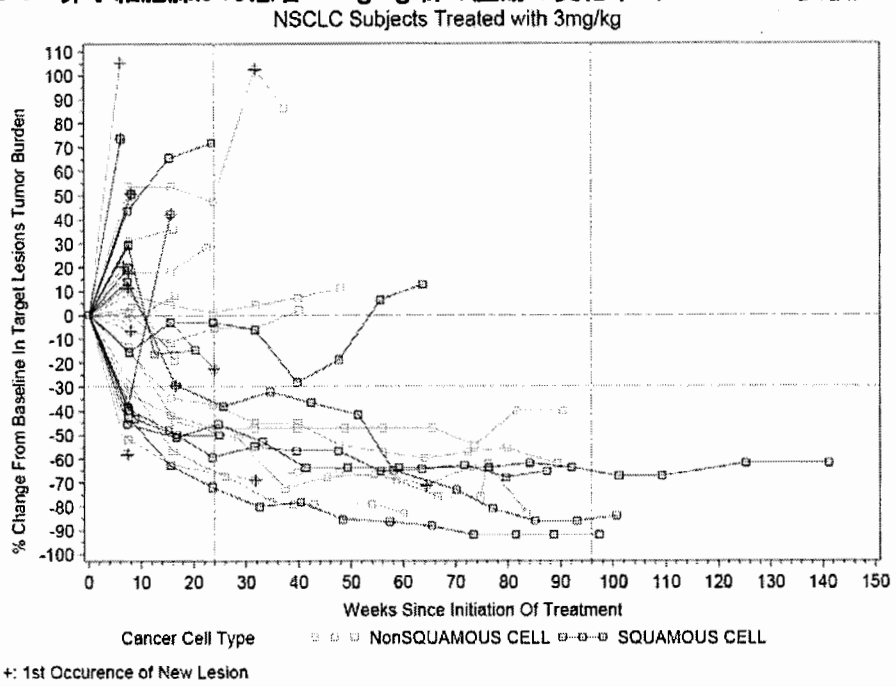
全非小細胞肺がん患者における 3 mg/kg 群の個々の被験者の腫瘍の変化率を図 2.7.6.3-1 に示した（1，10 mg/kg 群の結果は［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Supplemental Figure S.5.1.2］）．

表 2.7.6.3-8　非小細胞肺がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間（CA209003 試験）

Nivolumab Dose	1 mg/kg (N=33)	3 mg/kg (N=37)	10 mg/kg (N=59)	Total (N=129)
	Number (%) of Subjects			
Tumor Type: All NSCLC				
Best Overall Response				
Confirmed Response (CR)	0	0	0	0
Partial Response (PR)	1(3.0)	9(24.3)	12(20.3)	22(17.1)
Progressive Disease	17(51.5)	17(45.9)	24(40.7)	58(45.0)
Stable Disease	8(24.2)	7(18.9)	17(28.8)	32(24.8)
Unable to Determine	7(21.2)	4(10.8)	6(10.2)	17(13.2)
Objective Response Rate	1(3.0)	9(24.3)	12(20.3)	22(17.1)
95% Confidence Interval	(0.1, 15.8)	(11.8, 41.2)	(11.0, 32.8)	(11.0, 24.7)
Stable Disease Rate(24 Weeks)	4(12.1)	3(8.1)	5(8.5)	12(9.3)
95% Confidence Interval	(3.4, 28.2)	(1.7, 21.9)	(2.8, 18.7)	(4.9, 15.7)
Time to Response (weeks)				
Range among responders (Min, Max)	8.3, 8.3	7.4, 16.6	7.7, 31.4	7.4, 31.4
Tumor Type: NSCLC-NonSQUAMOUS CELL				
Best Overall Response				
Partial Response (PR)	1(5.6)	5(26.3)	7(18.9)	13(17.6)
Progressive Disease	10(55.6)	11(57.9)	17(45.9)	38(51.4)
Stable Disease	4(22.2)	3(15.8)	9(24.3)	16(21.6)
Unable to Determine	3(16.7)	0	4(10.8)	7(9.5)
Objective Response Rate	1(5.6)	5(26.3)	7(18.9)	13(17.6)
95% Confidence Interval	(0.1, 27.3)	(9.1, 51.2)	(8.0, 35.2)	(9.7, 28.2)
Stable Disease Rate(24 Weeks)	1(5.6)	2(10.5)	2(5.4)	5(6.8)
95% Confidence Interval	(0.1, 27.3)	(1.3, 33.1)	(0.7, 18.2)	(2.2, 15.1)
Time to Response (weeks)				
Range among responders (Min, Max)	8.3, 8.3.	7.6, 16.6	7.7, 31.4	7.6, 31.4
Tumor Type: NSCLC-SQUAMOUS CELL				
Best Overall Response				
Partial Response (PR)	0	4(22.2)	5(23.8)	9(16.7)
Progressive Disease	7(46.7)	6(33.3)	7(33.3)	20(37.0)
Stable Disease	4(26.7)	4(22.2)	7(33.3)	15(27.8)
Unable to Determine	4(26.7)	4(22.2)	2(9.5)	10(18.5)
Objective Response Rate	0	4(22.2)	5(23.8)	9(16.7)
95% Confidence Interval		(6.4, 47.6)	(8.2, 47.2)	(7.9, 29.3)
Stable Disease Rate(24 Weeks)	3(20.0)	1(5.6)	3(14.3)	7(13.0)
95% Confidence Interval	(4.3, 48.1)	(0.1, 27.3)	(3.0, 36.3)	(5.4, 24.9)
Time to Response (weeks)				
Range among responders (Min, Max)	NA	7.4, 8.9	7.7, 15.4	7.4, 15.4

BOR was derived centrally by the sponsor using RECIST 1.0 criteria on investigator assessed tumor measurements.
Source: Supplemental Table S.5.1.1A, S.5.1.3, and S.5.1.6A
Abbreviations: BOR: best overall response, Max: maximum, Min: minimum, NSCLC: non-small cell lung cancer

図 2.7.6.3-1　非小細胞肺がん患者 3 mg/kg 群の腫瘍の変化率（CA209003 試験）



Vertical reference lines indicate the end of the 3rd treatment cycle (24 weeks) and the maximum time on therapy per protocol (96 weeks). Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST objective response.
Source: Supplemental Figure S.5.1.2.

全非小細胞肺がん患者及び組織型別の奏効期間を表 2.7.6.3-9 に示した．全非小細胞肺がん患者の奏効期間の中央値［95%信頼区間］は 74.0［42.1，－］週間であった．22 名のレスポンダーのうち 12 名（55%）の奏効期間の評価が解析時点で継続中であった．病勢進行以外の理由で治療を中止した 5 名のレスポンダーのうち 3 名は，治療中止から 24 週間以上奏効を持続していた．

表 2.7.6.3-9　奏効期間（CA209003 試験）

Tumor Type	Nivolumab Dose mg/kg	N	Number of Responders n1(%)	Ongoing Responders n2(%,n2/n1)	Median Duration (Weeks) (95% CI)	Range Min, Max
NSCLC	1	33	1(3.0)	0	63.9(.,.)	63.9, 63.9
	3	37	9(24.3)	6(67)	NR (38.0,.)	16.1+, 133.9+
	10	59	12(20.3)	6(50)	83.1(18.3,.)	6.1+, 117.1+
	Total	129	22(17.1)	12(55)	74.0(42.1,.)	6.1+, 133.9+
NSCLC-NSQ	1	18	1(5.6)	0	63.9(.,.)	63.9, 63.9
	3	19	5(26.3)	2(40)	74.0(24.3,.)	24.3, 74.0+
	10	37	7(18.9)	4(57)	NR (18.3,.)	6.1+, 65.7+
	Total	74	13(17.6)	6(46)	63.9(29.0,.)	6.1+, 74.0+
NSCLC-SQ	1	15	0	0		
	3	18	4(22.2)	4(100)	NR (.,.)	16.1+, 133.9+
	10	21	5(23.8)	2(40)	83.1(16.1,.)	16.1, 117.1+
	Total	54	9(16.7)	6(67)	NR (42.1,.)	16.1, 133.9+

Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based or[redacted]20[redacted]data base lock.
Source: Supplemental Table S.5.1.2.
Abbreviations: NSQ: non-squamous, SQ: squamous

（2） Non-conventional Responses

標的病変に基づく Non-conventional response が 1，3 及び 10 mg/kg 群の 6 名の被験者に認められたが，奏効例には含めなかった．

（3） SD が持続した期間

本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者（129 名）のうち 32 名（24.8%）が SD であった．組織型別の SD の被験者の割合は，非扁平上皮がん患者が 16/74 名（21.6%），扁平上皮がん患者が 15/54 名（27.8%）であった．

32 名の SD の被験者のうち 9 名はデータベースロックの時点で進行が認められておらず，SD の持続期間の中央値［95%信頼区間］は 22.9［16.6，32.6］週間であった．

（4） 他の有効性の評価項目

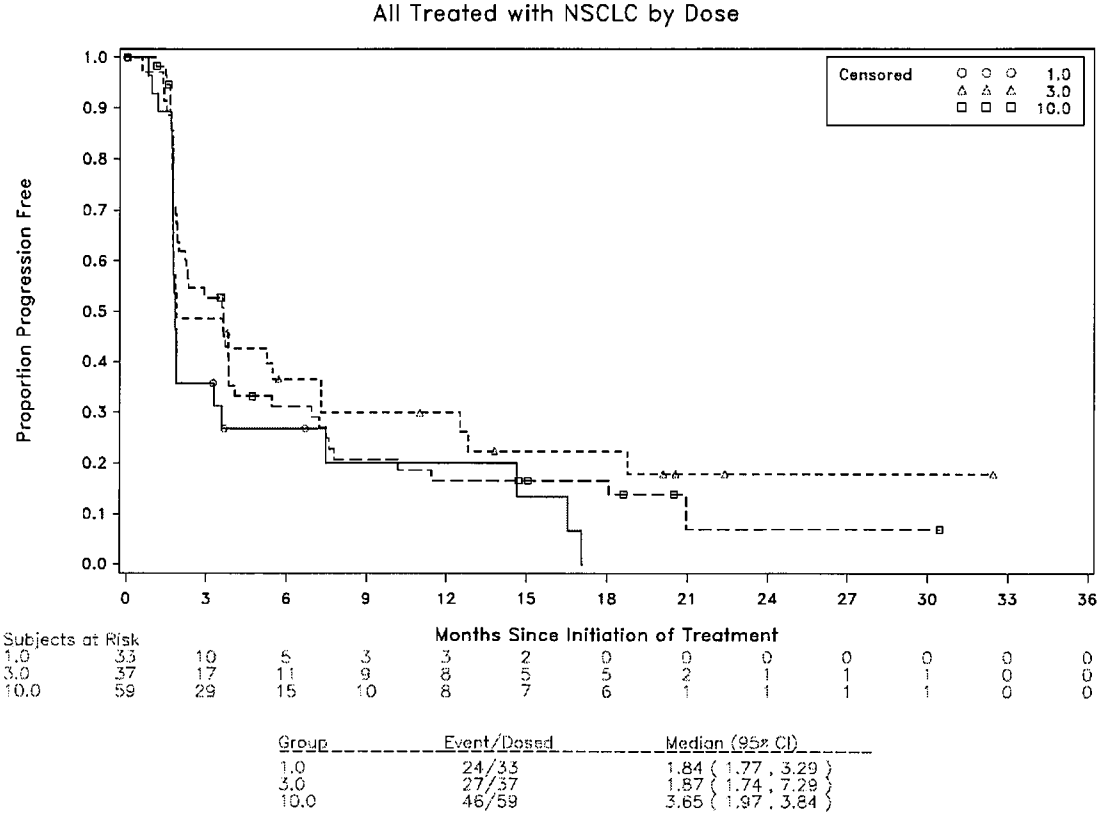
a） 無増悪生存期間及び無増悪生存率

本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者の無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は 2.3［1.9，3.7］カ月であった．

全非小細胞肺がんの用量群ごとの無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．

本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者の無増悪生存率［95%信頼区間］は，24 週時点で 33%［25，42］，48 週時点で 22%［14，30］であった．

図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）



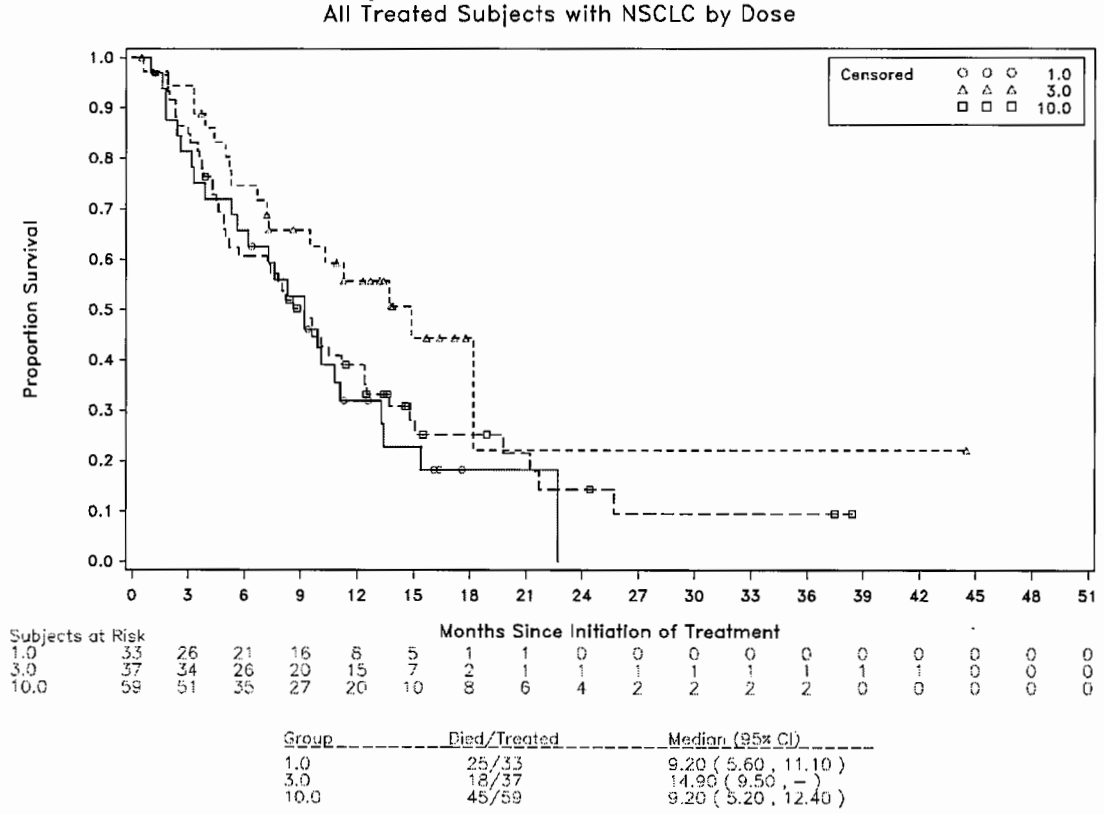
b）　全生存期間

非小細胞肺がん患者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に示した．全生存期間の評価は継続中である．全非小細胞肺がん患者の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 9.6［7.8，12.4］カ月であった．用量群ごとの全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 1 mg/kg 群が 9.2［5.6，11.1］カ月，3 mg/kg 群が 14.9［9.5，－］カ月，10 mg/kg 群が 9.2［5.2，12.4］カ月であった．

組織型別の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は，非扁平上皮がんが 10.1［7.2，13.7］カ月，扁平上皮がんが 9.2［7.3，12.5］カ月であった．組織型別の用量群ごとの全生存期間［95%信頼区間］の中央値は，非扁平上皮がんの 1 mg/kg 群が 9.9［5.6，22.7］カ月，3 mg/kg 群が 18.2［10.3，18.2］カ月，10 mg/kg 群が 7.4［4.6，12.4］カ月であり，扁平上皮がんの 1 mg/kg 群が 8.0［2.6，13.3］カ月，3 mg/kg 群が 9.5［6.7，－］カ月，10 mg/kg 群が 10.5［7.8，12.5］カ月であった．

本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者の 1 年生存率及び 2 年生存率は，それぞれ 42%及び 14%であった．組織型別の 1 年目の全生存率に違いはなかった（非扁平上皮がん 43%，扁平上皮がん 39%）．

図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）



2.7.6.3.4　　安全性の評価

1）　有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA：the Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.15.1 を用いて読替えた．

（1）　有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を，がん腫別及び用量別にそれぞれ表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示した．

10 mg/kg までの用量では MTD には達しなかった．治験薬との因果関係にかかわらず，有害事象の性質，頻度，重症度はがん腫又は用量にかかわらず類似していた．

表 2.7.6.3-10　がん腫別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）

Safety Parameter	No. of Subjects (%)					
	NSCLC N = 129	Melanoma N = 107	RCC N = 34	CRC N = 19	mCRPC N = 17	Total N = 306
All deaths within 100 days of last dose	36 (27.9)	19 (17.8)	6 (17.6)	10 (52.6)	4 (23.5)	75 (24.5)
Treatment-related deaths	1 (0.8)[a]	0	0	1 (5.3)	0	2 (0.7)
All SAEs	69 (53.5)	51 (47.7)	18 (52.9)	12 (63.2)	9 (52.9)	159 (52.0)
All Grade 3-4	35 (27.1)	27 (25.2)	15 (44.1)	3 (15.8)	5 (29.4)	85 (27.8)
Treatment-related	18 (14.0)	14 (13.1)	5 (14.7)	3 (15.8)	2 (11.8)	42 (13.7)
Treatment-related Grade 3-4	8 (6.2)	10 (9.3)	3 (8.8)	2 (10.5)	1 (5.9)	24 (7.8)
All AEs leading to DC	30 (23.3)	14 (13.1)	4 (11.8)	6 (31.6)	3 (17.6)	57 (18.6)
All Grade 3-4	13 (10.1)	7 (6.6)	2 (5.8)	5 (26.4)	1 (5.9)	28 (9.1)
Treatment-related	16 (12.4)	10 (9.3)	3 (8.8)	3 (15.8)	0	32 (10.5)
Treatment-related Grade 3-4	5 (3.9)	5 (4.7)	1 (2.9)	3 (15.8)	0	14 (4.6)
All AEs	127 (98.4)	106 (99.1)	34 (100.0)	19 (100.0)	17 (100.0)	303 (99.0)
All Grade 3-4	49 (38.0)	50 (46.7)	18 (53.0)	3 (15.8)	7 (41.2)	127 (41.5)
Treatment-related	91 (70.5)	90 (84.1)	29 (85.3)	11 (57.9)	9 (52.9)	230 (75.2)
Treatment-related Grade 3-4	18 (14.0)	24 (22.4)	6 (17.6)	3 (15.8)	1 (5.9)	52 (17.0)
All Select AEs	80 (62.0)	81 (75.7)	25 (73.5)	9 (47.4)	13 (76.5)	208 (68.0)
All Grade 3-4	13 (10.1)	9 (8.4)	7 (20.6)	5 (26.3)	2 (11.8)	36 (11.8)
Treatment-related	53 (41.1)	58 (54.2)	19 (55.9)	5 (26.3)	5 (29.4)	140 (45.8)
Treatment-related Grade 3-4	6 (4.7)	5 (4.7)	3 (8.8)	4 (21.1)	1 (5.9)	19 (6.2)

[a] One additional NSCLC subject died due to treatment-related AE > 100 days after last dose

Source: Supplemental Tables S.6.1A, S.6.1B, S.6.2A, S.6.2B, S.6.3A, S.6.3B, S.6.4A, S.6.4B, S.6.6A, and S.6.6B.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.1-1］

表 2.7.6.3-11　用量別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）

	No. of Subjects (%)					
Safety Parameter	**0.1 mg/kg n = 17**	**0.3 mg/kg n = 18**	**1 mg/kg n = 86**	**3 mg/kg n = 54**	**10 mg/kg n = 131**	**Total N = 306**
All deaths within 100 days of last dose	4 (23.5)	4 (22.2)	18 (20.9)	9(16.7)	40 (30.5)	75 (24.5)
Treatment-related deaths	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (0.7)
All SAEs	9 (52.9)	8 (44.4)	37 (43.0)	26 (48.1)	79 (60.3)	159 (52.0)
All Grade 3-4	4 (23.5)	2 (11.1)	21 (24.4)	16 (29.6)	42 (32.1)	85 (27.8)
Treatment-related	3 (17.6)	0	8 (9.3)	9 (16.7)	22 (16.8)	42 (13.7)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	4 (4.7)	5 (9.3)	14 (10.7)	24 (7.8)
All AEs leading to DC	3 (17.6)	0	12 (14.0)	12 (22.2)	30 (22.9)	57 (18.6)
All Grade 3-4	1 (5.9)	0	5 (5.8)	4 (7.5)	18 (13.7)	28 (9.1)
Treatment-related	3 (17.6)	0	9 (10.5)	4 (7.4)	16 (12.2)	32 (10.5)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	2 (2.3)	2 (3.7)	9 (6.9)	14 (4.6)
All AEs	17 (100.0)	17 (94.4)	85 (98.8)	53 (98.1)	131 (100.0)	303 (99.0)
All Grade 3-4	11 (64.7)	5 (27.8)	29 (33.7)	26 (48.1)	56 (42.7)	127 (41.5)
Treatment-related	13 (76.5)	14 (77.8)	70 (81.4)	40 (74.1)	93 (71.0)	230 (75.2)
Treatment-related Grade 3-4	5 (29.4)	3 (16.7)	12 (14.0)	11 (20.4)	21 (16.0)	52 (17.0)
All Select AEs	9 (52.9)	11 (61.1)	60 (69.8)	42 (77.8)	86 (65.6)	208 (68.0)
All Grade 3-4	1 (5.9)	1 (5.6)	7 (8.1)	5 (9.3)	22 (16.8)	36 (11.8)
Treatment-related	8 (47.1)	9 (50.0)	42 (48.8)	23 (42.6)	58 (44.3)	140 (45.8)
Treatment-related Grade 3-4	1 (5.9)	0	3 (3.5)	2 (3.7)	13 (9.9)	19 (6.2)

Source: Supplemental Tables S.6.1A, S.6.1B, S.6.2A, S.6.2B, S.6.3A, S.6.3B, S.6.4A, S.6.4B, S.6.6A, and S.6.6B.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.1-2］

（2） 有害事象の項目別発現頻度

有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）を表 2.7.6.3-12 に，有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.12-6 に示した．全被験者の 99.0%（303/306 名）に有害事象が認められた．Grade 3 又は 4 の有害事象は 127 名（41.5%）に認められた．発現頻度の高かった有害事象は，疲労（54.9%），食欲不振（35.0%），下痢（34.3%），悪心（30.1%）及び咳嗽（29.4%）であった．発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，呼吸困難（27 名，8.8%）及び疲労（20 名，6.5%）であった．有害事象の発現率と用量あるいはがん腫の間に関連性は認められなかった．［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）8.6.1 All Adverse Events］

（3） 副作用

副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）を表 2.7.6.3-13 に，副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.12-7 に示した．全被験者の 75.2%（230/306 名）に副作用が認められた．Grade 3 又は 4 の副作用は 52 名（17.0%）に認められた．最も発現頻度の高かった副作用は，疲労（86 名，28.1%）であった．最も発現頻度の高かった Grade 3 又は 4 の副作用は疲労（2.3%，7 名）であった．その他に 2 名以上に認められた Grade 3 又は 4 の副作用は，肺臓炎（4 名，1.3%），リンパ球減少症（4 名，1.3%），下痢（3 名，1.0%），腹痛（3 名，1.0%），CD4 リンパ球減少（3 名，1.0%)及び低リン血症（3 名，1.0%）であった．

表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
事象を発現した被験者の合計	303 (99.0)	127 (41.5)	55 (18.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	235 (76.8)	31 (10.1)	1 (0.3)
疲労	168 (54.9)	20 (6.5)	0
発熱	61 (19.9)	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	59 (19.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害	233 (76.1)	32 (10.5)	0
下痢	105 (34.3)	3 (1.0)	0
悪心	92 (30.1)	9 (2.9)	0
便秘	78 (25.5)	2 (0.7)	0
嘔吐	70 (22.9)	7 (2.3)	0
腹痛	36 (11.8)	10 (3.3)	0
口内乾燥	32 (10.5)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	201 (65.7)	53 (17.3)	2 (0.7)
咳嗽	90 (29.4)	4 (1.3)	0
呼吸困難	80 (26.1)	27 (8.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	188 (61.4)	32 (10.5)	0
背部痛	68 (22.2)	7 (2.3)	0
関節痛	63 (20.6)	4 (1.3)	0
筋骨格痛	43 (14.1)	8 (2.6)	0
四肢痛	36 (11.8)	3 (1.0)	0
代謝および栄養障害	177 (57.8)	33 (10.8)	1 (0.3)
食欲減退	107 (35.0)	3 (1.0)	0
高血糖	38 (12.4)	4 (1.3)	0
脱水	36 (11.8)	9 (2.9)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4D 改変］

表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）（続き）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
皮膚および皮下組織障害	171 (55.9)	2 (0.7)	0
発疹	74 (24.2)	0	0
そう痒症	56 (18.3)	1 (0.3)	0
臨床検査	164 (53.6)	36 (11.8)	0
体重減少	48 (15.7)	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	43 (14.1)	2 (0.7)	0
神経系障害	156 (51.0)	21 (6.9)	0
頭痛	59 (19.3)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	56 (18.3)	1 (0.3)	0
精神障害	98 (32.0)	9 (2.9)	0
不眠症	45 (14.7)	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	85 (27.8)	18 (5.9)	47 (15.4)
悪性新生物進行	48 (15.7)	4 (1.3)	44 (14.4)
血管障害	85 (27.8)	14 (4.6)	0
低血圧	35 (11.4)	5 (1.6)	0
血液およびリンパ系障害	67 (21.9)	16 (5.2)	0
貧血	35 (11.4)	7 (2.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．

MedDRA ver 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4D 改変］

表 2.7.6.3-13　副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全グレード	グレード 3～4	グレード 5
事象を発現した被験者の合計	230 (75.2)	52 (17.0)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (35.6)	8 (2.6)	0
疲労	86 (28.1)	7 (2.3)	0
皮膚および皮下組織障害	93 (30.4)	1 (0.3)	0
発疹	45 (14.7)	0	0
そう痒症	32 (10.5)	1 (0.3)	0
胃腸障害	86 (28.1)	6 (2.0)	0
下痢	41 (13.4)	3 (1.0)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．

MedDRA ver 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.4E 改変］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

a） 死亡

治験薬最終投与から 100 日以内に認められた死亡例の内訳を表 2.7.6.3-14 に示した．

データベースロック時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において，治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 75 名（24.5%）であった．主な死因は悪性疾患（70 名，22.9%）であった．3 名の被験者は，副作用である肺臓炎の発症後に死亡した．MDX1106-03-1-[redacted] 及び MDX1106-03-1-3[redacted] は治験薬の最終投与後 100 日以内の死亡例として表 2.7.6.3-14 に含まれる．MDX1106-03-5-[redacted] は治験薬の最終投与後 100 日以降に死亡しており，表 2.7.6.3-14 に含まれていない．これら 3 名の死亡例の詳細について表 2.7.6.12-8 に示した．

データカットオフ以降に，非小細胞肺がんの 3 mg/kg 群で肺臓炎を発現した被験者において，死亡例が 2 名報告された．データカットオフ以降に報告された死亡例は表 2.7.6.3-14 治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）に含まれていない．これら 2 名の被験者の詳細について表 2.7.6.12-9 に示した．

表 2.7.6.3-14　治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）

	Number (%) of Subjects					
	NSCLC N=129	Melanoma N=107	RCC N=34	CRC N=19	mCRPC N=17	Total N=306
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	36 (27.9)	19 (17.8)	6 (17.6)	10 (52.6)	4 (23.5)	75 (24.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)						
DISEASE PROGRESSION	0	0	0	0	0	0
MALIGNANT DISEASE	32 (24.8)	19 (17.8)	6 (17.6)	9 (47.4)	4 (23.5)	70 (22.9)
OTHER	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.3)
SAE	0	0	0	0	0	0
TOXICITY	1 (0.8)	0	0	1 (5.3)	0	2 (0.7)
UNKNOWN	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (0.7)

NSCLC-SQ = SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC-NSQ = NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, NSCLC = NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA, RCC = RENAL CELL CARCINOMA, CRC = COLORECTAL CANCER, mCRPC = METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

For subject MDX1106-03-8-[redacted] toxicity was recorded as reason for death initially on the CRF and was later updated to malignant disease, but the initial incorrect record is still in the data base. The updated reason is used.

Source: Supplemental Table S.6.1B.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.2-1］

b） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-15 に示した.

重篤な有害事象が 159 名（52.0%）に認められた. Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は 85 名（27.8%）に認められた. 最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は悪性新生物進行（48 名，15.7%）であった.

重篤な副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.3-16 に示した.

重篤な副作用は 42 名（13.7%）に認められた. 最も発現頻度が高かった重篤な副作用は肺臓炎（7 名，2.3%）であった. このうち 4 名（1.3%）は Grade 3 又は 4 であった. いずれの Grade の重篤な副作用も治験薬の用量との関連性は認められなかった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.3.2-2］. また，いずれの Grade の重篤な副作用もがん腫との関連性は認められなかった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.3.2-1］. 重篤な副作用の個別症例の詳細を表 2.7.6.12-10 に示した.

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
事象を発現した被験者の合計	159 (52.0)	85 (27.8)	54 (17.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	65 (21.2)	17 (5.6)	47 (15.4)
悪性新生物進行	48 (15.7)	4 (1.3)	44 (14.4)
中枢神経系転移	4 (1.3)	3 (1.0)	0
転移性脳悪性腫瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
気管支新生物	1 (0.3)	0	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
消化器癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転移性肺癌	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪性胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	0
軟部組織の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	0
陰茎転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腹膜転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脊椎転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0
転移性悪性黒色腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
非小細胞肺癌	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪性心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)	0
扁平上皮癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (19.0)	40 (13.1)	2 (0.7)
呼吸困難	28 (9.2)	19 (6.2)	0
低酸素症	7 (2.3)	6 (2.0)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2C より抽出］

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (19.0)	40 (13.1)	2 (0.7)
肺臓炎	7 (2.3)	4 (1.3)	0
胸水	6 (2.0)	3 (1.0)	0
肺塞栓症	5 (1.6)	5 (1.6)	0
喀血	4 (1.3)	2 (0.7)	0
急性呼吸不全	3 (1.0)	3 (1.0)	0
呼吸不全	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
咳嗽	2 (0.7)	0	0
肺浸潤	2 (0.7)	1 (0.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
無気肺	1 (0.3)	0	0
気管支出血	1 (0.3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
気胸	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸障害	32 (10.5)	17 (5.6)	0
嘔吐	12 (3.9)	4 (1.3)	0
悪心	10 (3.3)	6 (2.0)	0
下痢	6 (2.0)	3 (1.0)	0
大腸炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0
腹痛	3 (1.0)	3 (1.0)	0
上腹部痛	3 (1.0)	2 (0.7)	0
下腹部痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
胃腸障害	32 (10.5)	17 (5.6)	0
腹水	2 (0.7)	2 (0.7)	0
便秘	2 (0.7)	1 (0.3)	0
直腸出血	2 (0.7)	0	0
腹部膨満	1 (0.3)	0	0
腹壁血腫	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0
胃腸管瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸管閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	0	0
腸重積症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (9.8)	9 (2.9)	0
発熱	15 (4.9)	0	0
疼痛	5 (1.6)	3 (1.0)	0
疲労	4 (1.3)	2 (0.7)	0
胸痛	3 (1.0)	2 (0.7)	0
胸部不快感	2 (0.7)	0	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	0	0
無力症	1 (0.3)	0	0
悪寒	1 (0.3)	0	0
ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 3）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (9.8)	9 (2.9)	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
多臓器不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	27 (8.8)	15 (4.9)	2 (0.7)
肺炎	10 (3.3)	5 (1.6)	0
感染	3 (1.0)	3 (1.0)	0
敗血症	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)
蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
腹部感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大葉性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肺感染	1 (0.3)	0	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.3)	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0
真菌性肺炎	1 (0.3)	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.3)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 4）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade		Grade 3～4		Grade 5	
代謝および栄養障害	24	(7.8)	13	(4.2)	1	(0.3)
脱水	12	(3.9)	6	(2.0)	0	
成長障害	3	(1.0)	1	(0.3)	0	
高カリウム血症	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
高カルシウム血症	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
低ナトリウム血症	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
アシドーシス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
食欲減退	1	(0.3)	0		0	
低カリウム血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
低リン酸血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
乳酸アシドーシス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
栄養障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
神経系障害	20	(6.5)	12	(3.9)	0	
痙攣	5	(1.6)	3	(1.0)	0	
不全片麻痺	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
神経痛	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
会話障害	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
脊髄圧迫	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
中枢神経系出血	1	(0.3)	0		0	
小脳梗塞	1	(0.3)	0		0	
脳梗塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 5）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade		Grade 3～4		Grade 5	
神経系障害	20	(6.5)	12	(3.9)	0	
脳神経障害	1	(0.3)	0		0	
頭痛	1	(0.3)	0		0	
嗜眠	1	(0.3)	0		0	
代謝性脳症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
ミオクローヌス	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
末梢性ニューロパチー	1	(0.3)	0		0	
心臓障害	16	(5.2)	10	(3.3)	1	(0.3)
心房細動	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
心筋梗塞	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
うっ血性心不全	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
心嚢液貯留	2	(0.7)	2	(0.7)	0	
頻脈	2	(0.7)	1	(0.3)	0	
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
不安定狭心症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心房粗動	1	(0.3)	0		0	
心タンポナーデ	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心肺不全	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
虚血性心筋症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
動悸	1	(0.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	15	(4.9)	14	(4.6)	0	
背部痛	3	(1.0)	2	(0.7)	0	
筋力低下	3	(1.0)	3	(1.0)	0	

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 6）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
筋骨格系および結合組織障害	15 (4.9)	14 (4.6)	0
筋骨格痛	3 (1.0)	3 (1.0)	0
側腹部痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
鼡径部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	14 (4.6)	8 (2.6)	0
急性腎不全	9 (2.9)	6 (2.0)	0
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	0	0
水腎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿管閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0
尿生殖器出血	1 (0.3)	0	0
血管障害	12 (3.9)	9 (2.9)	0
深部静脈血栓症	6 (2.0)	4 (1.3)	0
低血圧	5 (1.6)	4 (1.3)	0
血腫	1 (0.3)	0	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血栓症	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 7）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
臨床検査	11 (3.6)	11 (3.6)	0
リパーゼ増加	3 (1.0)	3 (1.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	2 (0.7)	0
アミラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0
国際標準比増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血小板数減少	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	8 (2.6)	4 (1.3)	3 (1.0)
肝不全	3 (1.0)	0	3 (1.0)
肝炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞性黄疸	2 (0.7)	2 (0.7)	0
急性胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
精神障害	8 (2.6)	6 (2.0)	0
錯乱状態	3 (1.0)	2 (0.7)	0
精神状態変化	3 (1.0)	3 (1.0)	0
うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
気分変化	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (2.3)	5 (1.6)	0
貧血	4 (1.3)	4 (1.3)	0
汎血球減少症	3 (1.0)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 8）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.6)	4 (1.3)	0
股関節部骨折	2 (0.7)	2 (0.7)	0
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腓骨骨折	1 (0.3)	0	0
喉頭損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0
手首関節骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	4 (1.3)	3 (1.0)	0
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0
過敏症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
眼障害	1 (0.3)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2C より抽出］

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）

投与群：合計 N=306

器官別大分類（%） 　基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
事象を発現した被験者の合計	42 (13.7)	24 (7.8)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3.9)	6 (2.0)	0
肺臓炎	7 (2.3)	4 (1.3)	0
肺浸潤	2 (0.7)	1 (0.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0
急性呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	1 (0.3)	0	0
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	7 (2.3)	3 (1.0)	0
大腸炎	4 (1.3)	1 (0.3)	0
下痢	4 (1.3)	3 (1.0)	0
悪心	2 (0.7)	1 (0.3)	0
嘔吐	2 (0.7)	1 (0.3)	0
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
臨床検査	6 (2.0)	6 (2.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0
リパーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2D より抽出］

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.6)	0	0
発熱	3 (1.0)	0	0
疲労	1 (0.3)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (1.6)	3 (1.0)	2 (0.7)
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
敗血症	2 (0.7)	0	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
内分泌障害	4 (1.3)	3 (1.0)	0
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	3 (1.0)	0
側腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.0)	3 (1.0)	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0
悪性新生物進行	1 (0.3)	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1

表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

器官別大分類（%） 基本語（%）	全 Grade	Grade 3～4	Grade 5
肝胆道系障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
肝炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0
過敏症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
神経系障害	2 (0.7)	0	0
頭痛	1 (0.3)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (0.7)	0	0
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0
眼障害	1 (0.3)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脱水	1 (0.3)	1 (0.3)	0
血管障害	1 (0.3)	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0

注：複数の毒性 Grade の事象を発現している被験者については，有害事象の概要で最悪の毒性 Grade の事象をカウントしている．
MedDRA ver 15.1
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.2D より抽出］

c） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として，投与中止の原因となった有害事象を検討した．投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.3-17 に示した．投与中止の原因となった有害事象が 57 名（18.6%）に認められた．発現頻度が高かった投与中止の原因となった有害事象は，肺臓炎 8 名（2.6%）であり，悪性新生物進行 4 名（1.3%）及び大腸炎 3 名（1.0%）であった．

投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.3-18 に示した．投与中止の原因となった副作用が 32 名（10.5%）に認められた．発現頻度が高かった投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎 8 名（2.6%）及び大腸炎 3 名（1.0%）であった．

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	3	(17.6)			12	(14.0)	12	(22.2)	30	(22.9)	57	(18.6)
心臓障害							2	(3.7)			2	(0.7)
心筋梗塞							1	(1.9)			1	(0.3)
心嚢液貯留							1	(1.9)			1	(0.3)
内分泌障害									1	(0.8)	1	(0.3)
副腎機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
胃腸障害					1	(1.2)			5	(3.8)	6	(2.0)
腹部膨満									1	(0.8)	1	(0.3)
腹痛									2	(1.5)	2	(0.7)
上腹部痛									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
悪心									1	(0.8)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
末梢性浮腫							1	(1.9)			1	(0.3)
発熱									1	(0.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害							1	(1.9)	3	(2.3)	4	(1.3)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症									1	(0.8)	1	(0.3)
胆汁うっ滞性黄疸									2	(1.5)	2	(0.7)
免疫系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
過敏症									2	(1.5)	2	(0.7)
感染症および寄生虫症					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
蜂巣炎							1	(1.9)			1	(0.3)
敗血症					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3A 改変］

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
傷害、中毒および処置合併症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
注入に伴う反応					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
臨床検査							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
アミラーゼ増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
リパーゼ増加							1	(1.9)			1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇							1	(1.9)			1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害					3	(3.5)	1	(1.9)	2	(1.5)	6	(2.0)
関節痛					1	(1.2)					1	(0.3)
関節炎									1	(0.8)	1	(0.3)
筋骨格痛					1	(1.2)					1	(0.3)
筋肉痛					2	(2.3)					2	(0.7)
四肢痛							1	(1.9)			1	(0.3)
関節リウマチ									1	(0.8)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.9)			3	(3.5)	1	(1.9)	6	(4.6)	11	(3.6)
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
悪性心嚢液貯留									1	(0.8)	1	(0.3)
悪性新生物進行					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
陰茎転移									1	(0.8)	1	(0.3)
中枢神経系転移									2	(1.5)	2	(0.7)
軟部組織の悪性新生物					1	(1.2)					1	(0.3)
神経系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
脊髄圧迫									1	(0.8)	1	(0.3)
腕神経叢障害									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
精神障害									1	(0.8)	1	(0.3)
精神状態変化									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(5.9)							2	(1.5)	3	(1.0)
急性腎前性腎不全									1	(0.8)	1	(0.3)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)									1	(0.3)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)			5	(5.8)	4	(7.4)	4	(3.1)	14	(4.6)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)					1	(0.3)
咳嗽					1	(1.2)					1	(0.3)
呼吸困難							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					1	(1.2)					1	(0.3)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	8	(2.6)
肺肉芽腫							1	(1.9)			1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害							1	(1.9)			1	(0.3)
発疹							1	(1.9)			1	(0.3)
血管障害									1	(0.8)	1	(0.3)
リンパ浮腫									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3A 改変］

表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	3	(17.6)			9	(10.5)	4	(7.4)	16	(12.2)	32	(10.5)
内分泌障害									1	(0.8)	1	(0.3)
副腎機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
胃腸障害					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
腹痛									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
悪心									1	(0.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症									1	(0.8)	1	(0.3)
免疫系障害									2	(1.5)	2	(0.7)
過敏症									2	(1.5)	2	(0.7)
感染症および寄生虫症					1	(1.2)					1	(0.3)
敗血症					1	(1.2)					1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
注入に伴う反応					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
臨床検査							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇							1	(1.9)			1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害					3	(3.5)			1	(0.8)	4	(1.3)
関節痛					1	(1.2)					1	(0.3)
関節炎									1	(0.8)	1	(0.3)
筋肉痛					2	(2.3)					2	(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3B 改変］

表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)									1	(0.3)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.9)			5	(5.8)	2	(3.7)	3	(2.3)	11	(3.6)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)					1	(0.3)
咳嗽					1	(1.2)					1	(0.3)
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					1	(1.2)					1	(0.3)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	8	(2.6)

MedDRA Version 15.1

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.6.3B 改変］

3） 臨床検査値の評価

ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値の一覧を表 2.7.6.3-19 に示した．臨床検査値の有害事象は 2.7.6.3.4 1） （2） 有害事象の項目別発現頻度に示した．

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
アルカリフォスファターゼ（ALP）（U/L）	Grade 0	196 (64.1)	46 (15.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	6 (2.0)	253 (82.7)
	Grade 1	2 (0.7)	21 (6.9)	7 (2.3)	0	0	2 (0.7)	32 (10.5)
	Grade 2	0	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (1.6)	0	2 (0.7)	12 (3.9)
	Grade 3	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	5 (1.6)	3 (1.0)	0	0	0	0	8 (2.6)
総ビリルビン（umol/L）	Grade 0	275 (89.9)	9 (2.9)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	8 (2.6)	298 (97.4)
	Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	3 (1.0)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	5 (1.6)	0	0	0	0	0	5 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（U/L）	Grade 0	218 (71.2)	34 (11.1)	10 (3.3)	4 (1.3)	0	8 (2.6)	274 (89.5)
	Grade 1	3 (1.0)	16 (5.2)	4 (1.3)	0	0	1 (0.3)	24 (7.8)
	Grade 2	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	6 (2.0)	0	0	0	0	0	6 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（U/L）	Grade 0	189 (61.8)	54 (17.6)	9 (2.9)	6 (2.0)	0	8 (2.6)	266 (86.9)
	Grade 1	2 (0.7)	19 (6.2)	7 (2.3)	0	0	2 (0.7)	30 (9.8)
	Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.0)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	6 (2.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	7 (2.3)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.7-1］

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）（続き 1）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
クレアチニン（umol/L）	Grade 0	213 (69.6)	44 (14.4)	4 (1.3)	0	0	8 (2.6)	269 (87.9)
	Grade 1	2 (0.7)	23 (7.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	29 (9.5)
	Grade 2	0	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.6)
ヘモグロビン（g/L）	Grade 0	56 (18.3)	67 (21.9)	11 (3.6)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	138 (45.1)
	Grade 1	0	89 (29.1)	27 (8.8)	5 (1.6)	0	6 (2.0)	127 (41.5)
	Grade 2	0	7 (2.3)	25 (8.2)	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	38 (12.4)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	3 (1.0)
リンパ球（絶対数）（x10*9 c/L）	Grade 0	20 (6.5)	62 (20.3)	17 (5.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	102 (33.3)
	Grade 1	4 (1.3)	72 (23.5)	42 (13.7)	14 (4.6)	0	6 (2.0)	138 (45.1)
	Grade 2	0	7 (2.3)	28 (9.2)	16 (5.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	55 (18.0)
	Grade 3	0	0	2 (0.7)	5 (1.6)	0	1 (0.3)	8 (2.6)
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (1.0)
好中球（絶対数）（x10*9 c/L）	Grade 0	250 (81.7)	23 (7.5)	9 (2.9)	4 (1.3)	1 (0.3)	9 (2.9)	296 (96.7)
	Grade 1	1 (0.3)	5 (1.6)	0	0	0	0	6 (2.0)
	Grade 2	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D

表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）（続き 2）

		最も高い Grade						
臨床検査詳細	ベースライン	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	報告なし	合計
血小板数（x10*9 c/L）	Grade 0	250 (81.7)	27 (8.8)	4 (1.3)	0	0	10 (3.3)	291 (95.1)
	Grade 1	1 (0.3)	8 (2.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	11 (3.6)
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	0	4 (1.3)
白血球（x10*9 c/L）	Grade 0	249 (81.4)	19 (6.2)	15 (4.9)	4 (1.3)	0	9 (2.9)	296 (96.7)
	Grade 1	0	1 (0.3)	4 (1.3)	0	0	0	5 (1.6)
	Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	報告なし	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)

CTC ver 3.0
Program Source: Supplemental Table S.7.1D
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.7-1］

（1） 血液学的検査

81%を超える被験者は，ベースライン時の好中球，白血球及び血小板数は正常値であった．血液学的検査の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．最も発現頻度の高かったGrade 3又は4の血液学的検査の異常はリンパ球数の異常（41名，13.4%）であった．

（2） 血液生化学的検査

a） 肝機能検査

61%を超える被験者は，ベースライン時及び治療期を通じてALP，ALT，AST，及び総ビリルビンは正常値であった．肝機能検査の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．ALP，ALT，AST，及び総ビリルビンにおいて，それぞれ5名（1.7%），15名（4.9%），16名（5.2%）及び7名（2.3%）の被験者に2 Grade以上の悪化が認められた．

b） 腎機能検査

69%を超える被験者は，ベースライン時のクレアチニン値は正常値であった．クレアチニン値の異常の程度は主にGrade 1又は2であった．クレアチニン値において，5名（1.6%）の被験者に2 Grade以上の悪化が認められた．クレアチニンの異常値の発現頻度と用量に関連性は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a） 心電図

心電図の測定値は，被験者ごとの一覧表の提示とし，集計は行っていない．

b） バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサインの測定値及び身体的所見は，被験者ごとの一覧表の提示とし，集計は行っていない．

5） 免疫原性 Immunogenicity

抗薬物抗体の測定結果を表2.7.6.3-20に示した．

治験薬を投与された被験者のうち243名が評価可能な抗薬物抗体のベースライン値及び治療後の測定値を有していた．7名（2.9%）の被験者がベースライン時に陽性であり，治療後は21名（8.6%）に抗薬物抗体が検出された．2名（0.8%）は永続的な抗薬物抗体陽性と考えられた．222名（91.4%）は抗薬物抗体陰性であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

抗薬物抗体が永続的に陽性と考えられた2名（MDX1106-03-10-[redacted]及びMDX1106-03-8-[redacted]）の安全性のプロファイルについて，他の被験者と比較して差異は認められなかった（2名の被験者に新たな若しくは追加の有害事象は認められなかった）．しかしながら，抗薬物抗体が永続的に陽性の被験者数が非常に限られていることから，抗薬物抗体が陽性と陰性の被験者の安全性及び有効性の比較検討について確定的な結論を出すことはできなかった．

表 2.7.6.3-20　免疫原性（CA209003 試験）

		Number (%) of Subjects					
			On-Treatment (a)				
			ADA Positive (b)				
Nivolumab (mg/kg)	N	Baseline ADA Positive	Persistent Positive (c)	Transient Positive (d)	Only the Last Sample Positive	Any Positive	ADA Negative
0.1	14	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (28.6)	6 (42.9)	8 (57.1)
0.3	14	1 (7.1)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	12 (85.7)
1	66	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	5 (7.6)	7 (10.6)	59 (89.4)
3	46	2 (4.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	44 (95.7)
10	103	1 (1.0)	0	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	99 (96.1)
Total	243	7 (2.9)	2 (0.8)	5 (2.1)	14 (5.8)	21 (8.6)	222 (91.4)

a: On-Treatment: from initiation of treatment and up to (<=) 100 days of the last dose
b: ADA Positive: subject who is baseline ADA negative and ADA positive postbaseline, or baseline ADA positive with postbaseline ADA titer at least 4-fold or greater than baseline positive titers at any time during the treatment.
c: Persistent Positive: ADA positive sample relative to baseline detected at 2 or more sequential timepoints at least 8 weeks apart
d: Transient Positive: ADA positive sample relative to baseline at 1 sampling timepoint or 2 or more sampling timepoints where the first and last ADA positive samples are separated by less than 8 weeks, and the last sampling timepoint is ADA negative

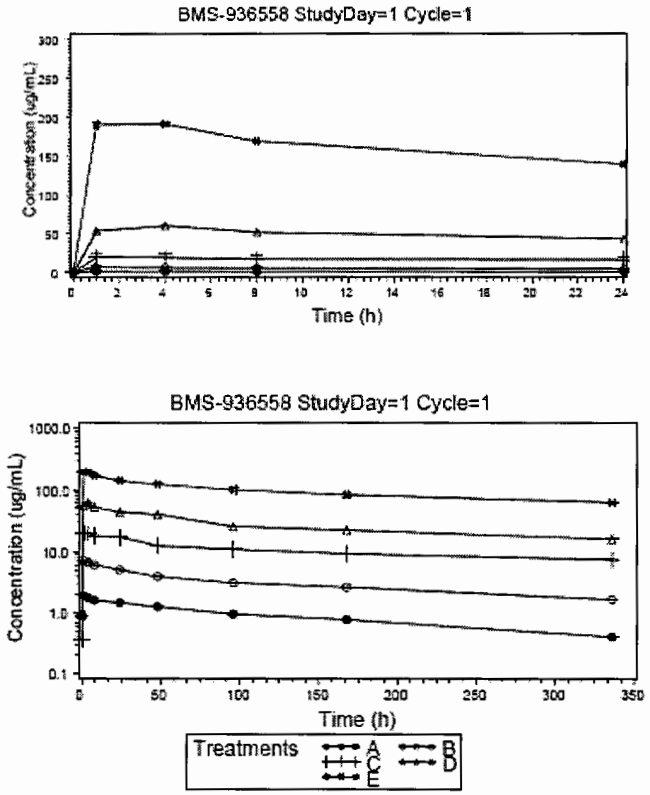
出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 8.10.1-1］

2.7.6.3.5 薬物動態の結果

2.7.6.3.5.1 ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの薬物動態

ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 の初回投与後及びサイクル 3 の初回投与（9 回目の投与）後の薬物動態を評価した．サイクル 1 及びサイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移を，それぞれ図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に示した．ONO-4538 の薬物動態パラメータを投与（用量）群ごとに要約した結果を表 2.7.6.3-21 に示した．

図 2.7.6.3-4 非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）

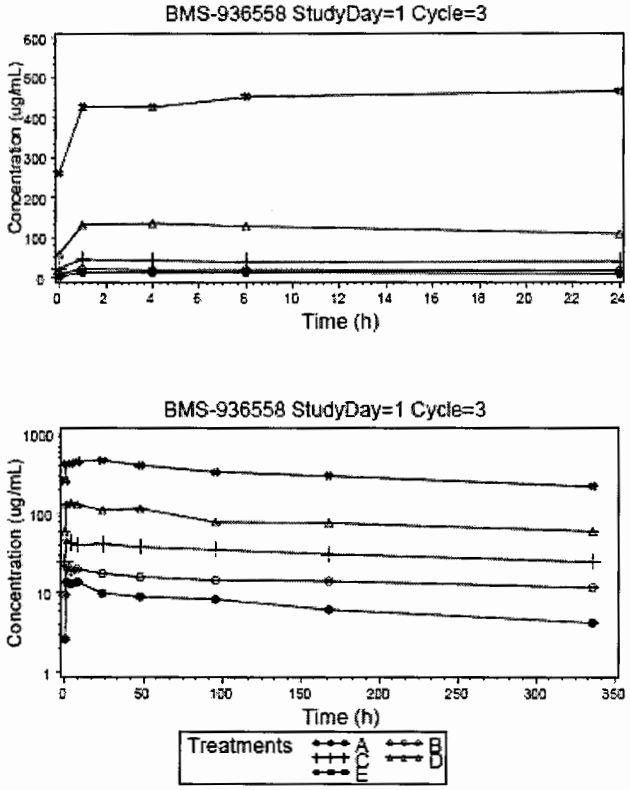


Source: Supplemental Table S.8.2.1. and Appendix 8.2.1

TREATMENT CODES:
A: 0.1 mg/kg nivolumab B: 0.3 mg/kg nivolumab C: 1 mg/kg nivolumab
D: 3 mg/kg nivolumab E: 10 mg/kg nivolumab

上図：線形プロット（横軸は投与後 24 時間まで），下図：片対数プロット
データは各群の平均値を示した（0.1 mg/kg：N=16，0.3 mg/kg：N=18，1 mg/kg：N=82，3 mg/kg：N=50，10 mg/kg：N=120）．

図 2.7.6.3-5　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）



Source: Supplemental Table S.8.2.1. and Appendix 8.2.1

TREATMENT CODES:
A: 0.1 mg/kg nivolumab B: 0.3 mg/kg nivolumab C: 1 mg/kg nivolumab
D: 3 mg/kg nivolumab E: 10 mg/kg nivolumab

上図：線形プロット（横軸は投与後 24 時間まで），下図：片対数プロット
データは各群の平均値を示した（0.1 mg/kg：N=10，0.3 mg/kg：N=10，1 mg/kg：N=42，3 mg/kg：N=25，10 mg/kg：N=47）．

表 2.7.6.3-21　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 及びサイクル 3 における薬物動態パラメータ（CA209003 試験）

投与量	時期 [a]	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCtau (μg·h/mL)	AI Cmax	AI AUCtau	CL (mL/h/kg)[b]	Effective T1/2 (h)
0.1 mg/kg	サイクル 1	1.9 (23.6) [15]	1.1 (0.3-51.0) [15]	279.4 (32.5) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	3.7 (42.2) [5]	8.0 (0.6-24.0) [5]	1104.4 (26.6) [4]	2.3 (13.0) [4]	3.1 (31.0) [4]	0.093 (0.0299) [4]	622 (235) [4]
0.3 mg/kg	サイクル 1	7.0 (32.3) [17]	1.2 (0.9-24.3) [17]	954.7 (26.9) [15]	-	-	-	-
	サイクル 3	17.8 (26.6) [2]	24.7 (1.3-48.0) [2]	3406.1 (12.8) [2]	2.0 (26.7) [2]	2.9 (6.1) [2]	0.089 (0.0113) [2]	555 (42) [2]
1 mg/kg	サイクル 1	19.6 (29.5) [17]	1.2 (0.9-48.0) [17]	3589.6 (23.8) [10]	-	-	-	-
	サイクル 3	46.9 (26.1) [10]	1.0 (0.9-24.1) [10]	10190.4 (25.8) [9]	2.4 (21.4) [9]	3.1 (34.7) [9]	0.101 (0.0264) [9]	636 (267) [9]
3 mg/kg	サイクル 1	61.3 (26.4) [13]	2.1 (0.8-8.0) [13]	8785.8 (22.7) [13]	-	-	-	-
	サイクル 3	132.0 (19.8) [7]	4.0 (1.0-8.0) [7]	30640.3 (17.5) [5]	2.4 (13.6) [5]	3.3 (25.5) [5]	0.101 (0.0141) [5]	661 (202) [5]
10 mg/kg	サイクル 1	191.2 (40.0) [14]	3.9 (1.0-48.2) [14]	31095.1 (25.4) [12]	-	-	-	-
	サイクル 3	475.0 (24.6) [5]	22.3 (1.0-24.5) [5]	99621.7 (26.0) [3]	2.4 (12.6) [3]	3.1 (11.0) [3]	0.105 (0.0259) [3]	595 (80) [3]

[a] ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間を 1 サイクルとした．
[b] CL（mL/h）及び体重より，体重あたりの CL（mL/h/kg）の要約統計量を示した．
幾何平均値（CV%）
Tmax については中央値（範囲），CL 及び Effective T1/2 については平均値（標準偏差）を示した．[ ]内の数値は被験者数を示した．

サイクル 1 の初回投与後の Tmax の中央値は 1.1～3.9 時間であった．サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後における ONO-4538 の Cmax と AUCtau は，用量に比例して増加した．0.1 mg/kg から 10 mg/kg にかけての用量の増加に伴い，AUCtau の幾何平均値は，初回投与後は 279.4 μg·h/mL～31095.1 μg·h/mL，9 回目投与後は 1101.4 μg·h/mL～99621.7 μg·h/mL であった．Cmax 及び AUCtau の変動は中程度（変動係数としておよそ 30%）であった．サイクル 3 の初回投与後の CL の平均値は 0.089～0.105 mL/h/kg であり，用量に依らず同様であった．また，CL は内因性の IgG4 と同様であった．ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの AUCtau 及び Cmax の累積係数は，それぞれ 2.9～3.3 及び 2.0～2.4 であり，用量に依らず同様であった．effective T1/2 の平均値は 555～661 時間（23.1～27.5 日）であった．

サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後の ONO-4538 のトラフ濃度及び Ceoi を投与（用量）群ごとに要約した結果を表 2.7.6.3-22 に示した．トラフ濃度をサイクルごとに示した結果を図 2.7.6.3-6 に示した．

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 3 におけるトラフ濃度及び Ceoi の累積係数は，それぞれ 3.1～4.8 及び 1.5～2.2 であった．Cmax 及び AUCtau と同様，トラフ濃度及び Ceoi の累積係数は用量に依らず同様であった．

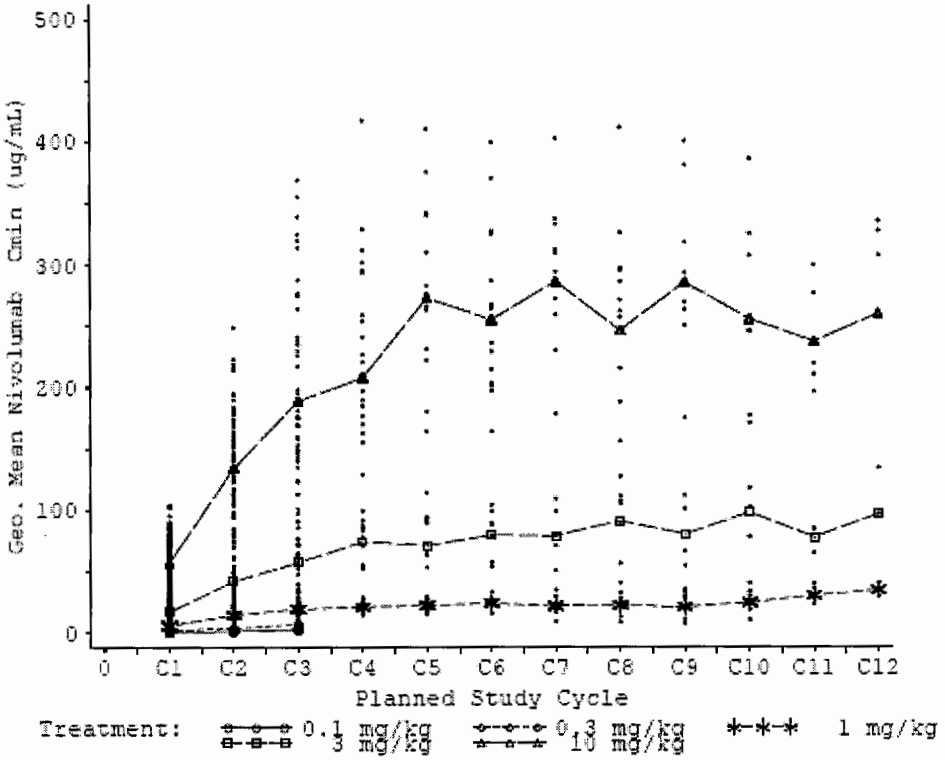
図 2.7.6.3-6 より，定常状態へ到達する期間について結論付けることは難しいと考えられた．いずれの用量においても，サイクル 3～サイクル 12 のトラフ濃度の範囲は同様であったが，トラフ濃度の幾何平均値は比較的後の時点で一定になることが示唆された．サイクルを重ねるにつれて被験者数が減少することが，本現象の原因の 1 つと考えられたが，総じてサイクル 3 には定常状態に達していることが示唆された．

表 2.7.6.3-22　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときのトラフ濃度及び Ceoi（CA209003 試験）

投与量	時期 [a)]	トラフ濃度 (μg/mL)	Ceoi (μg/mL)	AI トラフ濃度	AI Ceoi
0.1 mg/kg	サイクル 1	0.3 (56.9) [16]	1.9 (27.7) [16]		
	サイクル 3	2.5 (27.7) [7]	2.8 (53.1) [4]	4.8 (26.2) [7]	1.5 (58.9) [4]
0.3 mg/kg	サイクル 1	1.4 (47.6) [15]	6.9 (32.8) [18]		
	サイクル 3	6.4 (47.1) [5]	17.2 (31.3) [2]	4.7 (102.3) [5]	1.9 (31.5) [2]
1 mg/kg	サイクル 1	5.5 (42.8) [72]	19.7 (31.3) [82]		
	サイクル 3	19 (38.8) [35]	39.7 (30.1) [38]	3.1 (34.5) [35]	1.9 (32.6) [36]
3 mg/kg	サイクル 1	16.6 (34.4) [46]	58.6 (28.3) [50]		
	サイクル 3	57 (35.9) [21]	121.5 (20.7) [23]	3.2 (25.3) [20]	2.2 (49.4) [23]
10 mg/kg	サイクル 1	56.5 (30.6) [116]	179.6 (26.3) [120]		
	サイクル 3	188.8 (36.9) [44]	331.4 (33.6) [43]	3.2 (34.6) [44]	1.8 (39.4) [42]

[a)] ONO-4538 を 2 週間の間隔で 4 回投与後に 2 週間の観察を行う計 8 週間を 1 サイクルとした.
幾何平均値（CV%）
[ ]内の数値は被験者数を示した.
サイクル 1 のトラフ濃度については，15 日目の結果を示した．Ceoi 及びサイクル 3 のトラフ濃度については，1 日目の結果を示した.

図 2.7.6.3-6　ONO-4538 のトラフ濃度（個々の被験者の値及び幾何平均値）（CA209003 試験）



Source: Supplemental Figure S.8.2.1., Appendix 8.2.6

2.7.6.3.5.2　　用量比例性

用量に対する Cmax 又は AUCtau の線形回帰モデルの傾きの点推定値はおよそ 1.0 であり，その 90%信頼区間は 1.0 を含む結果であったことから，0.1～10 mg/kg の用量範囲において，Cmax 及び AUCtau は用量に比例して増加することが確認された．初回投与後及び反復投与後の ONO-4538 の薬物動態は線形であることから，標的介在性の薬物動態（target-mediated disposition）は ONO-4538 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析の結果を表 2.7.6.3-23 及び表 2.7.6.3-24 に示した．

表 2.7.6.3-23　サイクル 1 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）

Parameter	Unit	Estimate Slope	90% CI of the Slope
Cmax	μg/mL	0.984	(0.950,1.019)
AUC(TAU)	μg•h/mL	1.011	(0.974,1.049)

Source: Supplemental Tables S.8.2.4A and S.8.2.5A

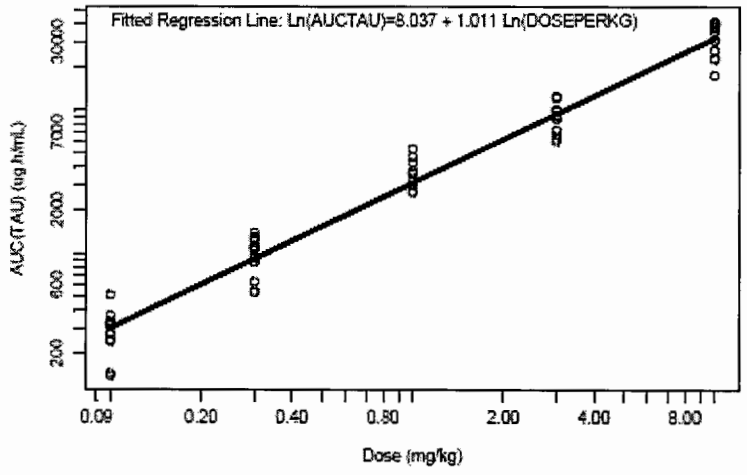
表 2.7.6.3-24　サイクル 3 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）

Parameter	Unit	Estimate Slope	90% CI of the Slope
Cmax	μg/mL	1.034	(0.962,1.106)
AUC(TAU)	μg•h/mL	0.975	(0.917,1.033)

Source: Supplemental Tables S.8.2.4B, S.8.2.5B

サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた，用量の自然対数値と薬物動態パラメータの自然対数値の関係について回帰分析を実施した．サイクル 1 及びサイクル 3 における AUCtau の評価結果を図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8 に示した．

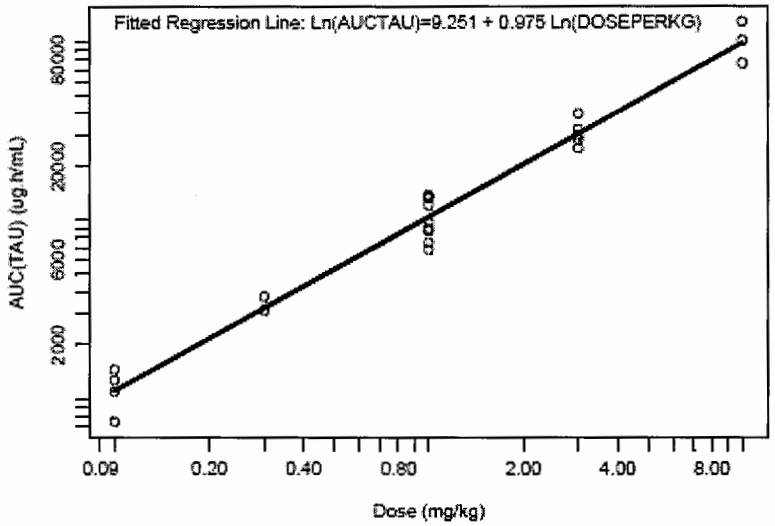
図 2.7.6.3-7　サイクル 1 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）



Program source: /wwbdm/clin/proj/ca/209/003/val/cpp/2013csr/rg-pk-dosprcylauctau-v01.sas
Run date: 15-JUL-2013 16:07

0.1 mg/kg：N=13，0.3 mg/kg：N=15，1 mg/kg：N=10，3 mg/kg：N=13，10 mg/kg：N=12
回帰曲線はパワーモデルにより推定した．

図 2.7.6.3-8　サイクル 3 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）



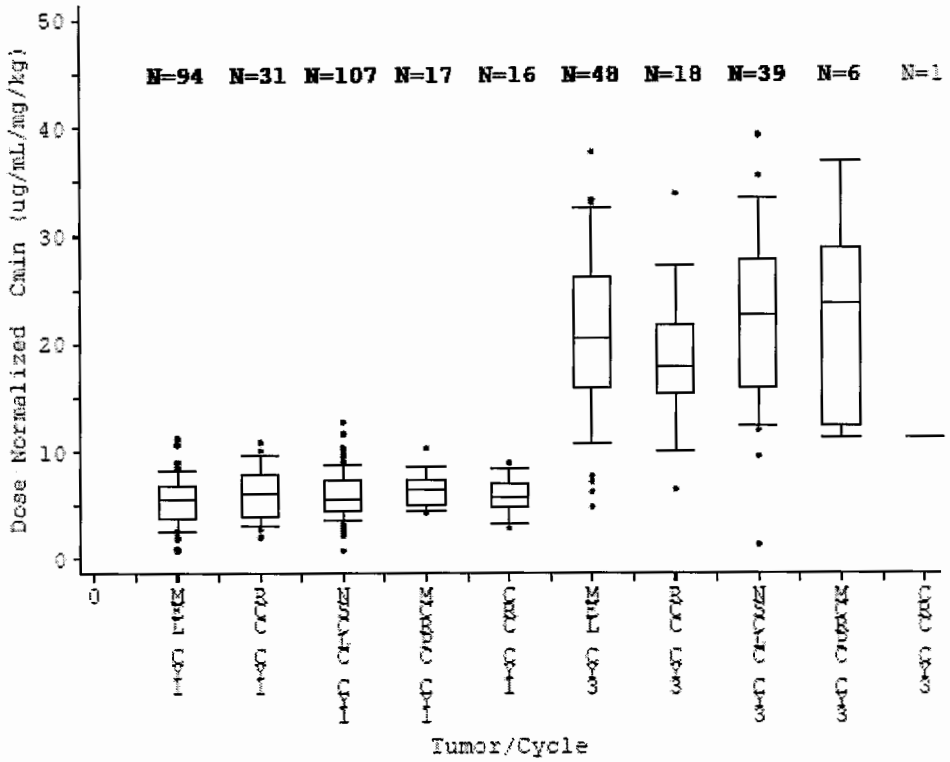
Program source: /wwbdm/clin/proj/ca/209/003/val/cpp/2013csr/rg-pk-dosprcy3auctau-v01.sas
Run date: 15-JUL-2013 16:07

0.1 mg/kg：N=4，0.3 mg/kg：N=2，1 mg/kg：N=9，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=3
回帰曲線はパワーモデルにより推定した.

2.7.6.3.5.3　　がん腫の影響

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの ONO-4538 の薬物動態が線形であることを確認した後，サイクル 1 及びサイクル 3 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに図示し（図 2.7.6.3-9），ONO-4538 の薬物動態に対するがん腫の影響を評価した．サイクル 1 及びサイクル 3 の，用量で補正したトラフ濃度の範囲（25%点～75%点）はがん腫間で同様であり，ONO-4538 の薬物動態はがん腫の影響を受けないと考えられた.

図 2.7.6.3-9　サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた ONO-4538 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに示した箱ひげ図（CA209003 試験）



Tumor Types - MEL: Melignant melanoma, NSCLC: Non-small cell lung cancer, RCC: Renal cell carcinoma, MCPRC: Metastatic castration-resistant prostate cancer, CRC: Colorectal adenocarcinoma.
The bold line represents the median, the ends of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, and the whiskers represent the 10th and 90th percentile. Cmin results are based on Day 15 samples for Cycle 1 and on Day 1 samples for Cycle 3.

2.7.6.3.5.4　　薬物動態の結論

ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき，サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後における Cmax 及び AUCtau は用量に比例して増加した．

ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの AUCtau，Cmax 及びトラフ濃度の累積係数は，それぞれ 2.9～3.3, 2.0～2.4 及び 3.1～4.8 であり，用量に依らず同様であった．

サイクル 1 及びサイクル 3 の初回投与後の，用量で補正したトラフ濃度の範囲はがん腫間で同様であった．CL の平均値は 0.089～0.105 mL/h/kg，effective T1/2 の平均値は 555～661 時間（23.1～27.5 日）であり，用量に依らず同様であった．

2.7.6.3.6 結論

1） 有効性の結論

- 奏効例が，前治療歴のある非小細胞肺がん（17%），悪性黒色腫（31%）及び腎細胞がん（29%）の被験者で認められた．
- 非小細胞肺がんでは，奏効例が非扁平上皮がん 13 名（17.6%）及び扁平上皮がん 9 名（16.7%）に認められた．
- 奏効期間の中央値は，非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がんでそれぞれ 74，104 及び 56 週間であり，持続的であった．
- 悪性黒色腫又は腎細胞がんの被験者において，本剤の用量反応性は認められなかった．
- 非小細胞肺がんの被験者において，本剤の 3 mg/kg を超える用量では 1 mg/kg と比較して奏効率が高かった．
- 24 週及び 48 週時点の OS 及び PFSR は，一部の被験者に持続的な効果をもたらすことを示した．

2） 安全性の結論

- 全体として，本剤単剤療法の安全性プロファイルは管理可能であり，本剤の他の完了した臨床試験又は現在進行中の臨床試験で認められているプロファイルと同様であった．
- 10 mg/kg までの用量では MTD には到達しなかった．
- 本剤の用量又はがん腫は，因果関係，副作用，重篤な副作用又は投与中止の原因となった有害事象のいずれとも明らかな関連性は認められなかった．
- 多くの有害事象は Grade 1 又は 2 であった．最も発現頻度が高かった高 Grade の有害事象は呼吸困難及び疲労であった．
- 最も発現頻度が高かった留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚毒性，胃腸毒性及び肝毒性であった．
- 発現頻度が低く，予測困難な，本剤の投与に関連する副作用として，肺関連（6%）及び腎関連（9.5%）の有害事象が認められた．これらの有害事象は免疫抑制剤により管理可能であり，可逆的であった．
- データカットオフ時点で肺毒性による死亡例が 3 名（1%）認められた．

3） 薬物動態の結論

- ONO-4538 を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの薬物動態は線形であり，がん腫に依らず同様と考えられた．
- 治療期に抗薬物抗体陽性となった被験者はわずかであった．

2.7.6.4 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies [CA209003（MDX1106-03）] —Addendum 1 to Final Clinical Study Report（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

本試験の試験方法の概要は表 2.7.6.3-1 に示した．以下の表 2.7.6.4-1 には本補遺にかかわる試験方法の概要を示す．

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（CA209003 試験，Addendum 1）

項目	内容
治験期間	治験開始日：2008 年 10 月 30 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主要評価項目の評価のための最終被験者の最終来院日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（生存期間の追跡調査のデータカットオフ日）
目的	本補遺の目的は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ日における全生存期間（OS）を示すことである．
治験方法	本試験の治療期（96 週又は 48 回投与以内）及び後観察期（48 週以内）を完了又は中止したすべての被験者の生存を約 3 カ月ごとに死亡に至るまで確認することとした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：290 名 全生存期間解析時の解析対象集団： 非小細胞肺がん（NSCLC）：129 名 悪性黒色腫（Melanoma）：107 名 腎細胞がん（RCC）：34 名
対象	全生存期間の追跡調査は，本試験の治療期（96 週又は 48 回投与以内）及び後観察期（48 週以内）を完了又は中止した非小細胞肺がん（NSCLC），悪性黒色腫（Melanoma），及び腎細胞がん（RCC）の患者を対象とした．

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 患者の内訳

2.7.6.3.2 1）患者の内訳に記載した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.3.2 2）人口統計学的及び他の基準値の特性に記載した．

3） 治験薬の投与状況

2.7.6.3.2 3）治験薬の投与状況に記載した．

2.7.6.4.3 有効性の評価

非小細胞肺がん，悪性黒色腫及び腎細胞がん患者のがん腫別の有効性の要約を表 2.7.6.4-2 に示した．

表 2.7.6.4-2 がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験，Addendum 1）

	NSCLC			Melanoma	RCC
Efficacy parameter	**SQ NSCLC n = 54**	**NSQ NSCLC n = 74**	**All NSCLC n = 129[a]**	**N = 107**	**N = 34**
OS Rate, % (95% CI)					
At 1 year	40 (27, 54)	43 (32, 54)	42 (34, 51)	63 (53, 71)	71 (52, 83)
N at risk	19	28	48	63	24
At 2 years	24 (13, 37)	23 (13, 34)	24 (16, 32)	48 (38, 57)	48 (30, 64)
N at risk	9	10	20	44	14
At 3 years	NA[b]	NA[b]	NA[b]	41 (31, 51)	44 (26, 60)
N at risk	2	1	3	22	8
Median OS, months	9.2	10.1	9.9	17.3	22.4
(95% CI)	(7.3, 12.5)	(5.7, 13.7)	(7.9, 12.5)	(12.5, 36.7)	(12.5, NR)
PFS Rate, % (95%					
At 48 weeks	27 (15,41)	18 (10,29)	22 (15,30)	38 (28,47)	35 (20,51)
N at risk	10	11	21	33	11
At 96 weeks	13 (5, 26)[c]	6 (2, 14)[c]	9 (4, 15)[c]	29 (20, 39)	12 (3, 26)[c]
N at risk	4	3	7	15	3
Median PFS, months	3.81	1.91	2.27	3.65	7.26
(95% CI)	(1.8,7.2)	(1.8,3.6)	(1.8,3.7)	(1.9, 9.3)	(3.6,10.9)
No. of responders	9	13	22	34	10
Median DOR, months	NR	14.2	17.0	22.9	12.9
(95% CI)	(3.7, -)	(4.2, -)	(8.7, -)	(17.0, -)	(8.4, -)
Min, max	3.7, 30.8+	1.4+, 22.7+	1.4+, 30.8+	3.9+, 26.9+	8.4, 29.1+

[a] Includes one subject with unknown histology.
[b] The 3-year OS rate for NSCLC subjects is not reported due to the small number of subjects followed for at least 3 years.
[c] The interpretability of the PFS rate for NSCLC and RCC subjects at 96 weeks is limited due to the small number at risk.
Abbreviations: CI: confidence interval, DOR: duration of response, NA: not available, NR: not reached; NSCLC: non-small cell lung cancer, NSQ: non-squamous; OS: overall survival, PFS: progression-free survival, RCC: renal cell carcinoma, SQ: squamous

以下には非小細胞肺がんの有効性の結果を示した．なお，他のがん腫の結果は［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験 Addendum 1）］に示した．

1）　非小細胞肺がんの有効性の結果

本剤 1～10 mg/kg を投与された全非小細胞肺がん患者の 1 年生存率及び 2 年生存率はそれぞれ 42%及び 24%であった．本結果は 2.7.6.3.3　1）（4）　b）全生存期間に記載した結果と概ね一致していた．

（1）　奏効率及び奏効期間

非小細胞肺がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間は表 2.7.6.3-8 に示した．

全非小細胞肺がん患者及び組織型別の奏効期間を表 2.7.6.4-3 に示した．全非小細胞肺がん患者（129 名）において，22 名（17.1%）の奏効例が認められ，奏効期間の中央値［95%信頼区間］は 17.0 カ月［8.7，－］であった．本解析時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，22 名のレスポンダーのうち 10 名（45%）の奏効期間の評価が継続中であった．10 名中 1 名は治験治療を継続中であり，9 名は治療を中止している．治療を中止した 9 名のうち 8 名は，少なくとも 7.2 週間から 44 週間奏効を維持し，6 名は少なくとも 16.6 週間以上奏効を維持していた．

表 2.7.6.4-3　奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）

Tumor Type	Treatment	N	Number of Responders n1(%)	Ongoing Responders n2(%,n2/n1)	Median Duration (Months)(95% CI)	Range Min, Max
NSCLC	TRT A	0				
	TRT B	0				
	TRT C	33	1(3.0)	0	14.7(.,.)	14.7, 14.7
	TRT D	37	9(24.3)	4(44)	17.0(5.6,.)	3.7+, 30.8+
	TRT E	59	12(20.3)	6(50)	19.1(3.7,.)	1.4+, 30.5+
	Total	129	22(17.1)	10(45)	17.0(8.7,.)	1.4+, 30.8+

Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based on [redacted]20[redacted] data base lock.
Treatment: TRT A = 0.1 mg/kg BMS-936558, TRT B = 0.3 mg/kg BMS-936558, TRT C = 1 mg/kg BMS-936558,
TRT D = 3 mg/kg BMS-936558, TRT E = 10 mg/kg BMS-936558.
Tumor types: NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinoma. RCC: Renal Cell Carcinoma.

表 2.7.6.4-3 奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）（続き 1）

Tumor Type	Treatment	N	Number of Responders n1(%)	Ongoing Responders n2(%,n2/n1)	Median Duration (Months)(95% CI)	Range Min, Max
NSCLC-NS	TRT A	0				
	TRT B	0				
	TRT C	18	1(5.6)	0	14.7(.,.)	14.7, 14.7
	TRT D	19	5(26.3)	0	13.6(5.6,17.0)	5.6, 17.0
	TRT E	37	7(18.9)	4(57)	NR (3.7,.)	1.4+, 22.7+
	Total	74	13(17.6)	4(31)	14.2(4.2,.)	1.4+, 22.7+

Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based on [redacted]20[redacted] data base lock.
Treatment: TRT A = 0.1 mg/kg BMS-936558, TRT B = 0.3 mg/kg BMS-936558, TRT C = 1 mg/kg BMS-936558,
TRT D = 3 mg/kg BMS-936558, TRT E = 10 mg/kg BMS-936558.
Tumor types: NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinoma. RCC: Renal Cell Carcinoma.

表 2.7.6.4-3 奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）（続き 2）

Tumor Type	Treatment	N	Number of Responders n1(%)	Ongoing Responders n2(%,n2/n1)	Median Duration (Months) (95% CI)	Range Min, Max
NSCLC-S	TRT A	0				
	TRT B	0				
	TRT C	15	0	0		
	TRT D	18	4(22.2)	4(100)	NR (.,.)	3.7+, 30.8+
	TRT E	21	5(23.8)	2(40)	19.1(3.7,.)	3.7, 30.5+
	Total	54	9(16.7)	6(67)	NR (3.7,.)	3.7, 30.8+

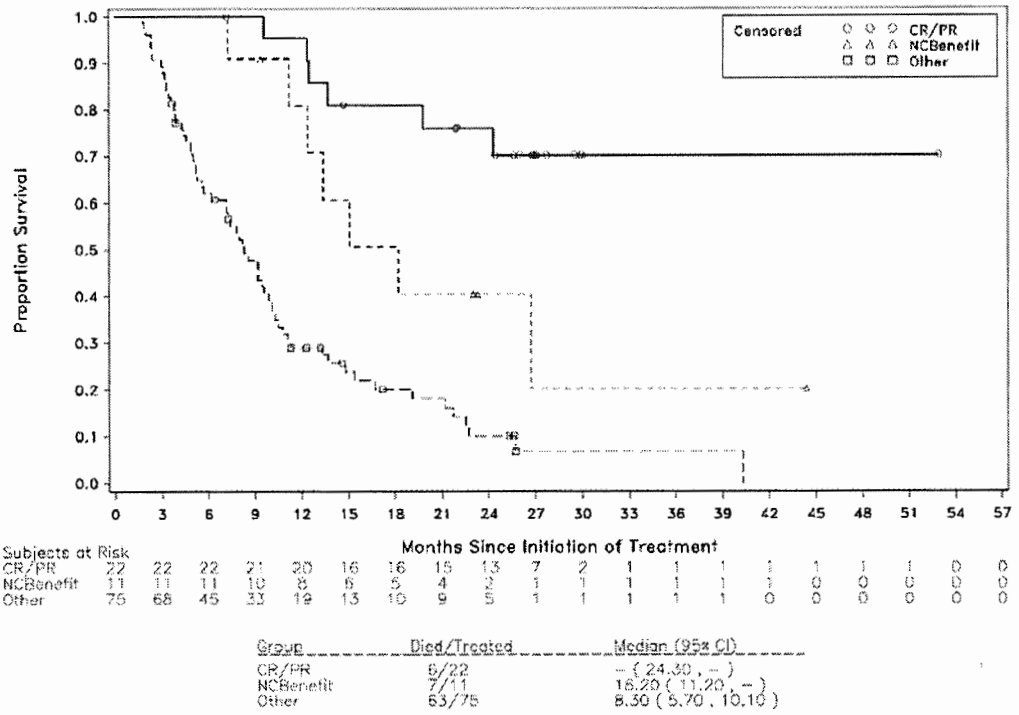
Derived from Kaplan-Meier; NR indicates Not Reached.
Response assessments are defined by RECIST 1.0.
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Responders (%) is out of the number of responders.
Ongoing response as related to most current tumor measurements based on [redacted] 20[redacted] data base lock.
Treatment: TRT A = 0.1 mg/kg BMS-936558, TRT B = 0.3 mg/kg BMS-936558, TRT C = 1 mg/kg BMS-936558,
TRT D = 3 mg/kg BMS-936558, TRT E = 10 mg/kg BMS-936558.
Tumor types: NSCLC: Non-Small Cell Lung Carcinoma. RCC: Renal Cell Carcinoma.

（2） Non-conventional benefit

129 名の全非小細胞肺がん患者のうち，11 名（8.5%，扁平上皮がん：6 名，非扁平上皮がん：5 名）に non-conventional benefit［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］が認められた．本試験の主要評価項目の評価時点では non-conventional responders は 6 名であった［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］が，追加の 5 名も早期の PD にもかかわらず，長期（3 回以上の撮像）にわたり腫瘍量の増加は認められなかった．

RECIST 判定による奏効例と non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-1 に示した．Non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の推移は RECIST 判定による奏効例と類似し，RECIST 判定による PD 又は SD と比較して長くなることが示唆された．

図2.7.6.4-1　RECIST判定による奏効例とnon-conventional benefitが認められた被験者の全生存期間のKaplan-Meier曲線（CA209003試験，Addendum 1）



Note: Subjects (n = 21) who progressed, died, or had no tumor measurements by 8 weeks since treatment initiation were excluded from the analysis. NCBenefit: Non-Conventional Benefiters had BOR other than CR/PR, and more than 2 tumor scans with PD or a non-conventional response; Non-conventional response is defined by tumor burden reduction from baseline ≥ 30% in presence of PD or after an initial PD. CR/PR is based on RECIST 1.0. A one week window prior to the first 8 week planned tumor scan visit was applied.

(3)　他の有効性の評価項目

a)　無増悪生存期間及び無増悪生存率

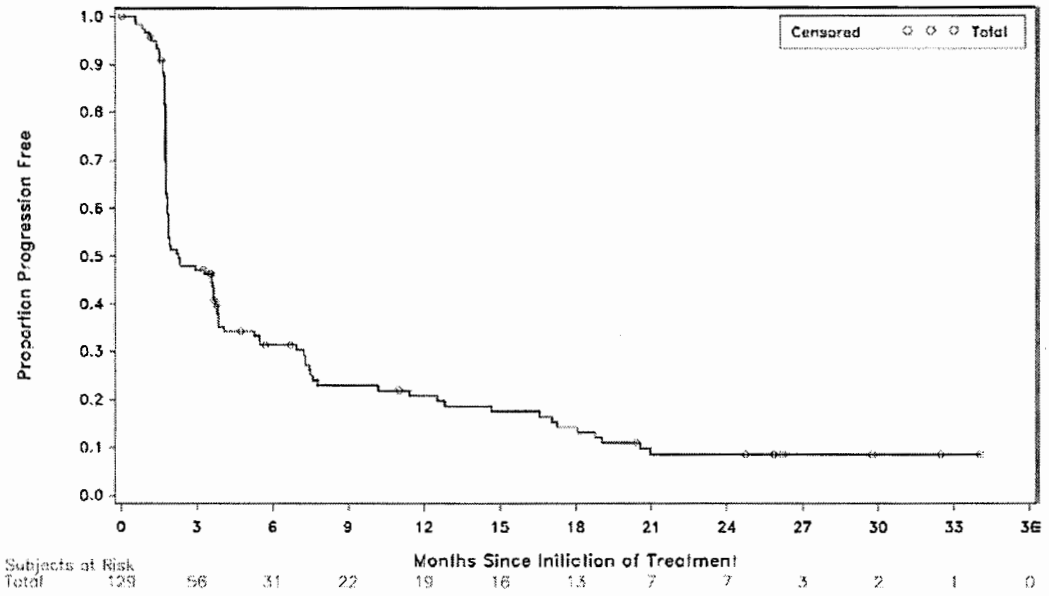
全非小細胞肺がん患者の投与量別及び組織型別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線を図2.7.6.4-2に示した．また，非小細胞肺がんの各組織型の投与量別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線を図2.7.6.12-1に示した．

全非小細胞肺がん患者の無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は2.3カ月［1.8，3.7］であった．

全非小細胞肺がん患者の無増悪生存率［95%信頼区間］は，48週時点で22%［15，30］，96週時点で9%［4，15］であった．

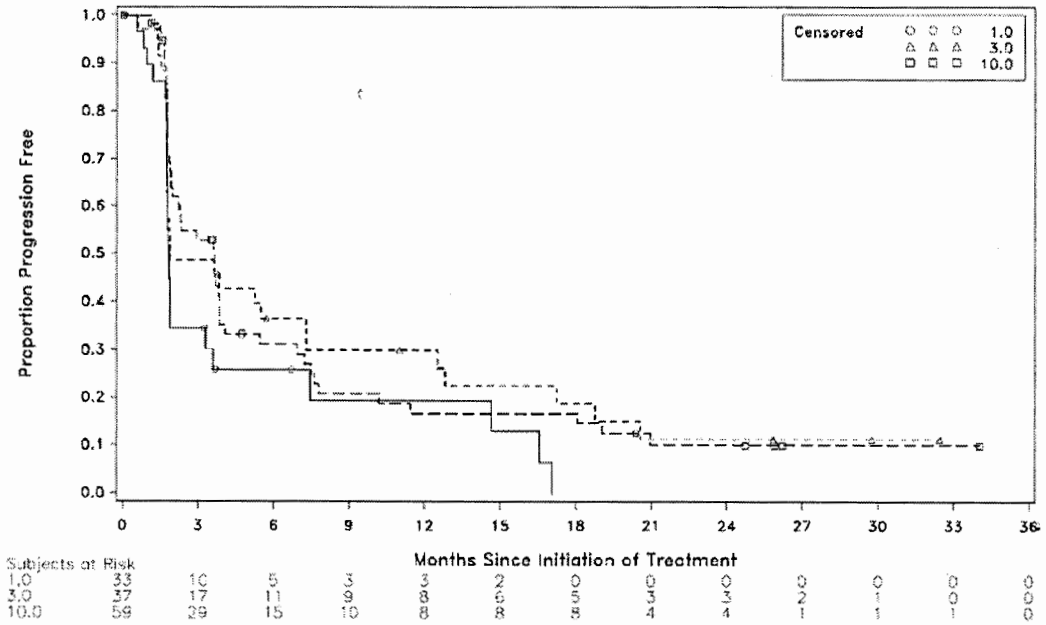
図 2.7.6.4-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）

［全非小細胞肺がん患者］



Group	Event/Dosed	Median (95% CI)
Total	101/129	2.27 (1.84 , 3.65)

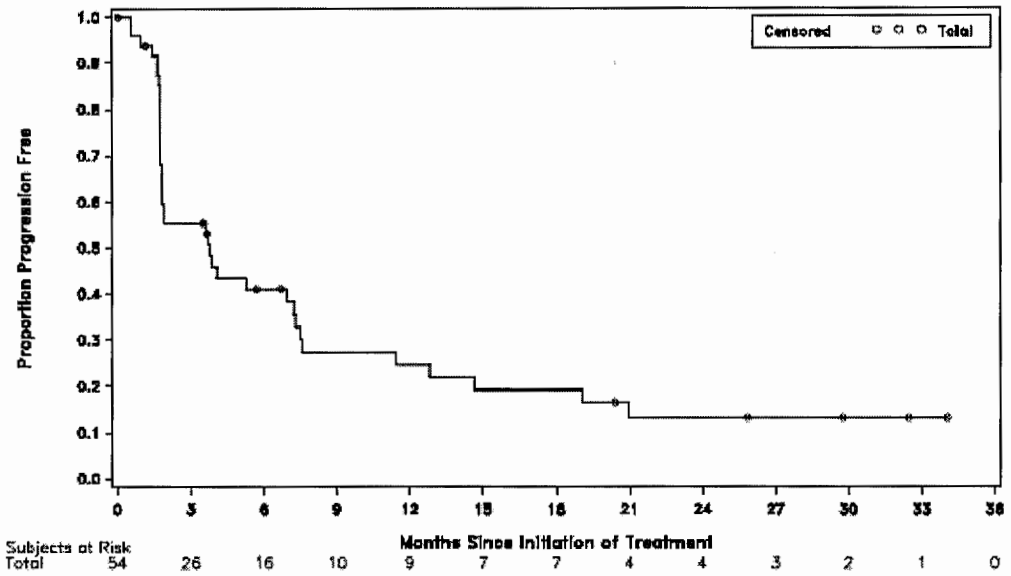
［投与量別］



Group	Event/Dosed	Median (95% CI)
1.0	25/33	1.84 (1.74 , 3.29)
3.0	29/37	1.87 (1.74 , 7.29)
10.0	47/59	3.65 (1.91 , 3.84)

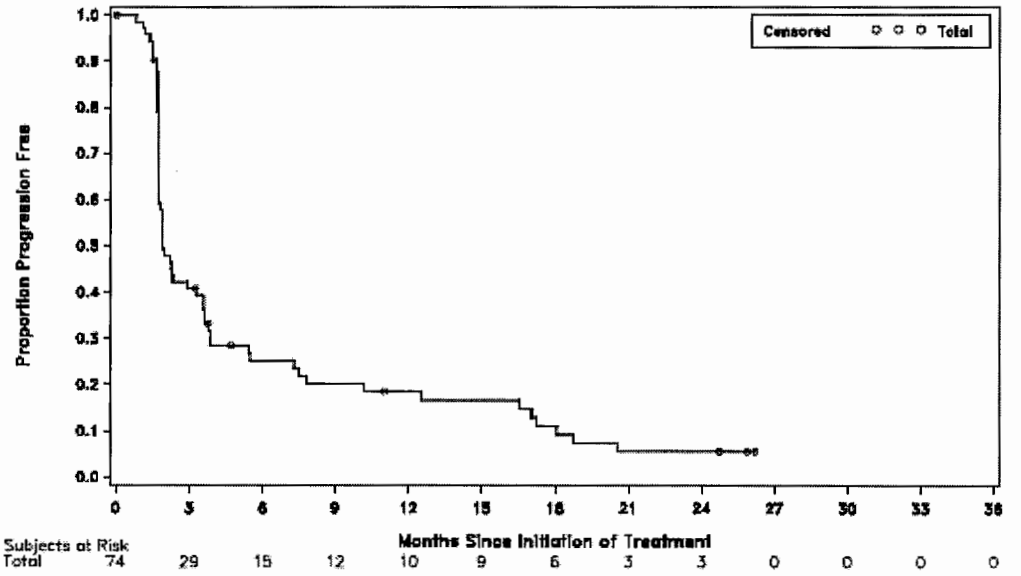
図 2.7.6.4-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）（続き）

［組織型別：扁平上皮がん］



Group	Event/Dosed	Median (95% CI)
Total	37/54	3.81 (1.84 , 7.23)

［組織型別：非扁平上皮がん］



Group	Event/Dosed	Median (95% CI)
Total	63/74	1.91 (1.77 , 3.58)

b） **全生存期間**

全非小細胞肺がん患者の全生存期間の中央値を表 2.7.6.4-4 に示し，全非小細胞肺がん患者の投与量別及び組織型別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-3 に示した．また，非小細胞肺がんの各組織型の投与量別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.12-2 に示した．全非小細胞肺がん患者の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 9.9 カ月［7.8，12.4］であった．用量群ごとの全生存期間の中央値［95%信頼区間］は 1 mg/kg 群が 9.2 カ月［5.3，11.1］，3 mg/kg 群が 14.9 カ月［7.3，-］，10 mg/kg 群が 9.2 カ月［5.2，12.4］であった．組織型別の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は，扁平上皮がんが 9.2 カ月［7.3，12.5］，非扁平上皮がんが 10.1 カ月［5.7，13.7］であった．

全非小細胞肺がん患者の 1 年生存率及び 2 年生存率は，それぞれ 42%及び 24%であった．組織型別の 2 年生存率は，扁平上皮がんが 24%，非扁平上皮がんが 23%であった．3 年生存率は 3 年以上追跡できた被験者が少ない（3 名）ため，算出していない．

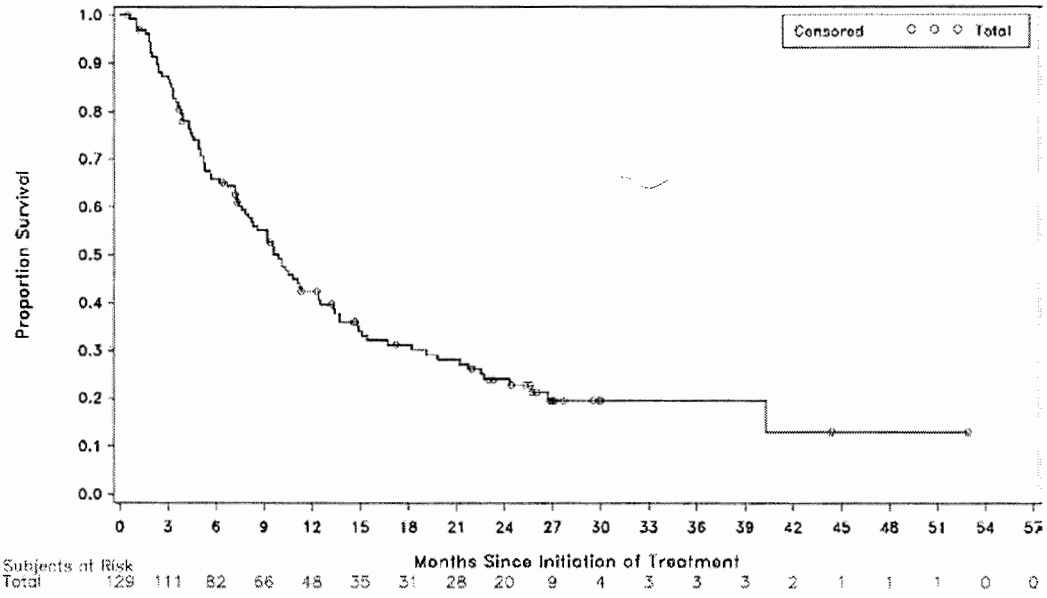
表 2.7.6.4-4　全生存期間（CA209003 試験，Addendum 1）

Treatment Group	Total N	Number Failed(%)	Median (Month)	95% CI (LCL, UCL)
1 mg/kg	33	26(79)	9.2	(5.3,11.1)
3 mg/kg	37	20(54)	14.9	(7.3,-)
10 mg/kg	59	48(81)	9.2	(5.2,12.4)
All	129	94(73)	9.9	(7.8,12.4)

Point estimates are derived from the Kaplan-Meier method with 95% CIs derived from Greenwood's formula. Survival is based on [redacted]20[redacted] data base lock.

図 2.7.6.4-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）

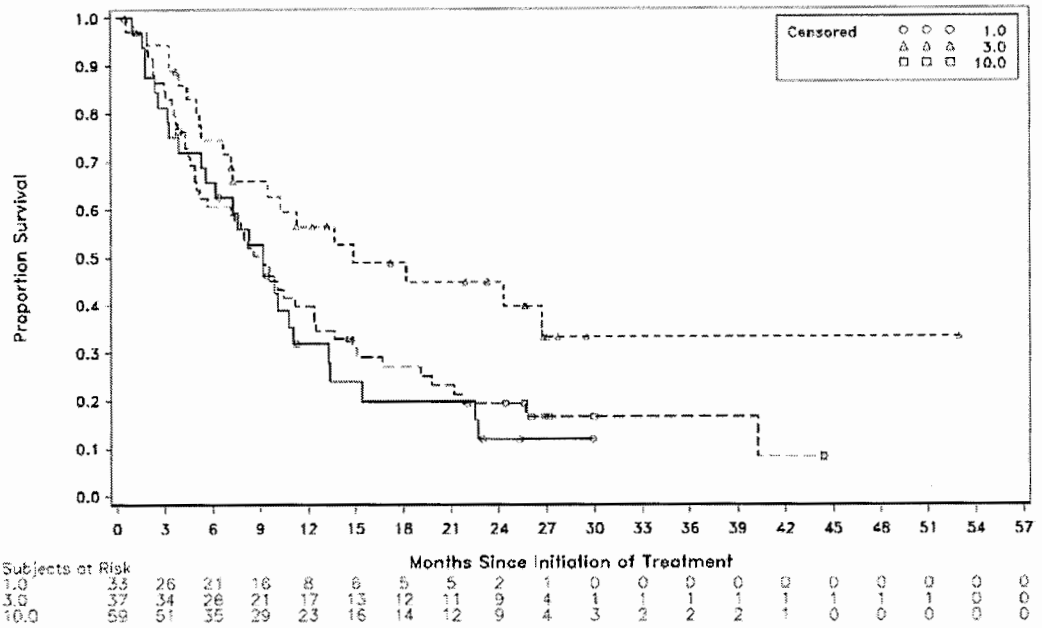
[全非小細胞肺がん患者]



Group	Died/Treated	Median (95% CI)
Total	94/129	9.90 (7.80 , 12.40)

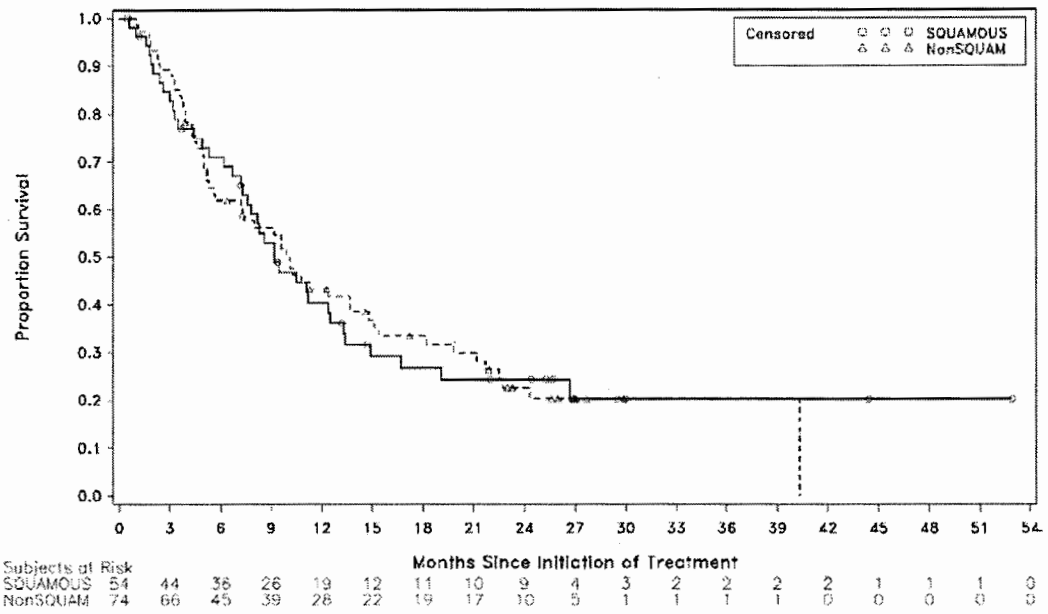
図 2.7.6.4-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）（続き）

［投与量別］



Group	Died/Treated	Median (95% CI)
1.0	25/33	9.20 (5.30 , 11.10)
3.0	20/37	14.90 (7.30 , –)
10.0	48/59	9.20 (5.20 , 12.40)

［組織型別］



Group	Died/Treated	Median (95% CI)
SQUAMOUS	38/54	9.20 (7.30 , 12.50)
NonSQUAM	55/74	10.10 (5.70 , 13.70)

2.7.6.4.4 安全性の評価

本試験における安全性の結果は 2.7.6.3.4 安全性の評価に示した.

本補遺作成のためのデータベースロックの時点では安全性結果の更新は予定されていなかったが，既提出の［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に含まれていない，治験薬との因果関係が否定できない 2 件の肺臓炎が確認された．この 2 件の事象は既提出の総括報告書のデータベースロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）前に発現していたが，治験依頼者（Bristol Myers Squibb 社）に報告されていなかった．また，この 2 件の事象は，いずれも当初は治験薬との因果関係は否定されていたが，20[redacted] 年[redacted] 月に治験担当医師により，治験薬との因果関係が関連ありに変更された．この他に報告漏れの臨床的に重要な重篤な有害事象がないか確認するため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロックよりも前に発現していたすべての重篤な有害事象について調査したが，この他に既提出の総括報告書で報告していない重篤な有害事象はなかった.

新たに報告された治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎を発現した 2 名の被験者について，以下に記載した.

1. 被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止の措置がとられた重篤な有害事象として，肺臓炎（Grade 4，治験薬との関連なし，発現期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）が報告された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に重篤な有害事象として，低酸素症（Grade 2），肺浸潤（Grade 2）及び肺臓炎（Grade 2，Grade 4 から改善）が報告された．すべての事象の発現日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，治験薬との因果関係は否定された.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に既報告の肺浸潤及び肺臓炎が治験薬と因果関係ありに変更された．この 2 件の事象に対して治験薬投与中止の措置がとられた．有害事象の発現期間は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日であった.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の報告では肺浸潤（Grade 2）及び低酸素症（Grade 2）が削除され，肺臓炎の回復日が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に，とられた措置が中断に変更された.

2. 被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に重篤な有害事象として，肺臓炎（Grade 2，治験薬との関連なし，発現期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）が報告された．措置はとられず，回復したが後遺症を伴った.

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬との因果関係が関連ありに変更された.

2.7.6.4.5 結論

1） 有効性の結論

- 奏効例は全非小細胞肺がんの 22/129 名（17.1%）に認められ，組織型別では非扁平上皮がんの 13/74 名（17.6%）及び扁平上皮がんの 9/54 名（16.7%）であった（表 2.7.6.3-7）．全非小細胞肺がん患者における奏効期間の中央値は 17.0 カ月であった．
- Non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の推移は RECIST 判定による奏効例と類似し，RECIST 判定による PD 又は SD と比較して長くなることが示唆された．
- 全非小細胞肺がん患者の無増悪生存期間の中央値は 2.3 カ月であった．
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存率は，全非小細胞肺がん患者の 1 年生存率及び 2 年生存率は，それぞれ 42%，24%であった．組織型別の 2 年生存率は，扁平上皮がんが 24%，非扁平上皮がんが 23%であった．
- 全非小細胞肺がん患者の全生存期間の中央値は 9.9 カ月であった．組織型別の全生存期間の中央値は，扁平上皮がんが 9.2 カ月，非扁平上皮がんが 10.1 カ月であった．

2） 安全性の結論

- 既提出の［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）］に含まれていない，新たに報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として，肺臓炎が 2 件報告された．

2.7.6.5 An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558 (Nivolumab) versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC）（CA209017 試験）（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CA209017 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS-936558（Nivolumab）versus Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer（NSCLC） （治験実施計画書番号：CA209017）
治験実施医療機関	21 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，チリ，チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ペルー，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スペイン，英国及び米国）／計 95 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2012 年 10 月 16 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（本報告書作成のための最終被験者の最終来院日） 臨床データベースロック時点：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： ・プラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す扁平上皮非小細胞肺がん（SQ-NSCLC）患者を対象に，ONO-4538 群の全生存期間（OS）をドセタキセル群と比較検討する． 副次的目的： ・ONO-4538 群の奏効率（ORR）をドセタキセル群と比較検討する． ・ONO-4538 群の無増悪生存期間（PFS）をドセタキセル群と比較検討する． ・PD-L1 の発現状況が OS，ORR，PFS の効果予測バイオマーカーであるかを検討する． ・ONO-4538 群及びドセタキセル群について，Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）での疾患関連症状が 12 週までに改善を示した被験者割合を評価する． 探索的目的： ・ONO-4538 群の安全性及び忍容性をドセタキセル群と比較して評価する． ・ONO-4538 の薬物動態を評価し，特定の安全性及び有効性評価項目に関する曝露量と反応性（曝露量と安全性，曝露量と有効性）の関係を評価する． ・ONO-4538 の免疫原性を評価する． ・EQ-5D Index/VAS を用いて，被験者の全般的健康状態を評価する．
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，実薬対照，比較試験
治験方法	本治験はプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法に抵抗性を示す進行又は転移性 SQ-NSCLC 患者を対象に，ONO-4538 をドセタキセルを対照に評価した，多施設共同非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験である．前治療（パクリタキセルを含む 2 剤併用 vs.他剤を含む 2 剤併用）及び地域（米国／カナダ vs. 欧州 vs.その他）にて層別し，1：1 の比率で ONO-4538 群とドセタキセル群に無作為化した． 治験薬の投与は無作為化から 3 営業日以内に開始した．ONO-4538 は，3 mg/kg の用量を 60 分以上かけて 2 週間間隔で静脈内投与し，2 週間の投与期間を 1 サイクルとした．ドセタキセルは 75 mg/m^2 の用量を 60 分かけて 3 週間間隔で静脈内投与し，3 週間の投与期間を 1 サイクルとした．ONO-4538 群では投与量の増量及び減量は禁止した．ドセタキセル群では増量は禁止したが，添付文書に記載された毒性に対する減量を行った．両群において，投与の延期は 6 週間まで許容した． 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成した．治験薬投

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209017 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	与は病勢進行（又は進行後も ONO-4538 を投与した場合は投与中止時），毒性又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで継続した． 抗腫瘍効果の画像判定は，9 週目（±5 日），その後 6 週ごとに病勢進行（又は進行後も ONO-4538 を投与した場合は投与中止時）又は治験実施計画書に規定した理由による投与中止まで実施した． 本治験では独立データモニタリング委員会（DMC）を設置し，安全性及び有効性を評価した．
被験者数 （計画時及び解析時）	被験者数（計画時及び解析時） 計画時：272 名（無作為化する被験者数） 解析時：272 名 安全性解析対象集団：260 名 有効性解析対象集団：272 名
対象	SQ-NSCLC
選択基準	18 歳以上で，文書同意が得られ，かつ以下の選択基準を満たす被験者を組入れた． 1) SQ-NSCLC（ⅢB／Ⅳ期）であることが組織診又は細胞診で確認され，集学的治療後（放射線療法，外科切除，又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法）に再発又は進行が確認された患者 2) 進行又は転移に対するプラチナ製剤を含む 2 剤併用による全身化学療法の治療中又は治療後に，病勢進行又は再発がみられた患者 ・プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法後の維持療法は別の治療レジメンとは考えない． ・プラチナ製剤を含むアジュバント，ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法を受けた患者で，治療完了後 6 カ月以内に再発（局所又は転移）した患者は組入れ可能 ・プラチナ製剤を含むアジュバント，ネオアジュバント療法又は局所進行病変に対する根治的化学放射線療法の 6 カ月超後に再発があり，その再発病変に対して行ったプラチナ製剤を含む 2 剤併用による化学療法の治療中，治療後に進行した患者は組入れ可能 3) 無作為化前 28 日以内の腫瘍の画像評価で，CT 又は MRI により RECIST v1.1 基準での測定可能病変がある患者 ・標的病変が以前に放射線療法を行った部位にあっても，病勢進行が記録（画像）されている場合は組入れ可能 4) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 の患者 5) ホルマリン固定，パラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は腫瘍の非染色サンプル（治験前又は治験時）がバイオマーカーの評価に利用可能な患者．腫瘍検体は無作為化前に中央測定機関に提出しなければならない．摘出，切除又はコア針生検を用いることとし，穿刺吸引は不可とした．
除外基準	以下の項目のいずれかに該当する被験者は除外した． 1) 未治療の中枢神経系への転移を有する患者（中枢神経系転移が治療され，かつ組入れ 2 週間前には神経学的に以前の状態にもどっている．但し，後遺症又は中枢神経系への治療に関連した症状は除く．更に，副腎皮質ステロイドが中止されているかプレドニゾン 1 日量が安定又は 10 mg 以下に減量されている患者は組入れ可とした）． 2) がん性髄膜炎を有する患者 3) 活動性の自己免疫疾患を有する又は疑われる患者．ただし，1 型糖尿病，ホルモン補充のみが必要な甲状腺機能低下症，全身療法を必要としない皮膚疾患（例えば尋常性白斑，乾癬又は脱毛）又は外部要因なしには再発しない状態の患者は組入れ可能とした． 4) 無作為化後 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日超）又は他の免疫抑制剤による全身療法が必要な状態の患者．ただし，全身吸収が少ない投与方法の副腎皮質ステロイド及びプレドニゾン換算で 1 日量 10 mg/日超の副腎皮質ステロイド補充療法は，活動性の自己免疫疾患がない場合には許容した．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209017 試験）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	5) 抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体，抗 CTLA-4 抗体（T 細胞共刺激やチェックポイント経路を特異的に標的にしたイピリムマブ若しくは他の抗体又は薬剤を含む）による治療歴を有する患者 6) 1 次治療としてイピリムマブの CA184104 試験にて前治療を行った患者 7) ドセタキセルの前治療を行った患者 8) 症候性，若しくは薬剤性の肺毒性の発見又は管理の妨げとなるような間質性肺疾患を有する患者 9) 前治療の抗悪性腫瘍剤による脱毛及び疲労以外の毒性が Grade 1（NCI-CTCAE ver.4）又は投与前のベースラインの状態に回復していない患者 10) 治験薬初回投与 14 日以内に，他の治験薬の投与が行われた患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 3 mg/kg の用量を 2 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は全量を 60 分間かけて静脈内投与し，用量（3 mg/kg）の増減は禁止した．なお，有害事象の重症度，臨床検査異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を延期することは可能とした． ロット番号：2A73820，2E71978，2H62312，2M63580，3C83433, 2M50921
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	ドセタキセル ドセタキセルは治療期の各 3 週のサイクルの 1 日目に 75 mg/kg を 60 分間かけて静脈内投与した．ドセタキセルに関連する毒性の発現（発熱性好中球減少症，好中球数が 7 日を超えて 500 /mm^3 未満，重度又は反復性の皮膚疾患，Grade 3-4 の非血液毒性など）により減量した．有害事象の重症度，臨床検査異常又は合併症の程度により治験薬投与を延期することは許容した． ロット番号：3F116B，3F881A，D1A605，D1C041，D2A067，D2A730
治療期間	治験薬投与は病勢進行（又はニボルマブを進行後も投与した場合は投与中止時）まで，毒性による投与中止又は治験実施計画書に規定した他の理由による投与中止まで継続した．
治療及び併用療法	治験期間中は下記の薬剤の併用は禁止した（治験薬との因果関係のある有害事象の治療を除く）． 1) 免疫抑制剤，免疫抑制作用のある用量での副腎皮質ステロイドの全身投与（活動性の自己免疫疾患のない場合のプレドニゾン換算で 1 日量 10 mg 超の副腎ステロイドの補充療法，又は予防［例えば，造影剤によるアレルギー］又は非自己免疫疾患［例えば，接触アレルゲンによる遅発性過敏反応］のための一時的［3 週間未満］な副腎皮質ステロイドの使用を除く） 2) 抗腫瘍療法の併用（化学療法，ホルモン療法，免疫抑制療法，病巣の外科切除，緩和目的ではない放射線療法，又は NSCLC に対する治療薬又は治験薬） 3) ドセタキセル群の被験者では，CYP3A4 の強力な阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシン，アタザナビル，インジナビル，ネファゾドン，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，テリスロマイシン，ボリコナゾール） なお，疾患関連の症状に対する緩和的又は支持的な併用療法（ビスホスホネート及び抗 RANK-L 抗体を含む）は，治験薬の初回投与前に開始する場合は許容した（放射線療法による前治療は無作為化の 2 週間前までに終了していなければならない）．
評価基準	**有効性：** 主要評価項目：全生存期間（OS）は，無作為化した日から死亡日までの期間と定義した．死亡していない被験者は，生存が確認された最終時点で打切りとした． 副次的評価項目： 1) 奏効率（ORR）（実施施設の医師判定）：各投与群について，最良総合効果（BOR）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の被験者数の無作為化した被験者数に対する割合と定義した．BOR は RECIST v1.1 を用いて実施施設の医師が評価した，無作為化した日から進行が記録された日又は後治療が開

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209017 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準（続き）	始された日のうちいずれか早い日までの間での最良総合効果である． 2) 無増悪生存期間（PFS）（実施施設の医師判定）：無作為化した日から腫瘍の進行（RECIST v1.1 による）が実施施設の医師により初めて記録又は死亡（原因を問わない）までのどちらか早い方の期間と定義した． 3) 奏効期間（DOR）：奏効を最初に確定した日から腫瘍の進行（RECIST v1.1 による）が実施施設の医師により初めて記録又は死亡（原因を問わない）までのどちらか早い方の期間と定義した．腫瘍進行又は死亡に至らなかった被験者は，評価可能な最終腫瘍評価日で打切りとした．DOR は奏効（CR 又は PR）が認められた被験者のみで評価した． 4) 奏効に至るまでの期間（TTR）：無作為化した日から奏効を最初に確定した日までの期間と定義した．TTR は奏効が認められた被験者のみで評価した． 5) Health-related Quality of Life（HRQoL）：疾患関連症状（LCSS による）の改善率（12 週）（ベースラインから 10 ポイント以上減少した無作為化された被験者の割合とした）． **安全性：** 安全性の評価は，死亡，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期に至った有害事象，留意すべき有害事象，臨床検査値の評価（血液学的，血液生化学的，肝及び甲状腺機能検査）及びバイタルサイン測定により行った．有害事象は MedDRA version 17.1 を用いて読替えを行った．有害事象及び臨床検査値は NCI-CTCAE version 4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った． また，健康関連 QoL を EQ-5D/VAS にて評価した． **免疫原性：** ONO-4538 を投与した被験者から血液検体を採取し，電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いてヒト血清中のニボルマブに対する抗体（抗薬物抗体［ADA］）の存在を評価した．ADA 陽性検体は，セルベースアッセイ法を用いて中和抗体の存在についても評価した．
統計的手法	**有効性：** 有効性の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者を含めた． 主要評価項目 －OS： OS は前治療（パクリタキセル vs.その他），地域を層別因子とした層別 log-rank 検定（両側）を用いて 2 群間の比較を実施した．有意水準は中間解析の実施により調整した．ONO-4538 のドセタキセルに対するハザード比（HR）及び両側（1－α）%信頼区間（CI）（中間解析により調整）は，投与群を共変量，上記因子を層別因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．各投与群の OS 曲線は Kaplan-Meier（KM）法を用いて推定した．OS の中央値及び対応する 95% CI を算出した．6 及び 12 カ月時点の生存率を各投与群の OS 曲線の KM 推定値を用いて算出した．また，対応する 95%CI を算出した． 副次的評価項目 試験全体の第 I 種の過誤確率を 5%に保つために，主要項目の解析後に行う主要な副次的評価項目に hierarchical testing procedure を適用した．主な副次的評価項目の階層順序は，ORR，PFS の順とした． －ORR： ORR は前治療（パクリタキセル vs.その他），地域を層別因子とした両側 Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて 2 群間の比較を実施した．関連するオッズ比と 95%CI を算出した．ORR の差の推定値及び対応する 95%CI は CMH 法により算出し，上記の層別因子より調整した．各投与群の DOR は KM 法を用いて推定した（CR，PR を示した被験者）．DOR の中央値，対応する両側 95% CI 及び範囲を示した．各投与群の TTR の要約統計量を算出した（CR，PR を示した被験者）．腫瘍の反応力学を評価するため，無作為化された被験者で，TTR について KM 法を用いて解析した．時間に対する累積奏効率を KM 法により図示した．非奏効者では，奏効までの期間は各投与群における最大の奏効までの期間＋1 日で打切りとした．累積奏効率を 9 週，4，6，8 及び 12 カ月で算出した． －PFS： PFS は前治療（パクリタキセル vs.その他），地域を層別因子とした層別 log-rank

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209017 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	検定（両側）を用いて 2 群間の比較を実施した．ONO-4538 のドセタキセルに対するハザード比（HR）及び対応する 95%CI は，投与群を共変量，上記因子を層別因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．各投与群の PFS 曲線は KM 法を用いて推定した．PFS の中央値及び対応する 95%CI を算出した．6 及び 12 カ月時点の PFS 率を各投与群の PFS 曲線の KM 推定値を用いて算出した．また，対応する 95%CI を算出した． 探索的評価項目 －PD-L1 バイオマーカー： ベースライン時の PD-L1 発現状況（1%，5%及び 10%値でカットオフ）と有効性との関連性を評価した．各投与群での PD-L1 発現状況別の OS 又は PFS 曲線を KM 法により推測した．OS 又は PFS の中央値，両側 95%CI を算出した．PD-L1 発現状況別に ORR を算出し，95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて推定した． －HRQoL： LSCC 質問票での症状平均スコアのベースライン値及び各評価時点でのベースラインからの変化量を，記述統計量で投与群別に要約した．無作為化された被験者を対象に，各投与群で，12 週での LSCC の疾患関連症状の改善率及び 95%CI を Clopper-Pearson 法を用いて算出した． EQ-VAS での全般的健康状態を，各評価時点で記述統計量を用い投与群別に要約した．EQ-5D の 5 項目について問題がある被験者の割合をその程度別及び投与群別に要約した． **安全性：** 死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，すべての有害事象，留意すべき有害事象及び臨床検査値異常によって安全性プロファイルを評価した．安全性評価対象には投与されたすべての被験者を含めた． ・投与中のすべての有害事象は，初回投与日から最終投与後 30 日及び 100 日までの投与期間全体で要約した．30 日後までの解析を安全性の主解析とした． ・有害事象への対処のため免疫調節剤を投与された被験者の割合を算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調節剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値（血液検査及び血液生化学検査）は米国がんセンター有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE），version 4.0 を用いて Grade 化し，国際単位（SI）とともに米国単位（US）でも表記した．更に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン増加を要約し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した．甲状腺機能（甲状腺刺激ホルモン［TSH］，freeT3 及び freeT4）に関連する臨床検査異常の被験者数を要約した． **免疫原性：** 免疫原性の評価可能な被験者で解析した．抗薬物抗体（ADA）がベースライン若しくは ONO-4538 投与後の期間中に陽性となった被験者について，それぞれ被験者数及びその割合を要約した．
被験者数の設定根拠	被験者数は ONO-4538 及びドセタキセルに無作為化された被験者での OS を比較する目的で算定した．無作為化された 272 名の被験者で 231 名の死亡が発生する時点で OS の最終解析を計画した．OS の中間解析の実施は 196 名の死亡が発生する時点（最終解析に必要な総死亡者数の 85%）とした． ドセタキセル群の OS の分布は指数分布とし，ONO-4538 群では長期生存するが，効果発現は遅延するとした．区分的混合モデルで下記のような仮定をした．ドセタキセル群と ONO-4538 群の生存曲線は 4 カ月遅れて離れはじめる．ドセタキセル群は指数分布に従う（OS の中央値が 7 カ月）．ONO-4538 群での cure rate（長期生存）は 18%，"non-cured"被験者での OS の中央値は 7.9 カ月，無作為化された ONO-4538 群の全体の OS は 8.9 カ月とすると，ONO-4538 とドセタキセルのハザード比（HR）は，0 - 4 カ月：HR=1，6 カ月：HR=0.62，12 カ月：HR=0.51，24 カ月：HR=0.28，36 カ月：HR=0.13 となる． 無作為化から最終解析までは約 38 カ月が必要となる．中間解析は無作為化開始から約 26 カ月後となる．中間及び最終 OS 解析での全体の平均 HR は，それぞれ 0.74 及び 0.66 である．中間及び最終 OS 解析での検出力は，それぞれ 55%及び 90%である．中間及び最終解析での試験中止基準は，O'Brien&Fleming の α 消費関数を用いた死亡数に基づいている．

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した．合計 272 名（ニボルマブ群 135 名，ドセタキセル群 137 名）が無作為化され，260 名（ニボルマブ群 131 名，ドセタキセル群 129 名）に治験薬が投与された．なお，12 名［ニボルマブ群 4 名（3.0%），ドセタキセル群 8 名（5.8%）］は無作為化されたが治験薬が投与されなかった．その理由は選択除外基準に適合しない，同意撤回又は治療が開始できない有害事象のためであった．

データベースロック時点で，治験薬を投与された 260 名のうち 23 名（8.8%）が投与継続中であり，ドセタキセル群と比較してニボルマブ群での割合が高かった［ニボルマブ群 21 名（16.0%），ドセタキセル群 2 名（1.6%）］．237 名（91.2%）は治療期を終了した［ニボルマブ群 110 名（84.0%），ドセタキセル群 127 名（98.4%）］．治療期を終了した理由として最も多かったのは，両群とも病勢進行によるものであった［ニボルマブ群 88 名（67.2%），ドセタキセル群 80 名（62.0%）］．生存期間の評価における最小追跡期間は 10.6 カ月であった（本集計での最終被験者の無作為化から最終来院日）．

表 2.7.6.5-2　治療期を終了した被験者の内訳（CA209017 試験）

All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129	Total N = 260
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	21 (16.0)	2 (1.6)	23 (8.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	110 (84.0)	127 (98.4)	237 (91.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	88 (67.2)	80 (62.0)	168 (64.6)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (3.8)	13 (10.1)	18 (6.9)
DEATH	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	6 (4.6)	13 (10.1)	19 (7.3)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	3 (2.3)	5 (3.9)	8 (3.1)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	2 (1.5)	7 (5.4)	9 (3.5)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.8)	0	1 (0.4)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
OTHER	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
NOT REPORTED	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Percentages based on subjects entering period.

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.5-3 に示した．ニボルマブ群とドセタキセル群の背景因子は概ね均質であった．

全体の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：39～85 歳）で，大部分の被験者の性別は男性（76.5%）で，人種は白人（92.6%）であった．最初に診断されてから無作為化までの期間の中央値は，ニボルマブ群 0.74 年（範囲：0.1～10 年），ドセタキセル群 0.73 年（範囲：0.1～4.6 年）であった．

組入れ時の大部分の被験者（79.8%）の病期は stage Ⅳであった．無作為化時に両郡間で最も多かった腫瘍部位（標的病変及び非標的病変を含む）は，肺（ニボルマブ群 85.2%，ドセタキセル群 88.3%）であり，次に多かった腫瘍部位はリンパ節（ニボルマブ群 50.4%，ドセタキセル群 58.4%）であった．ベースライン時の ECOG Performance Status は，0 が 64 名（23.5%）（ニボルマブ群 27 名［20.0%］，ドセタキセル群 37 名［27.0%］），1 が 206 名（75.7%）（ニボルマブ群 106 名［78.5%］，ドセタキセル群 100 名［73.0%］）であった．活動性又は未治療の中枢神経系転移のある患者は除外したが，以前の状態に回復した中枢神経系転移の既往歴を有する患者は組入れた．中枢神経系転移の既往歴があった被験者は 17 名（6.3%）（ニボルマブ群 9 名［6.7%］，ドセタキセル群 8 名［5.8%］）であった．

NSCLC の治療歴について，すべての被験者がプラチナ製剤をベースとした前治療を受けており，1 名を除いて更に追加の化学療法を受けていた．直近の前治療の終了から無作為化までの期間は，3 カ月未満の被験者が 45.2%，3～6 カ月の被験者が 27.6%であった．多くの被験者が（ニボルマブ群 51.1%，ドセタキセル群 55.5%），がんに関連する手術歴を有していた．各群の約 53%（ニボルマブ群 52.6%，ドセタキセル群 53.3%）の被験者が放射線療法の前治療を受けていた．

表 2.7.6.5-3　背景因子の一様性（CA209017 試験）

All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
AGE (YEARS)			
N	135	137	272
MEAN	62.2	64.4	63.3
MEDIAN	62.0	64.0	63.0
MIN , MAX	39 , 85	42 , 84	39 , 85
STANDARD DEVIATION	8.33	8.28	8.36
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	79 (58.5)	73 (53.3)	152 (55.9)
>= 65 AND < 75	45 (33.3)	46 (33.6)	91 (33.5)
>= 75 AND < 85	10 (7.4)	18 (13.1)	28 (10.3)
>= 85	1 (0.7)	0	1 (0.4)
>= 75	11 (8.1)	18 (13.1)	29 (10.7)
>= 65	56 (41.5)	64 (46.7)	120 (44.1)
GENDER (%)			
MALE	111 (82.2)	97 (70.8)	208 (76.5)
FEMALE	24 (17.8)	40 (29.2)	64 (23.5)
RACE (%)			
WHITE	122 (90.4)	130 (94.9)	252 (92.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	6 (4.4)	2 (1.5)	8 (2.9)
ASIAN	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
NOT REPORTED	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	7 (5.2)	5 (3.6)	12 (4.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	61 (45.2)	60 (43.8)	121 (44.5)
NOT REPORTED	67 (49.6)	72 (52.6)	139 (51.1)

表 2.7.6.5-3 背景因子の一様性（CA209017 試験）（続き 1）

All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
DISEASE STAGE			
STAGE IIIB	29 (21.5)	24 (17.5)	53 (19.5)
STAGE IV	105 (77.8)	112 (81.8)	217 (79.8)
NOT REPORTED	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	135	137	272
MEDIAN (MIN - MAX)	0.74 (0.1 - 10.0)	0.73 (0.1 - 4.6)	0.74 (0.1 - 10.0)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	94 (69.6)	99 (72.3)	193 (71.0)
1- < 2 YEARS	26 (19.3)	25 (18.2)	51 (18.8)
2- < 3 YEARS	7 (5.2)	7 (5.1)	14 (5.1)
3- < 4 YEARS	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.8)
4- < 5 YEARS	0	4 (2.9)	4 (1.5)
>= 5 YEARS	5 (3.7)	0	5 (1.8)
CELL TYPE			
SQUAMOUS	133 (98.5)	137 (100.0)	270 (99.3)
OTHER	2 (1.5)	0	2 (0.7)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF LESION (A) (B) (%)			
ADRENAL GLAND	14 (10.4)	11 (8.0)	25 (9.2)
ASCITES	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BONE	22 (16.3)	15 (10.9)	37 (13.6)
BONE MARROW	1 (0.7)	0	1 (0.4)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CENTRAL NERVOUS SYSTEM	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
EFFUSION	20 (14.8)	17 (12.4)	37 (13.6)
ESOPHAGUS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
KIDNEY	8 (5.9)	7 (5.1)	15 (5.5)
LIVER	27 (20.0)	34 (24.8)	61 (22.4)
LUNG	115 (85.2)	121 (88.3)	236 (86.8)
LYMPH NODE	68 (50.4)	80 (58.4)	148 (54.4)
MEDIASTINUM	14 (10.4)	19 (13.9)	33 (12.1)
OTHER	21 (15.6)	18 (13.1)	39 (14.3)
PANCREAS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PELVIS	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)

表 2.7.6.5-3 背景因子の一様性（CA209017 試験）（続き 2）
All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
PERICARDIUM	3 (2.2)	5 (3.6)	8 (2.9)
PERITONEUM	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PLEURA	16 (11.9)	11 (8.0)	27 (9.9)
SKIN/SOFT TISSUE	10 (7.4)	5 (3.6)	15 (5.5)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	6 (4.4)	0	6 (2.2)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)			
1	19 (14.1)	22 (16.1)	41 (15.1)
2	42 (31.1)	49 (35.8)	91 (33.5)
3	40 (29.6)	43 (31.4)	83 (30.5)
4	23 (17.0)	15 (10.9)	38 (14.0)
>=5	10 (7.4)	8 (5.8)	18 (6.6)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	134 (99.3)	137 (100.0)	271 (99.6)
SITE OF TARGET LESION (A) (%)			
ADRENAL GLAND	11 (8.1)	11 (8.0)	22 (8.1)
BONE	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
BREAST	2 (1.5)	0	2 (0.7)
CHEST WALL	4 (3.0)	0	4 (1.5)
KIDNEY	5 (3.7)	6 (4.4)	11 (4.0)
LIVER	22 (16.3)	28 (20.4)	50 (18.4)
LUNG	110 (81.5)	113 (82.5)	223 (82.0)
LYMPH NODE	51 (37.8)	52 (38.0)	103 (37.9)
MEDIASTINUM	6 (4.4)	6 (4.4)	12 (4.4)
OTHER	13 (9.6)	10 (7.3)	23 (8.5)
PANCREAS	0	1 (0.7)	1 (0.4)
PELVIS	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
PERICARDIUM	2 (1.5)	0	2 (0.7)
PERITONEUM	1 (0.7)	0	1 (0.4)
PLEURA	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (2.9)
SKIN/SOFT TISSUE	8 (5.9)	5 (3.6)	13 (4.8)
SPLEEN	2 (1.5)	0	2 (0.7)
VISCERAL, OTHER	4 (3.0)	0	4 (1.5)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
N	134	137	271
MEDIAN (MIN - MAX)	87.5 (12 - 250)	74.0 (10 - 259)	81.0 (10 - 259)

表 2.7.6.5-3 背景因子の一様性（CA209017 試験）（続き 3）
All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137	Total N = 272
CNS METASTASIS			
YES	9 (6.7)	8 (5.8)	17 (6.3)
NO	126 (93.3)	129 (94.2)	255 (93.8)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	121 (89.6)	129 (94.2)	250 (91.9)
NEVER SMOKED	10 (7.4)	7 (5.1)	17 (6.3)
UNKNOWN	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.8)
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	27 (20.0)	37 (27.0)	64 (23.5)
1	106 (78.5)	100 (73.0)	206 (75.7)
NOT REPORTED	2 (1.5)	0	2 (0.7)

(A) Subjects may have lesions at more than one site.
(B) Includes both target and non-target lesions.

3） 治験薬の投与状況

累積投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.5-4 に示した．ニボルマブ群では，131 名が少なくとも 1 回以上のニボルマブの投与を受けた．ドセタキセル群では 129 名が少なくとも 1 回以上のドセタキセルの投与を受けた．

- 相対用量強度が 90%以上の被験者は，ニボルマブ群では 84.7%，ドセタキセル群では 69.0%であった．
- 投与回数の中央値は，ニボルマブ群では 8.0 回（範囲：1～48 回），ドセタキセル群では 3.0 回（範囲：1～29 回）であった．
- 投与期間の中央値は，ニボルマブ群では 3.3 カ月［95%CI：2.00，4.63］，ドセタキセル群では 1.4 カ月［95%CI：1.41，2.10］であった．
- 投与量の減量がドセタキセル群では 35 名（27.1%）で行われた．ニボルマブ群では，投与量の減量は許容されなかった．
- 投与の延期が，ニボルマブ群で 49 名（37.4%），ドセタキセル群で 40 名（31.0%）に報告された．

表 2.7.6.5-4 累積投与量及び相対用量強度（CA209017 試験）

All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 131	Docetaxel N = 129
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	13.2 (12.66)	4.3 (3.99)
MEDIAN (MIN - MAX)	8.0 (1 - 48)	3.0 (1 - 29)
CUMULATIVE DOSE (1)		
MEAN (SD)	39.53 (37.768)	296.55 (239.016)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.00 (2.9 - 143.3)	224.63 (69.8 - 1724.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	111 (84.7)	89 (69.0)
70% TO < 90%	19 (14.5)	27 (20.9)
50% TO < 70%	1 (0.8)	9 (7.0)
< 50%	0	2 (1.6)
MISSING	0	2 (1.6)

(1) Dose units are mg/m2 for Docetaxel and mg/kg for Nivolumab.

4） 後治療の状況

ニボルマブ群では 49 名（36.3%），ドセタキセル群では 41 名（29.9%）の被験者が，がんに対する全身療法の後治療を受けた．最も多かった全身療法は，両群とも全身化学療法であった（ニボルマブ群 35.6%，ドセタキセル群 24.1%）．ニボルマブ群では，33 名（24.4%）がドセタキセルの投与を受けた．ドセタキセル群では 3 名が PD-1 経路の阻害剤を含む免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた．

2.7.6.5.3 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.5-5 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST v1.1 に基づいた実施施設の医師判定によって評価された．観察された死亡数 199 と O'Brien-Fleming の α 消費関数から，事前に計画した中間解析で OS の優越性がいえる有意水準は p<0.0315 であった．そのため，OS の HR は 96.85%CI で示した．

表 2.7.6.5-5 有効性の結果の要約（CA209017 試験）

All Randomized Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab N=135	Docetaxel N=137
PRIMARY ENDPOINT		
Overall Survival		
Events, n (%)	86 (63.7)	113 (82.5)
Stratified log-rank test p-value[a]	0.0002	
Hazard ratio[b]	0.59	
96.85%CI[c]	(0.43, 0.81)	
Median (95%CI) (Months)[d]	9.23 (7.33, 13.27)	6.01 (5.13, 7.33)
Rate at 12 months (95%CI)	42.1 (33.7, 50.3)	23.7 (16.9, 31.1)
SECONDARY ENDPOINTS		
Objective Response Rate[e]		
n (%)	27 (20.0)	12 (8.8)
95%CI	(13.6, 27.7)	(4.6, 14.8)
Odds ratio estimate (95%CI)[f]	2.64 (1.27, 5.49)	
p-value[g]	<0.0083	
Time to Response		
Number of Responders	27	12
Median (Months)	2.23	2.09
Min - Max	(1.6, 11.8)	(1.8, 9.5)
Duration of Response		
Ongoing responders, n/N (%)	17/27 (63.0)	4/12 (33.3)
Median (95%CI) (Months)[d]	NR (9.76, NR)	8.41 (3.58, 10.84)
Min - Max[h]	2.9, 20.5+	1.4+, 15.2+

表 2.7.6.5-5　有効性の結果の要約（CA209017 試験）（続き）
All Randomized Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab N=135	Docetaxel N=137
Progression-free Survival		
Events, n (%)	105 (77.8)	122 (89.1)
Stratified log-rank test p-value[a]	<0.0004	
Hazard ratio (95%CI)[b]	0.62 (0.47, 0.81)	
Median (95%CI) (Months)[d]	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)
Rate at 12 months (95%CI)	20.8 (14.0, 28.4)	6.4 (2.9, 11.8)
Overall survival by PD-L1 Expression Status (≥5% tumor cell membrane expression cutoff)		
PD-L1 positive subjects, n (%)	42 (31.1)	39 (28.5)
Unstratified Hazard ratio (95%CI)	0.53 (0.31, 0.89)	
Median (95%CI) (Months)	10.0 (5.8, 17.1)	6.4 (4.5, 9.0)
PD-L1 negative subjects, n (%)	75 (55.6)	69 (50.4)
Unstratified Hazard ratio (95%CI)	0.70 (0.47, 1.02)	
Median (95%CI) (Months)	8.5 (5.5, 13.3)	6.1 (5.1, 8.3)
PD-L1 non-quantifiable subjects, n (%)	18 (13.3)	29 (21.2)
Unstratified Hazard ratio (95%CI)	0.39 (0.19, 0.82)	
Median (95%CI) (Months)	9.4 (7.1, NR)	5.1 (3.0, 6.1)

[a] Log-rank Test stratified by region (US/Canada, ROW, Europe) and prior treatment regimen (Paclitaxel, Another agent) as entered into the IVRS.
[b] Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is nivolumab over docetaxel.
[c] The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0315.
[d] Median computed using Kaplan-Meier method
[e] CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
[f] Stratified by region (US/Canada vs Europe vs ROW) and prior treatment regimen (Paclitaxel vs Another Agent) as entered into the IVRS. Strata adjusted odds ratio (Nivolumab over Docetaxel) using Mantel-Haenszel method.
[g] Two-sided p-value from stratified CMH Test.
[h] Symbol + indicates a censored value
Abbreviations: CI: confidence interval, NR: not reached

1）　**主要評価項目**

（1）　**OS（全生存期間）**

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示した.

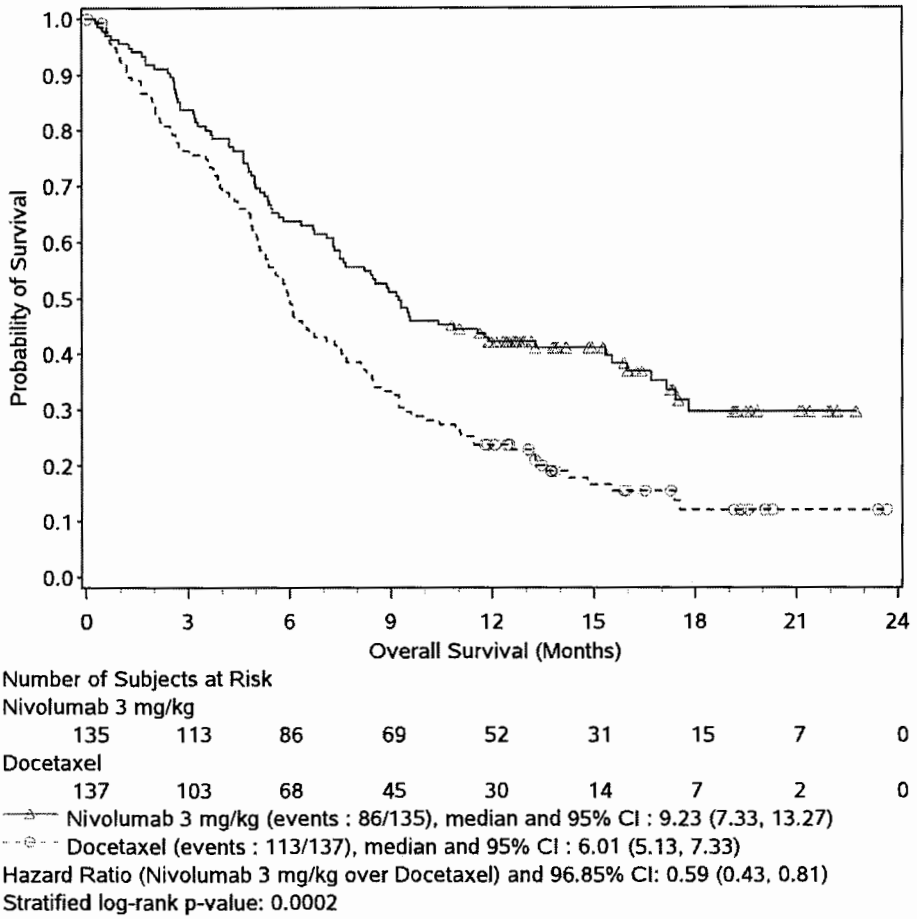
・データベースロック時におけるニボルマブ群とドセタキセル群の OS について，ドセタキセルに対するニボルマブの HR は 0.59［96.85%CI：0.43，0.81］であり，層別 log-rank 検定による p 値は 0.0002 であった．ニボルマブは，ドセタキセルと比較して臨床的に意義のある統計的に有意な改善が認められており，ドセタキセルに対する OS の優越性が示された.

・OS の中央値は，ニボルマブ群で 9.23 カ月［95%CI：7.33，13.27］，ドセタキセル群で 6.01 カ月［95%CI：5.13，7.33］であった.

・6カ月時点の生存率（ニボルマブ群 63.7%，ドセタキセル群 50.4%）及び 12 カ月時点の生存率（ニボルマブ群 42.1%，ドセタキセル群 23.7%）は，いずれもドセタキセル群と比較してニボルマブ群で高かった．

・感度解析の結果（層別なしの検定）も，主解析の結果と同様であった．

図 2.7.6.5-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）



Symbols represent censored observations.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0315.

2)　副次的評価項目

（1）　ORR（奏効率）

RECIST v1.1 を用いた実施施設の医師判定による BOR（最良総合効果）を表 2.7.6.5-6 に示した．ORR はドセタキセル群と比較してニボルマブ群で有意に高かった．

－ORR はニボルマブ群の 20.0%［95%CI：13.6, 27.7］に対し，ドセタキセル群は 8.8%［95% CI：4.6, 14.8］であった（層別 CMH 検定，p＝0.0083）．

－CR の被験者は，ニボルマブ群では 1 名（0.7%）に認められたが，ドセタキセル群では認められなかった．

－SD の持続期間の中央値は，ニボルマブ群の 6.3 カ月［95%CI：4.8, 7.6］に対し，ドセタキセル群では 4.4 カ月［95%CI：3.6, 4.9］であった．

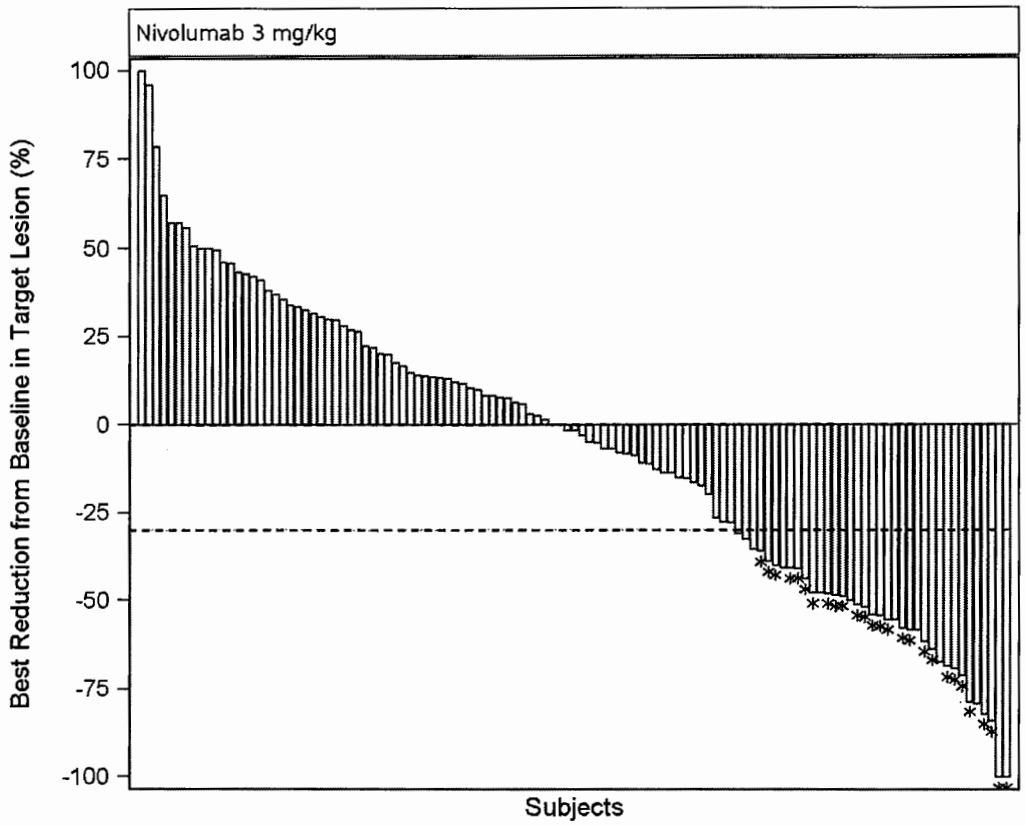
表 2.7.6.5-6　実施施設の医師判定による BOR（CA209017 試験）
All Randomized Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 135	Docetaxel N = 137
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST 1.1, CONFIRMATION OF RESPONSE REQUIRED):		
COMPLETE RESPONSE (CR)	1 (0.7)	0
PARTIAL RESPONSE (PR)	26 (19.3)	12 (8.8)
STABLE DISEASE (SD)	39 (28.9)	47 (34.3)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	56 (41.5)	48 (35.0)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	13 (9.6)	30 (21.9)
NEVER TREATED	4 (3.0)	8 (5.8)
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	4 (3.0)	15 (10.9)
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	1 (0.7)
OTHER	5 (3.7)	6 (4.4)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1) (95% CI)	27/135 (20.0%) (13.6, 27.7)	12/137 (8.8%) (4.6, 14.8)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2, 3) (95% CI)	11.3% (2.9, 19.6)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO (3, 4) (95% CI)	2.64 (1.27, 5.49)	
P-VALUE (5)	0.0083	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivolumab - Docetaxel) based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting.
(3) Stratified by region (US/Canada vs Europe vs ROW) and prior treatment regimen (Paclitaxel vs Another Agent) as entered into the IVRS.
(4) Strata adjusted odds ratio (Nivolumab over Docetaxel) using Mantel-Haenszel method.
(5) Two-sided p-value from stratified CMH Test.

腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot を図 2.7.6.5-2 に示した．ニボルマブ群ではドセタキセル群と比較して，より深い標的病変の縮小効果が認められた．ニボルマブ群での標的病変の縮小の多くは，投与開始後 4 カ月以内に認められた．

図 2.7.6.5-2 腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209017 試験）



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 117

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

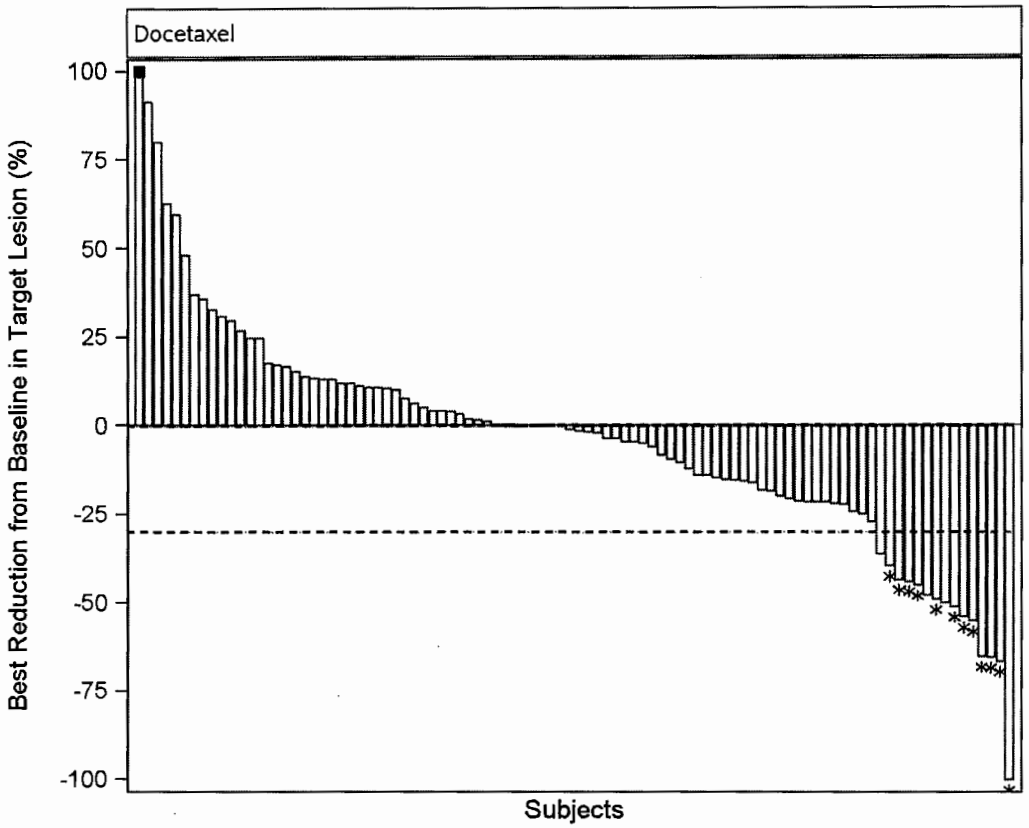
Best reduction is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

*: Responder per RECIST1.1 criteria, confirmation of response required.

Symbol square represents % change truncated to 100%.

図 2.7.6.5-2 腫瘍径の最大変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot（All Response-evaluable Subjects）（CA209017 試験）（続き）



Subjects with target lesion at baseline and at least one evaluable target lesion assessment on-study= 96

Negative/positive value means maximum tumor reduction/minimum tumor increase.

Best reduction is based on evaluable target lesion measurements up to progression or start subsequent therapy date, excluding on-treatment palliative radiotherapy of non-target bone lesions or CNS lesions.

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST 1.1 response.

*: Responder per RECIST1.1 criteria, confirmation of response required.

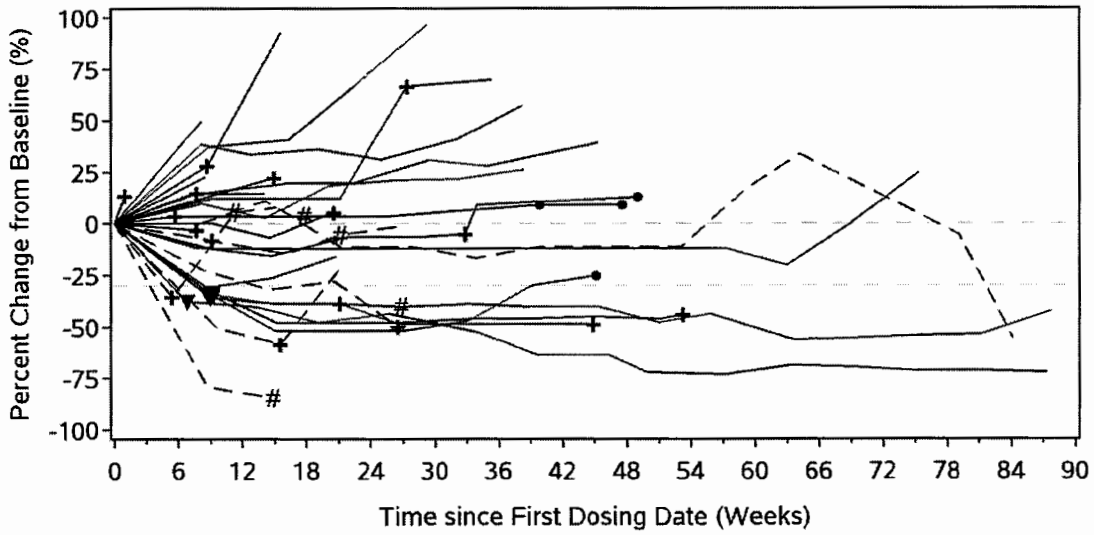
Symbol square represents % change truncated to 100%.

更に，ニボルマブ群では PD 以降も，135 名中 28 名で継続投与された．これらの被験者での腫瘍径の変化率の推移を図 2.7.6.5-3 に示した．28 名中 9 名が non-conventional benefiters と考えられた．non-conventional benefiters は RECIST による PD 以前に BOR が PR/CR ではない被験者で以下に示す基準を一つでも満たした被験者と定義した．

・新病変の出現後に標的病変の腫瘍径合計がベースラインから 10%以上の減少（5 名）
・標的病変の腫瘍径合計が最小値から 20%以上の増加後にベースラインから 30%以上の減少（1 名）

・標的病変の腫瘍径合計が最小値から 20%以上の増加後に 2 回以上の腫瘍評価で更なる進行（10%以上の増加又は新病変の出現）が認められない（3 名）.

図 2.7.6.5-3　腫瘍径の変化率の推移(Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression)
(CA209017 試験)



+ :1st Occurrence of New Lesion　▼:CR or PR
● :off treatment　□:% change truncated to 100%
:1st occurence of new lesion after RECIST 1.1 progression
—— Not Unconventional Benefiter　- - - Unconventional Benefiter
Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression: 28

Assessments with > 100% increase in sum of diameters of target lesions are annotated with a square and truncated to 100%.
Assessments are per Investigator using RECIST 1.1 criteria, confirmation of response required.
Subjects treated beyond progression are defined as subjects with last available dose after RECIST 1.1 progression date.
Non conventional benefiters are subjects without PR/CR as BOR who met at least one of the following:

1. Appearance of a new lesion followed by decrease from baseline of at least 10% in sum of target lesions.
2. Initial increase from nadir >=20% in sum of target lesions followed by reduction from baseline of at least 30%.
3. Initial increase from nadir >=20% in sum of target lesions followed by at least 2 tumor assessments showing no further progression defined as 10% additional increase in sum of target lesions
and new lesions.

(2)　TTR（奏効に至るまでの期間）及び DOR（奏効期間）

実施施設の医師判定による TTR 及び DOR を表 2.7.6.5-7 に示した.

－TTR の中央値は，ニボルマブ群では 2.23 カ月（範囲：1.6～11.8 カ月），ドセタキセル群では 2.09 カ月（範囲：1.8～9.5 カ月）であった．

データベースロック時点で奏効が継続中であった被験者は，ニボルマブ群では 17/27 名（63.0%），ドセタキセル群では 4/12 名（33.3%）であった．

－DOR の中央値は，ニボルマブ群では未到達であったが，ドセタキセル群では 8.41 カ月であった．

表 2.7.6.5-7　実施施設の医師判定による TTR 及び DOR（CA209017 試験）
All Responders

	Nivolumab 3 mg/kg N = 27	Docetaxel N = 12
TIME TO OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
NUMBER OF RESPONDERS	27	12
MEAN	3.37	2.90
MEDIAN	2.23	2.09
MIN, MAX	1.6, 11.8	1.8, 9.5
Q1, Q3	2.00, 3.48	1.97, 2.17
STANDARD DEVIATION	2.573	2.246
DURATION OF OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
MIN, MAX (A)	2.9, 20.5+	1.4+, 15.2+
MEDIAN (95% CI) (B)	N.A. (9.76, N.A.)	8.41 (3.58, 10.84)
N EVENT/N RESP (%)	10/27 (37.0)	8/12 (66.7)

(A) Symbol + indicates a censored value.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.

(3)　PFS（無増悪生存期間）

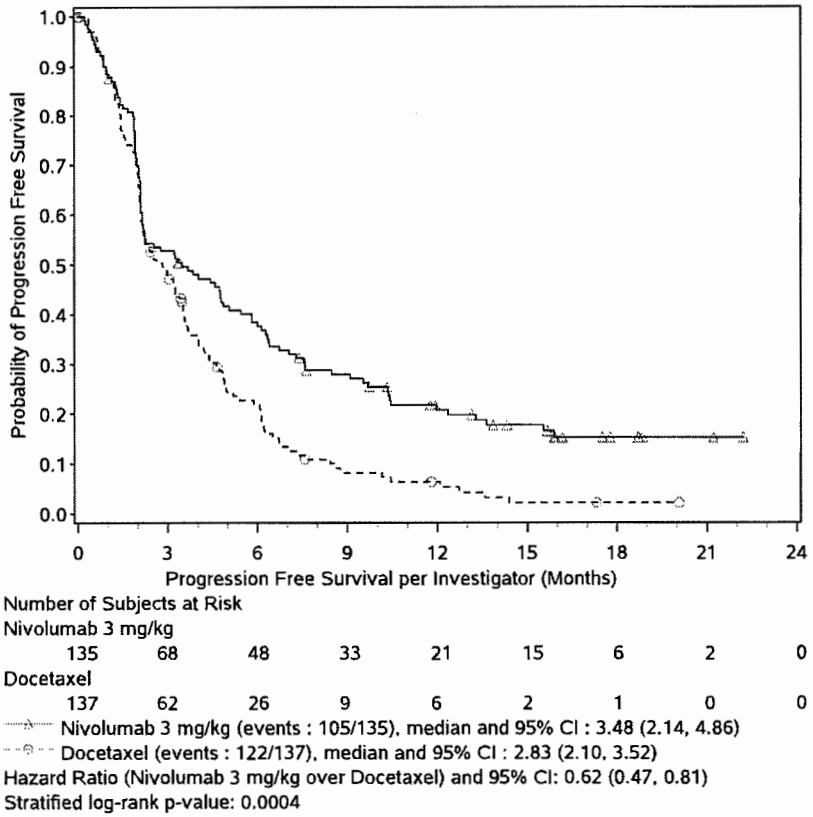
PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-4 に示した．

ニボルマブ群ではドセタキセル群と比較して，臨床的に意義のある，統計学的に有意な PFS の改善が認められた（HR 0.62［95%CI：0.47，0.81］，層別 log-rank 検定 p＝0.0004）．

－PFS の中央値は，ニボルマブ群の 3.48 カ月［95%CI：2.14，4.86］に対し，ドセタキセル群では 2.83 カ月［95%CI：2.10，3.52］であった．

－ニボルマブ群及びドセタキセル群の無増悪生存率は，6 カ月時点ではそれぞれ 38.4%及び 21.9%，12 カ月時点ではそれぞれ 20.8%及び 6.4%であった．

図 2.7.6.5-4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）



Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.

(4)　12 週時点までの疾患関連症状の改善率

疾患関連症状（Disease-related symptom）は咳嗽，呼吸困難，疲労，疼痛，喀血及び食欲の 6 項目についての質問票であり，100 mm の VAS にて 0～100 点で評価した．12 週時点までの疾患関連症状の改善率を，症状の平均スコアが無作為化から 12 週までのいずれかの時点でベースラインから 10 点以上改善がみられた被験者の割合とした．

ニボルマブの疾患関連症状の改善率は 18.5%［95%CI：12.4，26.1］であり，ドセタキセル群の 21.2%［95%CI：14.7，29.0］と同程度であった．

(5)　PD-L1 発現状況別の OS

各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の OS には臨床的に意義のある違いは認められなかった．5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-5 に示した．

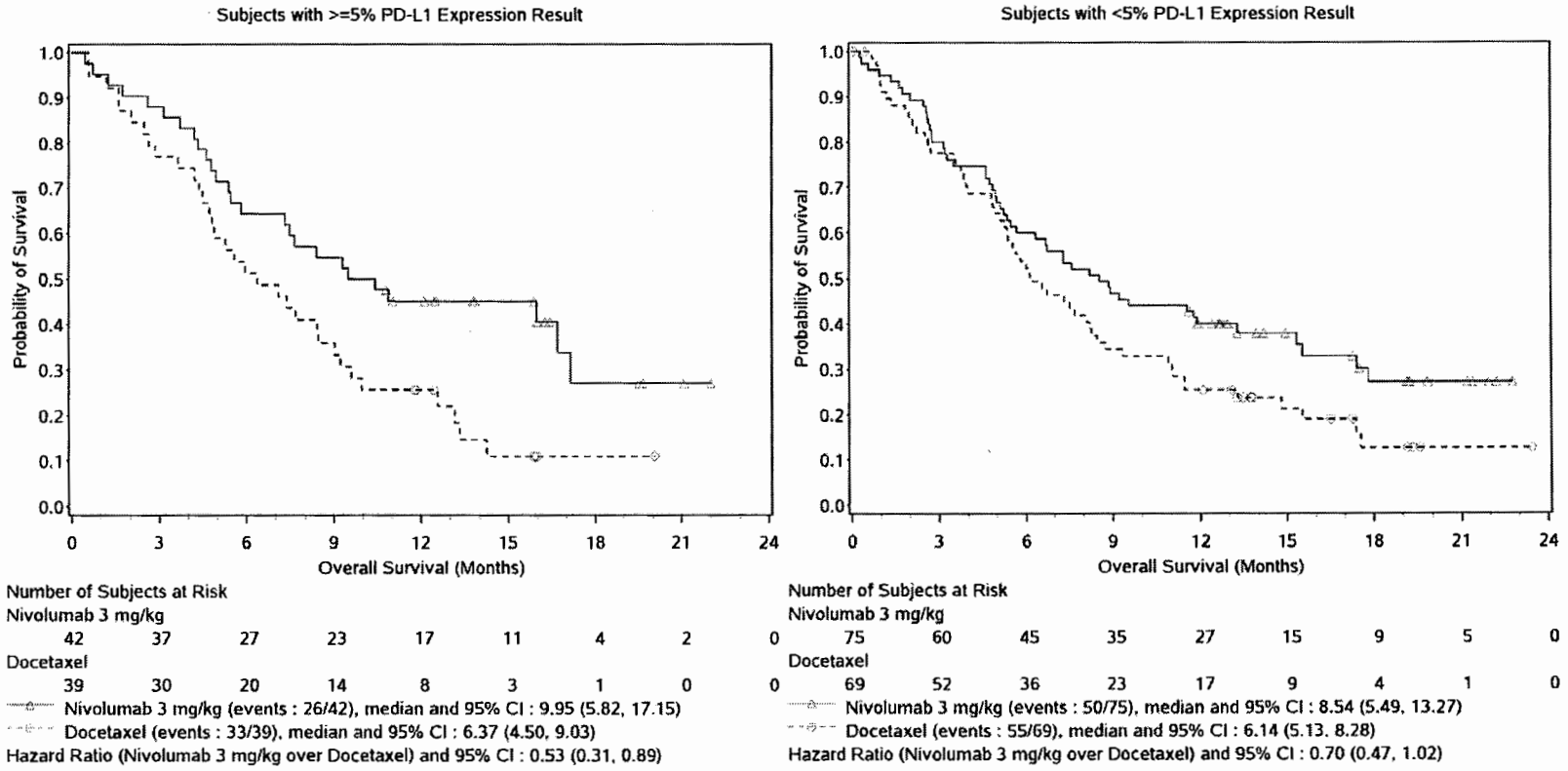
2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（NSQ-NSCLC）

－各カットオフ値での PD-L1 発現状況別の OS の HR（ニボルマブ vs.ドセタキセル）は全体の集団の HR と同程度であった（HR の範囲：0.52～0.70）.

－PD-L1 発現状況はいずれのカットオフ値でも OS の効果予測因子ではなかった.

－PD-L1 発現状況はドセタキセル群の OS の予後因子とはならなかった.

図 2.7.6.5-5　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）



PD-L1 status is from IVRS.
Symbols represent censored observations.

(6) PD-L1 発現状況別の ORR

各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR を投与群別に表 2.7.6.5-8 に示した．いずれのカットオフ値の PD-L1 発現状況でもニボルマブ群の ORR は，ドセタキセル群と比較してより高値であった．

－投与群内では，PD-L1 陽性と PD-L1 陰性の ORR はいずれのカットオフ値でも同程度であった．

－PD-L1 発現状況別の ORR のオッズ比（ニボルマブ vs.ドセタキセル）の 95%CI は，いずれのカットオフ値でも 1 を含んでいた．

－PD-L1 発現状況は ORR の効果予測因子ではなかった．ORR との交互作用はいずれのカットオフ値でも統計的に有意ではなかった．

－PD-L1 発現状況は ORR の予後因子ではなかった．

表 2.7.6.5-8　各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR（CA209017 試験）

	PD-L1 Expression cutoff						
	<1%	**≥1%**	**<5%**	**≥5%**	**<10%**	**≥10%**	**Not quantifiable**
Nivolumab Group (n = 135)							
No. of subjects, n (%)	54 (40.0)	63 (46.7)	75 (55.6)	42 (31.1)	81 (60.0)	36 (26.7)	18 (13.3)
ORR, n/N (%)	9/54 (16.7)	11/63 (17.5)	11/75 (14.7)	9/42 (21.4)	13/81 (16.0)	7/36 (19.4)	7/18 (38.9)
95% CI[a]	7.9, 29.3	9.1, 29	7.6, 24.7	10.3, 36.8	8.8, 25.9	8.2, 36.0	17.3, 64.3
Docetaxel Group (n = 137)							
No. of subjects, n (%)	52 (38.0)	56 (40.9)	69 (50.4)	39 (28.5)	75 (54.7)	33 (24.1)	29 (21.2)
ORR, % (n/N)	5/52 (9.6)	6/56 (10.7)	8/69 (11.6)	3/39 (7.7)	8/75 (10.7)	3/33 (9.1)	1/29 (3.4)
95% CI[a]	3.2, 21.0	4.0, 21.9	5.1, 21.6	1.6, 20.9	4.7, 19.9	1.9, 24.3	<0.1, 17.8
Odds Ratio (95% CI)[b]	1.9 (0.5, 7.7)	1.8 (0.6, 6.2)	1.3 (0.4, 4.0)	3.3 (0.7, 20.1)	1.6 (0.6, 4.8)	2.4 (0.5, 15.7)	17.8 (1.8, 830.7)

[a] CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method

[b] Ratio of Nivolumab over Docetaxel

RECIST 1.1 response criteria where response confirmation was required.

（7） PD-L1 発現状況別の PFS

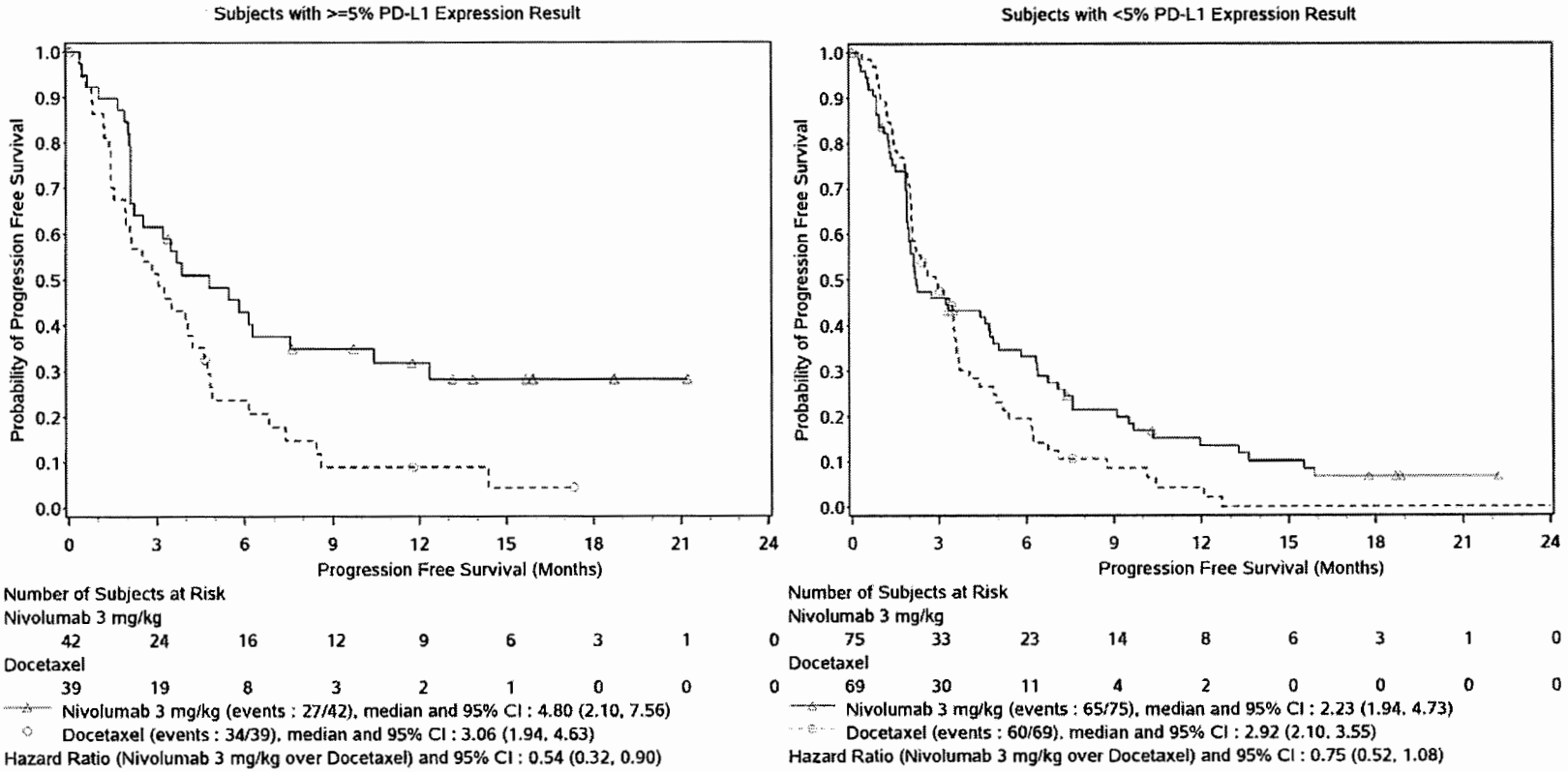
各カットオフ値（1%，5%又は 10%）でのベースラインの PD-L1 発現状況別の PFS には臨床的に意義のある違いは認められなかった．5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-6 に示した．

－各カットオフ値での PD-L1 発現状況別の PFS の HR（ニボルマブ vs.ドセタキセル）は全体の集団の HR と同程度であった（各カットオフ値での HR の範囲：0.50～0.78）．

－PD-L1 発現状況はいずれのカットオフ値でも PFS の効果予測因子ではなかった．5%カットオフ値では，PD-L1 陽性の方が PD-L1 陰性よりも，ドセタキセルに対するニボルマブの効果はより良好（PD-L1 陽性及び陰性被験者での HR は，それぞれ 0.50 及び 0.78）であったが，他のカットオフ値では同様の傾向は認められなかった．

－PD-L1 発現状況は PFS の予後因子ではなかった．

図 2.7.6.5-6　5%カットオフでの PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（All Randomized Subjects）（CA209017 試験）



Symbols represent censored observations.