2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4　付録 4

表

表 2.7.1-1　用語及び略号一覧 3
表 2.7.1.1.2-1　ONO-4538 測定法のパーシャルバリデーション結果 4

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
ELISA	酵素免疫測定法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本申請は，2014 年 7 月 4 日に承認されたオプジーボ点滴静注 20mg，100mg への効能追加申請であり，本項目についての記載事項はない.

2.7.1.1.2 ヒト血清中 ONO-4538 測定法

ヒト血清中 ONO-4538 濃度測定について，ONO-4538-01 試験，CA209001 試験及び CA209003 試験では ELISA 法（測定法番号：[redacted]，[redacted]）を，ONO-4538-02 試験，ONO-4538-03/CA209025 試験，CA209003 試験，CA209010 試験，CA209017 試験，CA209057 試験及び CA209063 試験では ECLIA 法（測定法番号：[redacted]，[redacted]）を用いた. [redacted] 法を用いた一部の試験において，異なるロットの結合試薬（ルテニウム標識した抗 ONO-4538 抗体及びビオチン標識した抗 ONO-4538 抗体）を使用した. また，検体の前処理において自動化システムを [redacted] より導入した. これら変更に伴いパーシャルバリデーションを行い，結合試薬のロット変更及び自動化システムの導入が ONO-4538 の測定値に影響しないことを確認した. パーシャルバリデーションの結果は表 2.7.1.1.2-1 に示した. [5.3.1.4-1]

表 2.7.1.1.2-1　ONO-4538 測定法のパーシャルバリデーション結果

測定法番号		[redacted]	[redacted]
測定法		ECLIA	ECLIA
試料		血清	血清
試料の使用量（μL）		20	20
定量下限（μg/mL）		0.200	0.200
定量範囲（μg/mL）		0.200～6.50	0.200～6.50
検量線の種類		4 係数ロジスティック曲線	4 係数ロジスティック曲線
日内再現性	真度（%）[a]	-12.1～4.24	-6.89～-0.413
	精度（%）[b]	1.56～8.50	3.18～4.68
日間再現性	真度（%）[a]	-3.03～5.28	-4.17～9.36
	精度（%）[b]	6.05～22.4	5.25～7.20
本薬投与後試料[c]における定量値の再現性（乖離度[d]）		-22.3～22.4	-

a) 真度（%）＝（QC 試料の定量値の平均－理論値）／理論値×100
b) 精度（%）＝QC 試料の定量値の標準偏差／QC 試料の定量値の平均×100
c) 3 例以上の被験者から得られた検体をプール（n=20）
d) 乖離度（%）＝ 旧ロット試薬による定量値と新ロット試薬による定量値の差／両ロット試薬による定量値の平均×100

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当資料なし.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当資料なし.

2.7.1.4　付録

該当資料なし.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.2.4 特別な試験 19
2.7.2.5 付録 29

表

表 2.7.2.1-1 悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要 6
表 2.7.2.3-1 基本モデルにおける CL 及び VC と共変量との関連式 11
表 2.7.2.3-2 最終モデルにおける CL 及び VC と共変量（連続変数）との関連式 12
表 2.7.2.3-3 最終モデルにおける CL 及び VC と共変量（カテゴリカル変数）との関連式 12
表 2.7.2.3-4 最終モデルにおけるパラメータ推定値 13
表 2.7.2.4-1 QTcF の要約統計量（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 19
表 2.7.2.4-2 QTcF のカテゴリカル解析（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 20
表 2.7.2.4-3 平均最大血清中濃度における QTcF の変化量の推定値（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 22
表 2.7.2.4-4 抗薬物抗体の発現状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, 全体） 24
表 2.7.2.4-5 抗薬物抗体の発現状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, 日本人） 25
表 2.7.2.5-1 母集団薬物動態（PPK）解析の要約 30

図

図 2.7.2.2-1 個々の被験者における IL-6 の経時推移 9
図 2.7.2.2-2 個々の被験者における IL-10 の経時推移 9
図 2.7.2.2-3 個々の被験者における可溶性 IL-2α受容体の経時推移 10
図 2.7.2.3-1 フルモデルにおける共変量が本薬の CL 及び VC に及ぼす影響 15
図 2.7.2.3-2 がん腫と Cavgss の関係 16
図 2.7.2.3-3 日本人及び非日本人における Cavgss（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 17

図 2.7.2.4-1　血清中本薬濃度と QTcF の変化量の関連（海外第Ⅱ相試験：
CA209010）　.....21

用語及び略号一覧

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-DC/D	Adverse events leading to discontinuation or death（投与中止又は死亡に至った有害事象）
Cavgss	定常状態における平均血清中濃度
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
Cmax	最高血清中濃度
CRC	大腸がん
CYP	チトクローム P450
ECLIA	電気化学発光免疫測定法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate（推定糸球体濾過量）
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
KPS	Karnofsky performance status
MEL	悪性黒色腫
NSCLC	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	非扁平上皮非小細胞肺がん
OS	全生存期間
PC	前立腺がん
PD-1	Programmed cell death-1
PPK	母集団薬物動態
PS	Performance status
PT	基本語
Q	コンパートメント間の移行クリアランス
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcF	Fridericia 法により心拍数で補正した QT
RCC	腎細胞がん
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺がん
TNF	腫瘍壊死因子
VC	中心コンパートメントの分布容積
VP	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた蛋白結合，*in vitro* での代謝及び *in vitro* での代謝に基づく薬物相互作用に関する試験は実施しなかった．

2.7.2.1.2 本薬の臨床薬理を評価した試験

悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した．

RCC 患者において本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与した第 I 相試験（CA209009）の成績を用い，本薬の薬物相互作用の可能性を検討した．

日本人及び非日本人 RCC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）を含めた 9 試験（ONO-4538-01，ONO-4538-02，ONO-4538-03/CA209025，CA209001，CA209003，CA209010，CA209017，CA209057 及び CA209063）から得られたデータを併合して PPK 解析を実施し，本薬の薬物動態を評価した．また，RCC 患者において本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与した海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）で得られたデータを利用して，曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した．

海外第Ⅱ相試験（CA209010）の成績を用い，12 誘導心電図パラメータの変化を評価した．更に，RCC 患者において本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における免疫原性を評価した．

新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請時（平成 25 年 12 月 24 日）までに実施した臨床薬物動態試験は，申請資料として既提出である（eCTD251209002）．

表 2.7.2.1-1　悪性腫瘍患者において本薬の臨床薬理を評価した試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	本薬投与 被験者数
国内試験					
第Ⅰ相 ONO-4538-01	進行性又は再発性の固形がん患者	安全性，忍容性及び薬物動態の検討	非盲検，非対照，用量漸増，継続投与	本薬：1，3，10，20 mg/kg，単回投与及び反復投与（Q2W），静脈内投与	17 名
第Ⅱ相 ONO-4538-02	根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の MEL 患者	安全性及び有効性の検討	非盲検 非対照	本薬：2 mg/kg，Q3W，静脈内投与	35 名
海外試験					
第Ⅰ相 CA209001	進行性又は再発性の悪性腫瘍患者	安全性，忍容性及び薬物動態の検討	非盲検，非対照，用量漸増	本薬：0.3，1，3，10 mg/kg，単回投与及び反復投与[a]，静脈内投与	39 名
第Ⅰ相 CA209003	進行性又は再発性の悪性腫瘍患者（RCC，NSCLC，PC，CRC 及び MEL）	安全性，忍容性及び薬物動態の検討	非盲検 用量漸増	本薬：0.1，0.3，1，3，10 mg/kg，Q2W，静脈内投与	306 名
第Ⅰ相 CA209009[b]	既存治療抵抗性又は治療経験のない転移性の淡明細胞型 RCC 患者	薬力学の検討	非盲検，4 群，無作為化（群 1～3 のみ）	【既治療群：群 1～3】本薬：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与 【未治療群：群 4】本薬：10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	91 名
第Ⅱ相 CA209010	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	有効性（用量反応性），安全性及び薬物動態の検討	二重盲検，無作為化，3 用量，3 群比較	本薬：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈内投与	167 名
第Ⅲ相 CA209017	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	安全性及び有効性の検討	非盲検 実薬対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	131 名
第Ⅲ相 CA209057	プラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を示すⅢB／Ⅳ期又は再発の NSQ-NSCLC 患者	安全性及び有効性の検討	非盲検 実薬対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ドセタキセル：75 mg/m^2，Q3W，静脈内投与	287 名
第Ⅱ相 CA209063	プラチナ製剤を含む化学療法及びその他の 1 レジメン以上の化学療法の治療歴を有するⅢB／Ⅳ期又は再発の SQ-NSCLC 患者	安全性及び有効性の検討	非盲検 非対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与	117 名

試験の種類 試験番号	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	本薬投与 被験者数
国際共同試験					
第Ⅲ相 ONO-4538-03/ CA209025	1又は2剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型RCC患者	安全性及び 有効性の検討	非盲検 実薬対照	本薬：3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス：10 mg，1日1回，経口投与	406名 （うち日本人 37名）

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，PC：前立腺がん，SQ-NSCLC：扁平上皮非小細胞肺がん，
NSQ-NSCLC：非扁平上皮非小細胞肺がん
Q2W：2週間間隔投与，Q3W：3週間間隔投与
a) 4週間間隔で2回投与後12週間の観察
b) 現在実施中の試験であり，総括報告書は未作成

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

該当する試験はない.

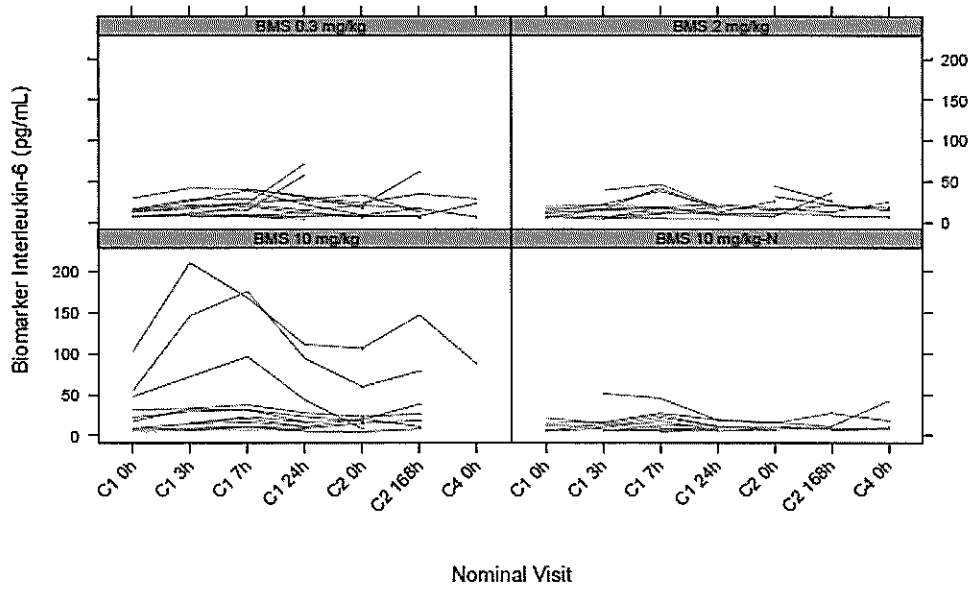
2.7.2.2.2　　悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1　　薬物間相互作用

ヒト型モノクローナル抗体である本薬の主な消失経路は蛋白質代謝であると推定される [1]. したがって，チトクローム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素の基質，誘導薬又は阻害薬との併用により，本薬の薬物動態は影響を受けないと考えられた．また，本薬はヒト PD-1 に対する抗体医薬品であり，CYP を初めとする薬物代謝酵素を介して消失する薬剤と相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．以上のことから，薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった．しかし，モノクローナル抗体のうちサイトカインを変動させるものは，CYP の発現に間接的な影響を及ぼし，結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [2]．このことを踏まえ，海外第 I 相試験（CA209009）で得られた全身性サイトカインの発現量を評価し，本薬の間接的な薬物相互作用の可能性を検討した．評価したサイトカインは IL-2，可溶性 IL-2α受容体，IL-1α，IL-1β，IL-6，IL-10，IFN-γ，TNF-α，IL-12p70 及び IL-23 であった.

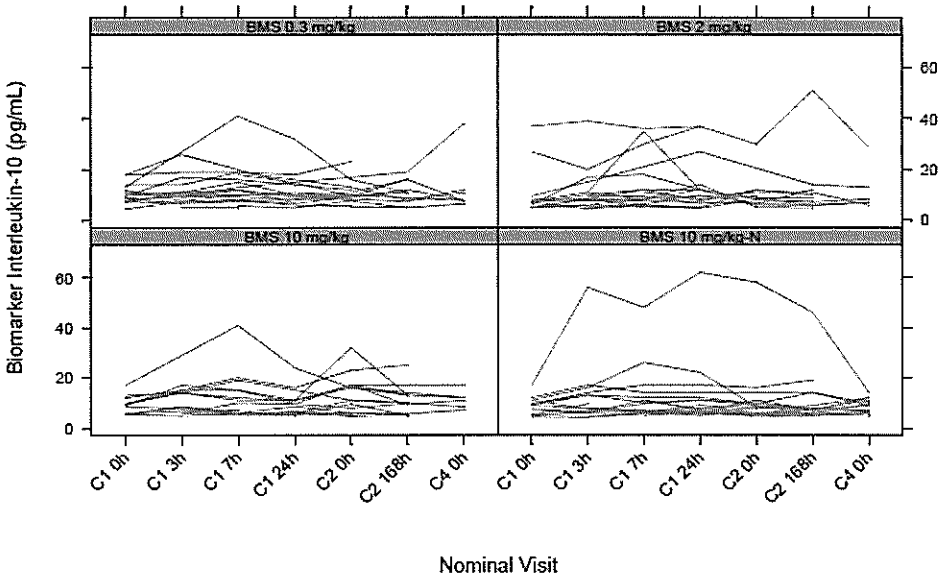
本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの IL-6，IL-10 及び可溶性 IL-2α受容体の経時推移を，それぞれ図 2.7.2.2-1，図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示した．投与量によらず，いずれのサイトカインにおいても本薬投与後の明確な変動は認められなかった．その他のサイトカインは，いずれも定量下限未満であった．このことから，本薬が CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く，CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた.

図 2.7.2.2-1　個々の被験者における IL-6 の経時推移



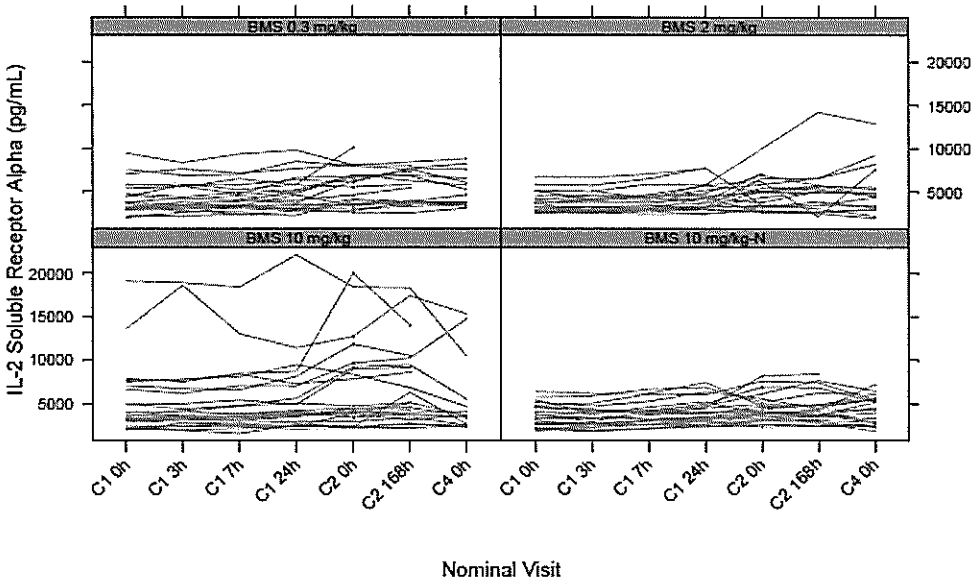
BMS 10 mg/kg-N：未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果（その他は既治療の患者に対する結果）
C はサイクル（1 サイクル 3 週間），C の横の数字はサイクル番号を表す.

図 2.7.2.2-2　個々の被験者における IL-10 の経時推移



BMS 10 mg/kg-N：未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果（その他は既治療の患者に対する結果）
C はサイクル（1 サイクル 3 週間），C の横の数字はサイクル番号を表す.

図 2.7.2.2-3　個々の被験者における可溶性 IL-2α受容体の経時推移



BMS 10 mg/kg-N：未治療の患者に 10 mg/kg を投与したときの結果（その他は既治療の患者に対する結果）
C はサイクル（1 サイクル 3 週間），C の横の数字はサイクル番号を表す.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態（PPK）解析［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2］

PPK 解析の要約を表 2.7.2.5-1 に示した．

2.7.2.3.1.1 PPK 解析の概要

本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因として，RCC を含めたがん腫及び免疫原性の影響を検討することを主目的とした PPK 解析を実施した．国内第 I 相試験（ONO-4538-01），国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02），海外第 I 相試験（CA209001 及び CA209003），海外第Ⅱ相試験（CA209010 及び CA209063），海外第Ⅲ相試験（CA209017 及び CA209057）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の 9 試験における悪性腫瘍患者 1484 名（RCC 患者 603 名含む）から得られた計 10824 時点の血清中本薬濃度を解析対象とした．

基本モデルとして，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）を除く 8 試験を用いて構築した PPK モデルを用いた（［5.3.3.5-2］～［5.3.3.5-4］）．構造モデルは静脈内持続投与の 2-コンパートメントモデルであり，個体間変動は CL，VC 及び VP に組み込まれていた．このモデルにおける CL 及び VC と共変量との関連式を表 2.7.2.3-1 に示した．本薬の CL に対する共変量として，体重，eGFR，ECOG performance status 及び血清アルブミン濃度が含まれていた．また，VC に対する共変量として，体重，性別及び NSCLC の組織型が含まれていた．VP 及び Q に共変量は含まれていなかった．この基本モデルを用いて，がん腫（NSCLC，RCC，NSCLC 及び RCC 以外のがん腫（OTHER））及び免疫原性（陰性，陽性，不明）が CL 及び VC に与える影響を評価した．なお，免疫原性が CL 及び VC に及ぼす影響については抗薬物抗体発現の経時データを時間依存性共変量として検討した．

表 2.7.2.3-1 基本モデルにおける CL 及び VC と共変量との関連式

$$CL = CL_{REF} \times (BW/BW_{REF})^{CLBW} \times (eGFR/eGFR_{REF})^{CLeGFR} \times (ALB/ALB_{REF})^{CLALB} \times (e^{CLPS})^{PS}$$

$$VC = VC_{REF} \times (BW/BW_{REF})^{VCBW} \times (e^{VCSEX})^{SEX} \times (e^{VC\ (SQ+NSQ)})^{(SQ+NSQ)}$$

CL_{REF} 及び VC_{REF}：CL 及び VC の母集団平均値，BW：体重（kg），eGFR：推定糸球体濾過量（mL/min/1.73m^2），ALB：血清アルブミン濃度（g/dL）
共変量（連続変数）の標準値は，体重（BW_{REF}）：80 kg，eGFR（$eGFR_{REF}$）：80 mL/min/1.73m^2，血清アルブミン濃度（ALB_{REF}）：4 g/dL
共変量（カテゴリカル変数）の標準値は，ECOG PS（PS）：0，性別（SEX）：女性，NSCLC の組織型（SQ+NSQ（SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とその他の別））：その他
CLBW，CLeGFR，CLALB，CLPS，VCBW，VCSEX 及び VC（SQ+NSQ）は，各共変量の効果に関するモデルパラメータ

構築した最終モデルにおける CL 及び VC と共変量（連続変数）との関連式を表 2.7.2.3-2 に，共変量（カテゴリカル変数）との関連式を表 2.7.2.3-3 に示し，最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示した．PPK パラメータの推定値（相対標準誤差：標準誤差／パラメータ推定値×100）は CL が 0.00815 L/h（2.47%），VC が 3.98 L（1.95%），Q が 0.0296 L/h（5.31%），VP が 3.65 L（2.18%）であった．

診断プロット及び Visual Predictive Check により最終モデルの評価を行ったところ，いずれにおいても実測値を反映する結果が得られた．

表 2.7.2.3-2　最終モデルにおける CL 及び VC と共変量（連続変数）との関連式

$$CL = CL_{REF} \times (BBWT/BBWT_{REF})^{CLBBWT} \times (BGFR/BGFR_{REF})^{CLBGFR} \times (BALB/BALB_{REF})^{CLBALB}$$
$$VC = VC_{REF} \times (BBWT/BBWT_{REF})^{VCBBWT}$$

CL_{REF} 及び VC_{REF}：CL 及び VC の母集団平均値，BBWT：体重（kg），BGFR：eGFR（mL/min/1.73m^2），BALB：血清アルブミン濃度（g/dL）
共変量の標準値は，体重（$BBWT_{REF}$）：80 kg，eGFR（$BGFR_{REF}$）：80 mL/min/1.73m^2，血清アルブミン濃度（$BALB_{REF}$）：4 g/dL
CLBBWT，CLBGFR，CLBALB 及び VCBBWT は，各共変量の効果に関するモデルパラメータ

表 2.7.2.3-3　最終モデルにおける CL 及び VC と共変量（カテゴリカル変数）との関連式

$$CL = CL_{REF} \times (e^{CLPS})^{PS} \times (e^{CLRCC})^{RCC} \times (e^{CLOTHER})^{OTHER} \times (CL_{ADA1\text{-}3})^{ADA1\text{-}3} \times (CL_{ADAunk})^{ADAunk}$$
$$VC = VC_{REF} \times (e^{VCSEX})^{SEX} \times (e^{VCSQ+NSQ})^{SQ+NSQ}$$

CL_{REF} 及び VC_{REF}：CL 及び VC の母集団平均値
共変量の標準値は，ECOG PS 又は KPS に基づく performance status（PS）：0，RCC と RCC 以外のがん腫の別（RCC）：RCC 以外のがん腫，NSCLC 及び RCC とその他のがん腫の別（OTHER）：NSCLC 及び RCC，第一世代，第二世代及び第三世代測定法 a)で測定した抗薬物抗体発現状況（ADA1-3）：陰性，抗薬物抗体発現状況不明（ADAunk）：陰性及び陽性，性別（SEX）：女性，NSCLC の組織型（SQ+NSQ（SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とその他の別））：その他
CLPS，CLRCC，CLOTHER，$CL_{ADA1\text{-}3}$，CL_{ADAunk}，VCSEX 及び VCSQ+NSQ は，各共変量の効果に関するモデルパラメータ

a)　第一世代測定法である STM-4669，第二世代測定法である [redacted] 及び第三世代測定法である [redacted] の詳細については，申請資料として既提出である（eCTD251209002）

表 2.7.2.3-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値

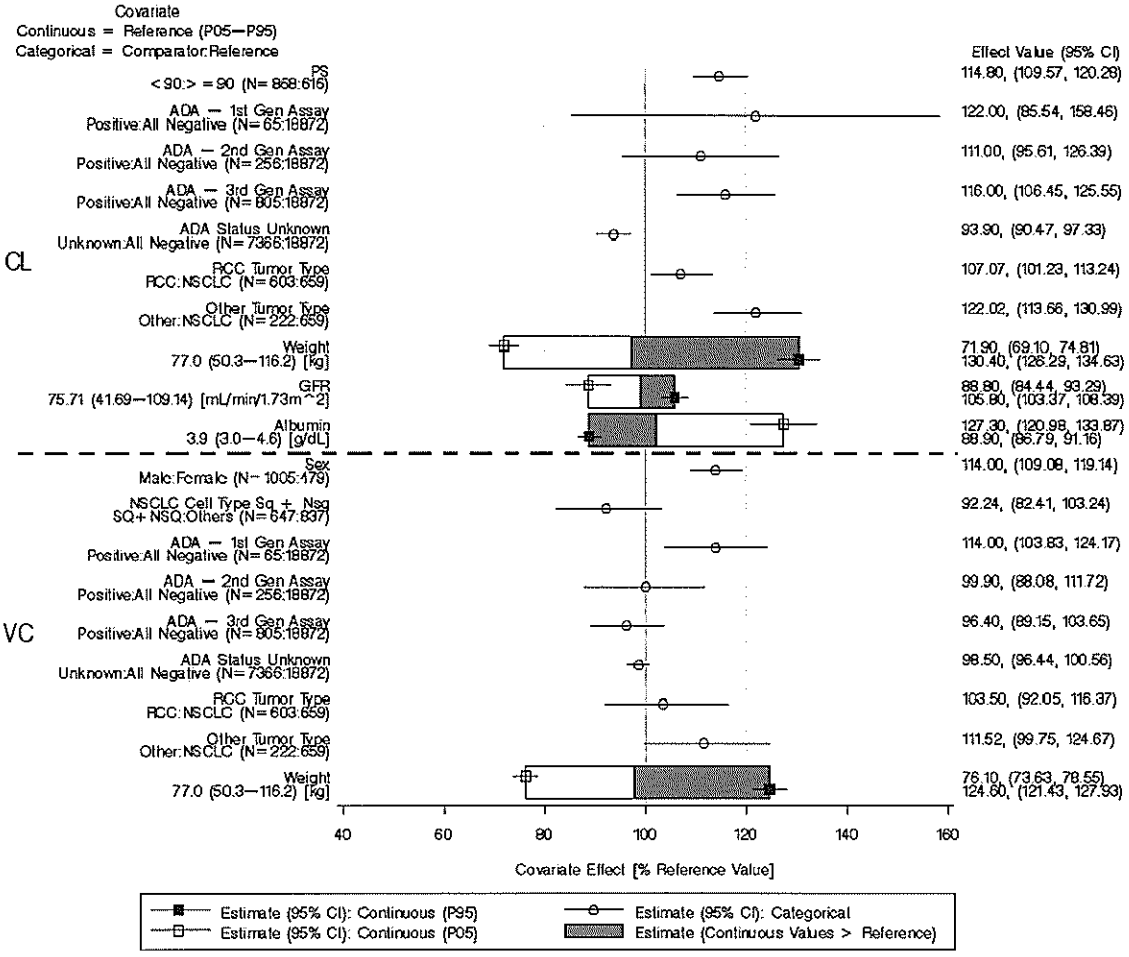
固定効果	推定値	相対標準誤差（%）
CL (L/h)	0.00815	2.47
VC (L)	3.98	1.95
Q (L/h)	0.0296	5.31
VP (L)	3.65	2.18
CL に対する BBWT（CLBBWT）	0.707	6.19
CL に対する BGFR（CLBGFR）	0.180	21.4
CL に対する PS（CLPS）	0.135	17.6
CL に対する BALB（CLBALB）	-0.854	10.5
CL に対する ADA1-3（$CL_{ADA1\text{-}3}$）	1.13	4.02
CL に対する ADAunk（CL_{ADAunk}）	0.939	1.86
CL に対する RCC（CLRCC）	0.0730	38.5
CL に対する OTHER（CLOTHER）	0.184	19.3
VC に対する BBWT（VCBBWT）	0.580	6.05
VC に対する SEX（VCSEX）	0.129	17.0
VC に対する SQ+NSQ（VCSQ+NSQ）	-0.139	13.6
個体間変動	**推定値**	**相対標準誤差（%）**
ω_{CL}^2	0.134	6.06
ω_{VC}^2	0.0929	18.6
ω_{VP}^2	0.257	9.65
ω_{CLVC}	0.0297	14.4
残差変動	**推定値**	**相対標準誤差（%）**
σ	0.204	2.11

CL：全身クリアランス，VC：中心コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，VP：末梢コンパートメントの分布容積，ω_{CL}^2：全身クリアランスの個体間変動分散，ω_{VC}^2：中心コンパートメントの分布容積の個体間変動分散，ω_{VP}^2：末梢コンパートメントの分布容積の個体間変動分散，ω_{CLVC}：全身クリアランスと中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散，BBWT：体重（kg），BGFR：eGFR（mL/min/1.73m^2），PS：ECOG PS 又は KPS に基づく performance status，BALB：血清アルブミン濃度（g/dL），ADA1-3：第一世代，第二世代及び第三世代測定法で測定した抗薬物抗体発現状況，ADAunk：抗薬物抗体発現状況不明，RCC：RCC と RCC 以外のがん腫の別，OTHER：NSCLC 及び RCC とその他のがん腫の別，SEX：性別，SQ+NSQ：NSCLC の組織型（SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とその他の別）

2.7.2.3.1.2　　共変量が本薬の薬物動態に及ぼす影響

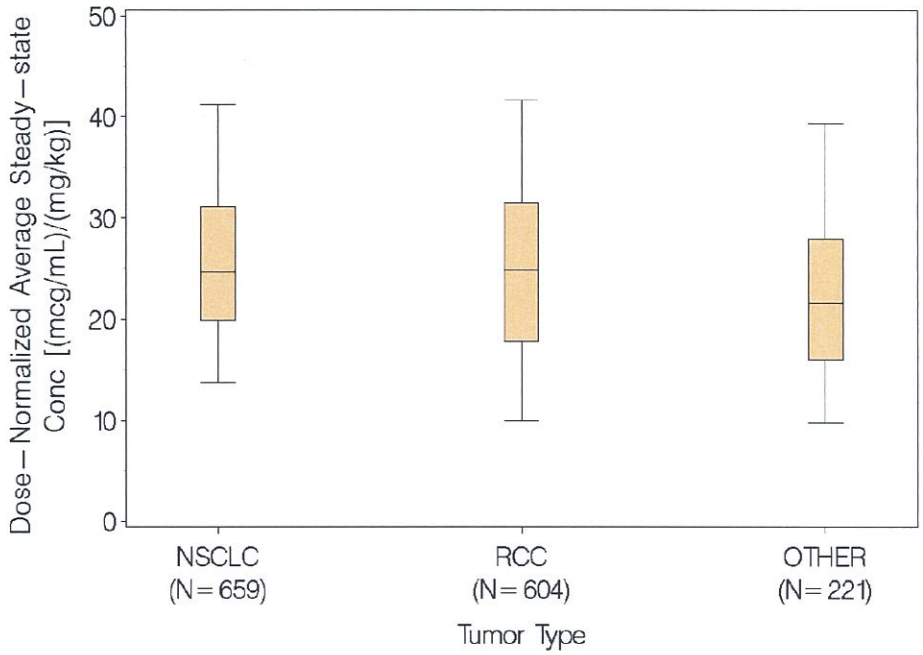
最終モデルにおいて，本薬の CL に対する共変量として，体重，eGFR，performance status，血清アルブミン濃度，がん腫及び免疫原性が含まれた．また，VC に対する共変量として，体重，性別及び NSCLC の組織型が含まれた．基本モデルの CL と VC にがん腫及び免疫原性の影響を含めたフルモデルにおいて，各共変量が本薬の CL と VC に及ぼす影響の程度を検討した結果を図 2.7.2.3-1 に示した．本薬の CL に対するがん腫の影響に関しては，NSCLC 及び RCC 以外のがん腫の患者（OTHER）では，NSCLC 患者と比較して CL が 22%高くなる結果が得られた．ただし，図 2.7.2.3-2 に示すとおり，CL のベイズ推定値から算出した定常状態における平均血清中濃度（Cavgss）は，NSCLC，RCC 及び OTHER の患者で同様であり，がん腫間で本薬の曝露量に大きな差異はないと考えられた．本薬の CL に対する免疫原性の影響を，各抗薬物抗体測定法（第一世代，第二世代及び第三世代測定法）について検討したところ，抗薬物抗体の発現により CL がそれぞれ 22%，11%及び 16%高くなる結果が得られた．最も頑健な第三世代測定法で測定した抗薬物抗体発現が及ぼす影響は 16%であり，本薬の CL に対する免疫原性の影響は低いと考えられた．本薬の VC に対しては，体重が及ぼす影響の程度は 20%以上であった．本薬の CL 及び VC に対し，がん腫（NSCLC を対照としたときの RCC）の影響はそれぞれ 7%高値及び 4%高値とわずかであった．

図 2.7.2.3-1　フルモデルにおける共変量が本薬の CL 及び VC に及ぼす影響



1. 白丸及び水平線：カテゴリカル変数の共変量効果及びその 95%信頼区間
2. 箱の白部分及び塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5%点及び 95%点までの共変量効果の範囲，箱の左端及び右端の四角及び水平線：共変量の 5%点及び 95%点における連続変数の共変量効果及びその 95%信頼区間
3. ECOG PS 又は KPS に基づく performance status = 0，eGFR = 80 mL/min/1.73m^2，体重 = 80 kg，血清アルブミン濃度 = 4 g/dL，NSCLC の組織型がその他，抗薬物抗体陰性の女性の NSCLC 患者を標準とした．
4. PS：ECOG PS 又は KPS に基づく performance status，ADA – 1st Gen Assay：第一世代測定法により測定した抗薬物抗体，ADA – 2nd Gen Assay：第二世代測定法により測定した抗薬物抗体，ADA – 3rd Gen Assay：第三世代測定法により測定した抗薬物抗体，ADA Status Unknown：抗薬物抗体発現状況不明，RCC Tumor Type：NSCLC と RCC の別，Other Tumor Type：NSCLC とその他のがん腫の別，Weight：体重，GFR：eGFR，Albumin：血清アルブミン濃度，Sex：性別，NSCLC Cell Type Sq + Nsq：NSCLC の組織型（SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とその他の別）

図 2.7.2.3-2　がん腫と Cavgss の関係

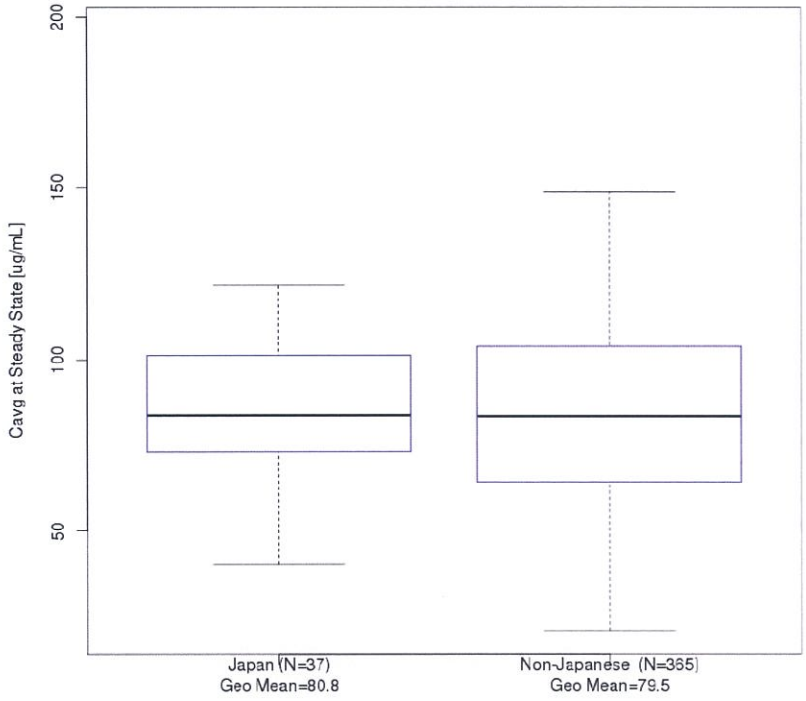


箱の内部の線：50%点，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点
髭の下限：5%点，髭の上限：95%点
NSCLC：非小細胞肺がん，RCC：腎細胞がん，OTHER：NSCLC 及び RCC 以外のがん腫
GM：幾何平均値
Dose-Normalized Average Steady-state Conc：投与量で補正した定常状態における平均血清中濃度

2.7.2.3.1.3　　日本人及び非日本人における薬物動態の比較［5.3.3.5-1.2］

最終モデルを用いて，日本人及び非日本人 RCC 患者に本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した際の，日本人及び非日本人における Cavgss を比較した結果を図 2.7.2.3-3 に示した．日本人及び非日本人における Cavgss に大きな差異は認められなかった．

図 2.7.2.3-3　日本人及び非日本人における Cavgss（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）



箱の内部の線：50%点，箱の上端：75%点，箱の下端：25%点
髭の下限：5%点，髭の上限：95%点
Geo Mean：幾何平均値

2.7.2.3.2　曝露量反応解析 [5.3.3.5-5]

本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した．有効性に関しては全生存期間（OS），安全性に関しては投与中止又は死亡に至った有害事象（AE-DC/D）発現までの期間について検討した．各被験者の曝露量（Cavgss）については，PPK 解析で得られた最終モデル（2.7.2.3.1）から算出した．

2.7.2.3.2.1　曝露量と有効性との関連性の評価

初めに，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における RCC 患者 402 名を対象とし，Cox 比例ハザードモデルを用いて曝露量と OS との関連性を評価した．その結果，本薬を 3 mg/kg の用量で投与した際に得られる曝露量の範囲において本薬の Cavgss と OS の延長との間に有意な関連性が認められた．次に，より広範な曝露量の OS への影響を評価するため，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与した海外第Ⅱ相試験（CA209010）における RCC 患者 167 名のデータを併合し，計 569 名を対象として解析を行った．その結果，共変量として CL が組み込まれた最終モデルにおける本薬の Cavgss のハザード比は 1（95%信頼区間：0.9978～1.002）であり，検討した曝露量の範囲において本薬の Cavgss と OS の延長との間に明確な関連性は認められなかった．

2.7.2.3.2.2　曝露量と安全性との関連性の評価

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における RCC 患者 402 名を対象とし，Cox 比例ハザードモデルを用いて曝露量と AE-DC/D 発現までの期間との関連性を評価した．最終モデルにおける本薬の Cavgss のハザード比は 0.9759（95%信頼区間：0.9664～0.9856）であり，検討した曝露量の範囲において本薬の Cavgss の上昇に伴い AE-DC/D の発現リスクは減少した．

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 催不整脈作用の可能性に関する評価

RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010）において，本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの 12 誘導心電図パラメータの変化を評価した．本試験では 12 誘導心電図を，ベースライン，並びにサイクル 1 及びサイクル 7 の投与前，投与直後及び投与後 3 時間に各 3 回ずつ測定した．心電図記録は用量群，被験者及び測定日を盲検化し，独立した機関で評価した．

2.7.2.4.1.1 心電図パラメータの解析結果

心電図の評価対象（投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者）とした 146 名の被験者の平均年齢は 61 歳（範囲：37～81 歳）であった．主たる解析集団は白人であり（94%），女性に比べて男性が多かった（男性：71%）．

1) 中心傾向解析

海外第Ⅱ相試験（CA209010）の QTcF の要約統計量を表 2.7.2.4-1 に示した．本薬の各用量群のサイクル 1 又はサイクル 7 の 1 日目の QTcF 又は QTcF の変化量（ΔQTcF）に用量反応性は認められず，本薬は 0.3～10 mg/kg の用量範囲で QTc に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.4-1 QTcF の要約統計量（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
解析対象集団：投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者

Day	Time	Nivolumab Dose								
		0.3 mg/kg, IV			2.0 mg/kg, IV			10.0 mg/kg, IV		
		Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (msec) (SD)	N	Mean QTcF (msec) (SD)	Mean ΔQTcF (msec) (SD)	N
C1 D1	predose	411.7 (19.15)	NA	49	415.3 (18.56)	NA	51	415.2 (23.34)	NA	46
	EOI	414.5 (17.69)	3.5 (8.05)	46	416.2 (19.36)	0.9 (9.11)	51	417.2 (20.35)	2.0 (8.85)	44
	3 hour	413.3 (17.83)	1.9 (7.29)	47	416.2 (18.60)	1.2 (10.13)	49	415.2 (21.00)	0.0 (13.91)	46
C7 D1	predose	418.4 (18.32)	2.8 (12.26)	16	416.3 (19.27)	-4.7 (14.85)	23	417.7 (19.07)	-0.1 (17.60)	21
	EOI	419.5 (17.87)	4.9 (13.36)	18	417.0 (17.29)	-3.2 (12.75)	25	420.8 18.48)	-0.4 (19.01)	21
	3 hour	418.3 (15.27)	3.7 (10.17)	18	412.5 (9.96)	-7.2 (16.84)	24	415.6 (16.38)	-4.1 (16.80)	23

Abbreviations: IV = intravenous; QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; C1/7 = Cycle 1/7; D1 = Day 1; EOI = end of infusion; NA = not applicable.

2） カテゴリカル解析

海外第Ⅱ相試験（CA209010）の QTcF のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.2.4-2 に示した．いずれの用量群でも QTcF が 480 msec を超える被験者又は ΔQTcF が 60 msec を超える被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-2 QTcF のカテゴリカル解析（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
解析対象集団：投与前後で 12 誘導心電図が測定された被験者

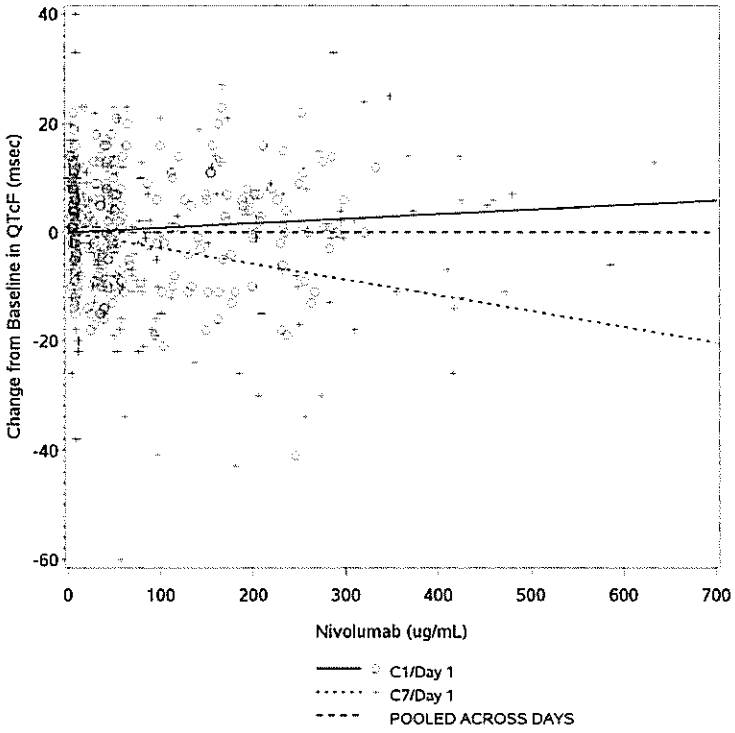
Nivolumab Dose	Max QTcF Interval (msec) N (%)			Max ΔQTcF Interval (msec) N (%)		
	≤ 450	451 - 480	> 480	≤ 30	31 - 60	> 60
0.3 mg/kg, IV (N = 49)	46 (93.9)	3 (6.1)	0	48 (98.0)	1 (2.0)	0
2.0 mg/kg, IV (N = 51)	49 (96.1)	2 (3.9)	0	51 (100)	0	0
10.0 mg/kg, IV (N = 46)	43 (93.5)	3 (6.5)	0	44 (95.7)	2 (4.3)	0

Abbreviations: QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; max = maximum; IV = intravenous.

3） 血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連

線形混合効果モデルを用い，血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連を評価した．血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連を図 2.7.2.4-1 に，本試験で得られた各投与量の平均最大血清中濃度における ΔQTcF の推定値を表 2.7.2.4-3 に示した．因子として時期（サイクル 1，サイクル 7）をモデルに含めた場合及び含めなかった場合のいずれにおいても傾きは 0 に近い値となり，推定された傾き及び ΔQTcF の 90%信頼区間は 0 を含んでいた．以上のことから，血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に関連はないと考えられた．

図 2.7.2.4-1　血清中本薬濃度と QTcF の変化量の関連（海外第Ⅱ相試験：CA209010）



C はサイクル（1 サイクル 3 週間），C の横の数字はサイクル番号を表す.
因子として時期（サイクル 1，サイクル 7）をモデルに含めた場合，サイクル 1（C1/Day 1）及びサイクル 7（C7/Day 1）における傾きの推定値はそれぞれ 0.01 及び-0.03 であった．因子として時期をモデルに含めなかった場合（POOLED ACROSS DAYS），傾きの推定値は 0.00 であった.
参考：海外第 I 相試験（CA209003）において，3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの 9 回目投与後の Cmax の幾何平均値は 132.0 μg/mL であった.

表 2.7.2.4-3　平均最大血清中濃度における QTcF の変化量の推定値（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

Nivolumab Dose	Dose Number	Mean Predicted ΔQTcF	90% CI	Nivolumab Concentration (μg/mL)
		Model 1: Pooled Across Days		
0.3 mg/kg. IV	Pooled	0.0	(-0.1. 0.1)	9.02
2.0 mg/kg. IV		0.0	(-0.9. 0.9)	57.96
10.0 mg/kg. IV		0.0	(-4.3. 4.3)	272.78
Estimated Population Slope		0.00	(-0.02. 0.02)	Time-Matched
		Model 2: Including Study Day as Factor		
0.3 mg/kg. IV	First	0.1	(0.0. 0.2)	7.82
	Seventh	-0.3	(-0.7. 0.1)	10.46
2.0 mg/kg. IV	First	0.4	(-0.2. 0.9)	44.64
	Seventh	-2.0	(-4.7. 0.7)	70.34
10.0 mg/kg. IV	First	-1.7	(-0.7. 4.1)	200.69
	Seventh	-10.3	(-23.8. 3.3)	353.36
Estimated Population Slope	First	0.01	(-0.01. 0.02)	Time-Matched
	Seventh	-0.03	(-0.08. 0.02)	

参考：海外第 I 相試験（CA209003）において，3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの 9 回目投与後の Cmax の幾何平均値は 132.0 μg/mL であった．

4)　結論

本薬 0.3～10 mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときのデータを用いて中心傾向解析，カテゴリカル解析及び血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連解析を実施した結果，12 誘導心電図パラメータの明確な変化は認められなかった．このことから，10 mg/kg までの範囲において本薬による QT 延長リスクは低いと考えられた．

2.7.2.4.2 免疫原性

RCC 患者において本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における免疫原性を評価した．

2.7.2.4.2.1 抗薬物抗体測定法

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）におけるヒト血清中抗薬物抗体測定は，ECLIA 法（測定法番号：[redacted]）を用いた．抗薬物抗体の測定において，本薬が検体中に多量に存在すると抗薬物抗体の検出が妨害され，本来陽性である検体が陰性と判定される場合がある．このため，本薬の開発が進むに従い，測定法については血清中の本薬の影響を軽減するための改良がなされた．各測定法においては，陽性判定に影響しない本薬の最大濃度を無影響濃度として設定しており，その濃度は，第一世代測定法である STM-4669 では 0.1 μg/mL，第二世代測定法である [redacted] では 12.5 μg/mL，第三世代測定法である [redacted] では 800 μg/mL であった．国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）での抗薬物抗体を測定した時点の血清中本薬濃度（個別値）は，定量下限（0.2 μg/mL）未満～200 μg/mL であり，無影響濃度（800 μg/mL）より低く，抗薬物抗体の陽性判定に本薬は影響していないと考えられた．[redacted] 法において，結合試薬であるルテニウム標識した本薬及びビオチン標識した本薬のロットを [redacted] から変更した．本変更に伴いパーシャルバリデーションを行い，結合試薬のロット変更が抗薬物抗体の測定に影響しないことを確認した［5.3.1.4-2］．

2.7.2.4.2.2 抗 ONO-4538 中和抗体測定法

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，抗薬物抗体が陽性と判定された検体については中和活性評価を行った．中和抗体測定はバリデートされたセルベースアッセイ法（測定法番号：15400）を用いた［5.3.1.4-3］．

2.7.2.4.2.3 抗薬物抗体の発現状況

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における抗薬物抗体発現状況について，全体の結果を表 2.7.2.4-4 に，日本人の結果を表 2.7.2.4-5 に示した．抗薬物抗体陽性被験者については，以下の区分に基づいて評価した．

1. persistent positive：治験薬投与後，2 つ以上の連続した測定時点において抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者
2. only at last sample positive：persistent positive ではなく，最終測定時点で抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者
3. other positive：persistent positive ではなく，治験薬投与後に抗薬物抗体陽性サンプルを有し，かつ最終測定時点で抗薬物抗体陰性サンプルを有する被験者
4. neutralizing ADA positive：治験薬投与後，1 つ以上中和抗体が検出された抗薬物抗体陽性サンプルを有する被験者

a） 全体

抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗薬物抗体測定結果が得られた被験者）とした 371 名の被験者のうち，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者の割合は 7.3%（27 名）であり，92.7%の被験者（344 名）は陰性であった．persistent positive であった被験者は 0.3%（1 名）であった．中和抗体陽性被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-4 抗薬物抗体の発現状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

	Number of Subjects (%)
	Nivolumab N = 371
BASELINE ADA POSITIVE	10 (2.7)
ADA POSITIVE	27 (7.3)
PERSISTENT POSITIVE	1 (0.3)
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	7 (1.9)
OTHER POSITIVE	19 (5.1)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0
ADA NEGATIVE	344 (92.7)

b） 日本人 [5.3.5.1-2.2]

抗薬物抗体評価対象（投与前後で抗薬物抗体測定結果が得られた被験者）とした 36 名の被験者のうち，本薬投与後の抗薬物抗体陽性被験者の割合は 5.6%（2 名）であり，94.4%の被験者（34 名）は陰性であった．persistent positive であった被験者及び中和抗体陽性被験者は認められなかった．

表 2.7.2.4-5 抗薬物抗体の発現状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

	Number of Subjects (%)
	Nivolumab N = 36
BASELINE ADA POSITIVE	2 (5.6)
ADA POSITIVE	2 (5.6)
PERSISTENT POSITIVE	0
ONLY AT LAST SAMPLE POSITIVE	0
OTHER POSITIVE	2 (5.6)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	0
ADA NEGATIVE	34 (94.4)

2.7.2.4.2.4 薬物動態への影響

PPK 解析（2.7.2.3.1）において，抗薬物抗体発現により本薬の CL が増加することが示された．ただし，第三世代測定法で測定した抗薬物抗体発現が CL に及ぼす影響は 16%とわずかであり，陽性であった被験者と陰性であった被験者の CL に大きな差異はないと考えられた．

2.7.2.4.2.5　　安全性への影響

抗薬物抗体が陽性の被験者における本薬の安全性を検討した．

抗薬物抗体の陽性／陰性を層別因子とした，有害事象及び副作用の Grade 別発現率を 5.3.5.1-2.3　ONO-4538 の安全性に対する抗薬物抗体の測定結果を層別因子としたサブグループ解析に示した．

a)　全体

本薬群における有害事象の発現率は，抗薬物抗体が陽性の被験者で 96.3%（26/27 名），陰性の被験者で 98.0%（337/344 名）及び不明の被験者で 97.1%（34/35 名）であった．Grade 5 の有害事象の発現率は，陽性被験者で 3.7%（1/27 名），陰性被験者で 2.3%（8/344 名）及び不明の被験者で 14.3%（5/35 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率はそれぞれ 63.0%（17/27 名），54.1%（186/344 名）及び 37.1%（13/35 名）であった．

本薬群における副作用の発現率は，抗薬物抗体が陽性の被験者で 74.1%（20/27 名），陰性の被験者で 80.8%（278/344 名）及び不明の被験者で 60.0%（21/35 名）であった．Grade 5 の副作用はいずれの部分集団でも認められず，Grade 3-4 の副作用の発現率は，陽性被験者で 18.5%（5/27 名），陰性被験者で 19.2%（66/344 名）及び不明の被験者で 14.3%（5/35 名）であった．

本薬群において，抗薬物抗体が陽性と陰性の被験者で有害事象及び副作用の発現率並びに重症度について明らかな違いは認められなかった．

本薬群において，抗薬物抗体が陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が 10%以上高かった有害事象（SOC）はなかった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が高かった Grade 5 の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」［陽性被験者 3.7%（1/27 名），陰性被験者 0%（0/344 名），以下同順］であった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が 10%以上高かった Grade3-4 の有害事象（SOC）は，「神経系障害」［18.5%（5/27 名），4.4%（15/344 名）］及び「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）」［18.5%（5/27 名），7.8%（27/344 名）］であった．

本薬群において抗薬物抗体が陰性の被験者と比較して陽性の被験者で発現率が 10%以上低かった有害事象（SOC）は，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［29.6%（8/27 名），60.8%（209/344 名）］，「感染症および寄生虫症」［22.2%（6/27 名），43.6%（150/344 名）］，「皮膚および皮下組織障害」［29.6%（8/27 名），50.9%（175/344 名）］，「胃腸障害」［48.1%（13/27 名），66.3%（228/344 名）］及び「眼障害」［3.7%（1/27 名），14.5%（50/344 名）］であった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が低かった Grade 5 の有害事象（SOC）は，「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリー

プを含む）」［0%，1.5%（5/344 名）］，「心臓障害」［0%，0.6%（2/344 名）］及び「神経系障害」［0%，0.3%（1/344 名）］であった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が 10%以上低かった Grade 3-4 の有害事象（SOC）は「臨床検査」［0%，12.8%（44/344 名）］であった．

抗薬物抗体が陽性の被験者又は陰性の被験者のいずれかで 2 名以上に発現し，かつ陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が 10%以上高かった有害事象（PT）は，脊髄圧迫［14.8%（4/27 名），1.5%（5/344 名）］であり，すべて Grade 3-4 であった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が高かった Grade 5 の有害事象（PT）は肺炎［3.7%（1/27 名），0%］であった．

抗薬物抗体が陽性の被験者又は陰性の被験者のいずれかで 2 名以上に発現し，かつ陽性被験者で発現率が 10%以上低かった有害事象（PT）は，下痢［7.4%（2/27 名），26.2%（90/344 名）］，咳嗽［18.5%（5/27 名），34.0%（117/344 名）］，悪心［18.5%（5/27 名），29.4%（101/344 名）］及び関節痛［11.1%（3/27 名），21.5%（74/344 名）］であり，陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が 10%以上低かった Grade 3-4 の有害事象（PT）はなかった．陰性被験者と比較して陽性被験者で発現率が低かった Grade 5 の有害事象は，悪性新生物進行［0%，1.5%（5/344 名）］，脳出血［0%，0.3%（1/344 名）］，心筋梗塞［0%，0.3%（1/344 名）］及び心不全［0%，0.3%（1/344 名）］であった．

抗薬物抗体が陰性の被験者と比較して陽性の被験者で発現率が 10%以上高かった副作用（SOC）はなかった．

抗薬物抗体が陰性の被験者と比較して陽性の被験者で発現率が 10%以上低かった副作用（SOC）は，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［7.4%（2/27 名），23.3%（80/344 名）］，「胃腸障害」［18.5%（5/27 名），34.0%（117/344 名）］，「一般・全身障害および投与部位の状態」［37.0%（10/27 名），50.9%（175/344 名）］及び「皮膚および皮下組織障害」［22.2%（6/27 名），35.2%（121/344 名）］であった．

抗薬物抗体が陽性の被験者又は陰性の被験者のいずれかで 2 名以上に発現し，かつ陽性の被験者で発現率が 10%以上高かった副作用（PT）はなかった．

抗薬物抗体が陽性の被験者又は陰性の被験者のいずれかで 2 名以上に発現し，かつ陽性の被験者で発現率が 10%以上低かった副作用（PT）は下痢［3.7%（1/27 名），14.0%（48/344 名）］であった．

過敏症／infusion reaction のカテゴリーの有害事象が認められた 26 名はすべて抗薬物抗体が陰性の被験者であった．

b） 日本人

本薬群における有害事象の発現率は，抗薬物抗体が陽性の被験者で 100.0%（2/2 名），陰性の被験者で 97.1%（33/34 名）及び不明の被験者で 100.0%（1/1 名）であった．Grade 5 の有害事象の発現率は，陰性被験者で 2.9%（1/34 名）であり，陽性及び不明の被験者では認めらなかった．Grade 3-4 の有害事象の発現率は陽性被験者で 50.0%（1/2 名）及び陰性被験者で 58.8%（20/34 名）であり，不明の被験者では認められなかった．

副作用の発現率は，抗薬物抗体が陽性の被験者で 100.0%（2/2 名）及び陰性の被験者で 79.4%（27/34 名）であり，不明の被験者では認められなかった．Grade 3-4 の副作用の発現率は陰性被験者で 20.6%（7/34 名）であり，陽性被験者では認められなかった．なお，Grade 5 の副作用はいずれの部分集団でも認められなかった．

抗薬物抗体が陽性の被験者で認められた有害事象（SOC）は，「臨床検査」，「胃腸障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「血液およびリンパ系障害」，「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）」，「血管障害」及び「腎および尿路障害」であり，このうち Grade3-4 の有害事象が認められたのは，「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）」であった．陽性被験者のみに認められた有害事象（PT）は，潮紅で 50.0%（1/2 名）に認められた．

抗薬物抗体が陽性の被験者で認められた副作用（SOC）は，「臨床検査」，「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「血液およびリンパ系障害」であったが，Grade3-4 の副作用は認められなかった．陽性被験者のみで認められた副作用（PT）はなかった．

2.7.2.4.2.6 結論

RCC 患者において本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で反復静脈内持続投与した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における抗薬物抗体の陽性割合は低く，persistent positive の被験者についてはわずかであった．陽性であった被験者の CL は陰性であった被験者に比べ若干高値（16%）を示したが，大きな差異はないと考えられた．本薬群において，抗薬物抗体が陰性の被験者と陽性の被験者の有害事象及び副作用の発現率並びに重症度に明らかな違いは認められなかった．また，抗薬物抗体が陽性の被験者において，免疫原性に関連した副作用（過敏症／infusion reaction）は認められなかった．日本人においては，陽性被験者が 2 名と少ないが，陽性被験者でのみ認められた副作用はなかった．

以上より，本試験において抗薬物抗体の陽性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，免疫原性と安全性の間に関連は認められなかった．

2.7.2.5　　付録

PPK 解析の要約を表 2.7.2.5-1 に示した.

表 2.7.2.5-1　母集団薬物動態（PPK）解析の要約

<table>
<tr><td colspan="4">解析対象とした試験，被験者，
被験者数，採血点数</td><td colspan="6">最終モデルのモデル式</td></tr>
<tr><td>治験実施
計画書番号</td><td>被験者の種類</td><td>被験者
数</td><td>採血
点数</td><td colspan="6" rowspan="3">CL 及び VC と共変量（連続変数）との関連式
$CL = CL_{REF} \times (BBWT/BBWT_{REF})^{CLBBWT} \times (BGFR/BGFR_{REF})^{CLBGFR} \times (BALB/BALB_{REF})^{CLBALB}$
$VC = VC_{REF} \times (BBWT/BBWT_{REF})^{VCBBWT}$

CL 及び VC と共変量（カテゴリカル変数）との関連式
$CL = CL_{REF} \times (e^{CLPS})^{PS} \times (e^{CLRCC})^{RCC} \times (e^{CLOTHER})^{OTHER} \times (CL_{ADA1\text{-}3})^{ADA1\text{-}3} \times (CL_{ADAunk})^{ADAunk}$
$VC = VC_{REF} \times (e^{VCSEX})^{SEX} \times (e^{VCSQ+NSQ})^{SQ+NSQ}$</td></tr>
<tr><td>ONO-4538-01</td><td>悪性腫瘍患者</td><td>17</td><td>268</td></tr>
<tr><td>ONO-4538-02</td><td>悪性黒色腫患者</td><td>35</td><td>738</td></tr>
<tr><td>CA209001</td><td>悪性腫瘍患者</td><td>39</td><td>799</td><td colspan="6">PPK パラメータの推定値（相対標準誤差（%））</td></tr>
<tr><td>CA209003</td><td>悪性腫瘍患者</td><td>304</td><td>3207</td><td>CL (L/h)</td><td>0.00815 (2.47)</td><td>$CL_{ADA1\text{-}3}$</td><td>1.13 (4.02)</td><td colspan="2">個体間変動</td></tr>
<tr><td>CA209010</td><td>腎細胞がん患者</td><td>167</td><td>1507</td><td>VC (L)</td><td>3.98 (1.95)</td><td>CL_{ADAunk}</td><td>0.939 (1.86)</td><td>ω_{CL}^2</td><td>0.134 (6.06)</td></tr>
<tr><td>CA209063</td><td>非小細胞肺がん患者</td><td>115</td><td>428</td><td>Q (L/h)</td><td>0.0296 (5.31)</td><td>CLRCC</td><td>0.0730 (38.5)</td><td>ω_{VC}^2</td><td>0.0929 (18.6)</td></tr>
<tr><td>CA209017</td><td>非小細胞肺がん患者</td><td>125</td><td>452</td><td>VP(L)</td><td>3.65 (2.18)</td><td>CLOTHER</td><td>0.184 (19.3)</td><td>ω_{VP}^2</td><td>0.257 (9.65)</td></tr>
<tr><td>ONO-4538-03/
CA209025</td><td>腎細胞がん患者</td><td>402</td><td>2371</td><td>CLBBWT</td><td>0.707 (66.19)</td><td>VCBBWT</td><td>0.580 (6.05)</td><td>ω_{CLVC}</td><td>0.0297 (14.4)</td></tr>
<tr><td colspan="4">検討した共変量候補 a)</td><td>CLBGFR</td><td>0.180 (21.4)</td><td>VCSEX</td><td>0.129 (17.0)</td><td colspan="2">残差変動</td></tr>
<tr><td colspan="4" rowspan="2">がん腫（腎細胞がん，非小細胞肺がん，その他），
免疫原性（陰性，陽性，不明）</td><td>CLPS</td><td>0.135 (17.6)</td><td>VCSQ+NSQ</td><td>-0.139 (13.6)</td><td>σ</td><td>0.204 (2.11)</td></tr>
<tr><td>CLBALB</td><td>-0.854 (10.5)</td><td colspan="4"></td></tr>
</table>

CL：全身クリアランス，VC：中心コンパートメントの分布容積，Q：コンパートメント間の移行クリアランス，VP：末梢コンパートメントの分布容積，ω_{CL}^2：全身クリアランスの個体間変動分散，ω_{VC}^2：中心コンパートメントの分布容積の個体間変動分散，ω_{VP}^2：末梢コンパートメントの分布容積の個体間変動分散，ω_{CLVC}：全身クリアランスと中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の共分散，BBWT：体重（標準値：80 kg），BGFR：eGFR（標準値：80 mL/min/1.73m^2），PS：ECOG PS 又は KPS に基づく performance status（標準値：0），BALB：血清アルブミン濃度（標準値：4 g/dL），ADA1-3：第一世代，第二世代及び第三世代測定法で測定した抗薬物抗体発現状況（標準値：陰性），ADAunk：抗薬物抗体発現状況不明（標準値：陰性及び陽性），RCC：RCC と RCC 以外のがん腫の別（標準値：RCC 以外のがん腫），OTHER：NSCLC 及び RCC とその他のがん腫の別（標準値：NSCLC 及び RCC），SEX：性別（標準値：女性），SQ+NSQ：NSCLC の組織型（SQ-NSCLC 及び NSQ-NSCLC とその他の別，標準値：その他）

a)　がん腫及び免疫原性以外の共変量は基本モデルに組み込まれていた

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 106
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 107

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1-2　各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日 9
表 2.7.3.1-3　有効性評価項目 12
表 2.7.3.2-1　臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約 17
表 2.7.3.2-2　有効性評価試験の結果 18
表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 22
表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 28
表 2.7.3.3-3　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 34
表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 37
表 2.7.3.3-5　日本人における投与群別の予後不良因子に該当する被験者割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 42
表 2.7.3.3-6　治療期を終了した被験者の理由の内訳（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 43
表 2.7.3.3-7　治療期を終了した被験者の理由の内訳（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 45
表 2.7.3.3-8　治療期を終了した被験者の理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 47
表 2.7.3.3-9　治療期を終了した被験者の理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 48
表 2.7.3.3-10　海外第Ⅰ相試験（CA209003）の主な選択基準及び除外基準 50
表 2.7.3.3-11　海外第Ⅱ相試験（CA209010）の主な選択基準及び除外基準 50

表 2.7.3.3-12　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の主な選択基準及び除外基準 51
表 2.7.3.3-13　生存率（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 52
表 2.7.3.3-14　OS の結果（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 57
表 2.7.3.3-15　生存率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人） 58
表 2.7.3.3-16　国別の OS の解析結果（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 59
表 2.7.3.3-17　ORR（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 61
表 2.7.3.3-18　各用量群の ORR（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 63
表 2.7.3.3-19　ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 65
表 2.7.3.3-20　ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 66
表 2.7.3.3-21　PFS 率（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 68
表 2.7.3.3-22　PFS（中央値）及び PFS 率（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 69
表 2.7.3.3-23　PFS（中央値）及び PFS 率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 72
表 2.7.3.3-24　PFS（中央値）及び PFS 率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 74
表 2.7.3.3-25　BOR（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 78
表 2.7.3.3-26　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 84
表 2.7.3.3-27　疾患関連症状進行率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 87
表 2.7.3.3-28　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 88
表 2.7.3.3-29　疾患関連症状進行率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 89
表 2.7.3.3-30　OS に対する部分集団解析（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 94
表 2.7.3.3-31　PD-L1 発現状況別の ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体） 104

図

図 2.7.3.1-1　治験デザインの概略（海外第Ⅰ相試験：CA209003） 10

図 2.7.3.1-2　治験デザインの概略（海外第Ⅱ相試験：CA209010）..... 11
図 2.7.3.1-3　治験デザインの概略（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）..... 12
図 2.7.3.3-1　Kaplan-Meier 生存曲線（海外第Ⅰ相試験：CA209003，All Treated Subjects，RCC 患者）..... 52
図 2.7.3.3-2　Kaplan-Meier 生存曲線（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects）..... 53
図 2.7.3.3-3　Kaplan-Meier 生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 56
図 2.7.3.3-4　Kaplan-Meier 生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）..... 58
図 2.7.3.3-5　Kaplan-Meier PFS 曲線（海外第Ⅰ相試験：CA209003，All Treated Subjects，RCC 患者）..... 67
図 2.7.3.3-6　Kaplan-Meier PFS 曲線（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects）..... 70
図 2.7.3.3-7　Kaplan-Meier PFS 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 73
図 2.7.3.3-8　Kaplan-Meier PFS 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）..... 75
図 2.7.3.3-9　腫瘍径の変化率の推移（海外第Ⅰ相試験：CA209003，All Treated Subjects，RCC 患者）..... 80
図 2.7.3.3-10　腫瘍径の変化率の推移（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment）..... 81
図 2.7.3.3-11　本薬群における腫瘍径の変化率の推移（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression，全体）..... 82
図 2.7.3.3-12　OS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 91
図 2.7.3.3-13　OS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）..... 92
図 2.7.3.3-14　ORR に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 96
図 2.7.3.3-15　PFS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 98

図 2.7.3.3-16　PFS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）..... 99
図 2.7.3.3-17　PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）..... 101
図 2.7.3.3-18　PD-L1 発現別の生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All PD-L1 Randomized Subjects）..... 103
図 2.7.3.3-19　PD-L1 発現別有効性解析（PFS）（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All PD-L1 Randomized Subjects，全体）..... 105

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
BOR	最良総合効果
CI	信頼区間
CR	完全奏効
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床研究グループ）
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）
NCI-CTCAE	米国 National Cancer Institute -有害事象共通用語規準
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD	進行
PR	部分奏効
PS	Performance Status
QOL	生活の質
RCC	腎細胞がん
RECIST	固形がんの効果判定基準
SD	安定
VEGFR	血管上皮細胞増殖因子受容体

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．ニボルマブ（以下，本薬）の腎細胞がん（以下，RCC）に対する有効性は，進行・再発の悪性腫瘍患者（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）を対象とした海外第 I 相試験（CA209003），1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010），並びに 1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の 3 試験の結果に基づき評価した．海外第 I 相試験（CA209003）は，本薬の用法・用量（3 mg/kg の 2 週間間隔投与）の設定において重要な試験であり，RCC 患者 34 名の有効性及び安全性データが含まれることから，また海外第Ⅱ相試験（CA209010）は，用法・用量は異なるが淡明細胞型 RCC 患者の有効性及び安全性データが含まれることから，いずれも評価資料とした．なお，海外第 I 相試験（CA209003）及び海外第Ⅱ相試験（CA209010）は，その後の転帰調査に基づいて更新された全生存期間（以下，OS）等の結果について総括報告書の補遺が作成されている．それらの結果を 2.7.6 個々の試験のまとめに示し，本章も最新の結果をもとに記載した．

各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日を表 2.7.3.1-2 に示した．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	試験の目的	試験 デザイン	用法・用量	被験者数 （有効性評価対象）	有効性の 主な評価項目
海外第Ⅰ相試験 CA209003	進行・再発の悪性腫瘍患者 （RCC，NSCLC，PC， CRC 及び MEL）	安全性，忍容性， 薬物動態	非盲検 用量漸増 反復投与	ニボルマブ 0.1，0.3，1，3，10 mg/kg， Q2W，静脈内投与	全体：306 名 ［RCC 患者：34 名］	ORR
海外第Ⅱ相試験 CA209010	1 剤以上の血管新生阻害剤 の治療歴を有する進行性又 は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	有効性（用量反応 性），安全性，薬 物動態	二重盲検 3 群比較	ニボルマブ 0.3，2，10 mg/kg，Q3W， 静脈内投与	168 名	PFS
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-03/ CA209025	1 又は 2 剤の血管新生阻害 剤の治療歴を有する進行性 又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	有効性，安全性	非盲検 実薬対照	ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 エベロリムス 10 mg，1 日 1 回，経口投与	821 名［日本人：63 名］ 本薬群：410 名 ［日本人：37 名］ エベロリムス群：411 名 ［日本人：26 名］	OS

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，PC：前立腺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，
ORR：奏効率，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

表 2.7.3.1-2　各試験の報告書の状況及びデータカットオフ日

試験の種類 試験番号	対象	報告書の状況	データカットオフ日
海外第Ⅰ相試験 CA209003	進行・再発の悪性腫瘍患者（RCC，NSCLC，PC,CRC 及び MEL）	最終報告	治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 転帰調査　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
海外第Ⅱ相試験 CA209010	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	最終報告	臨床データ：2013 年 5 月 15 日 転帰調査　：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-03/ CA209025	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	最終報告	2015 年 6 月 18 日

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，PC：前立腺がん，CRC：大腸がん，
MEL：悪性黒色腫

2.7.3.1.1　　試験デザイン

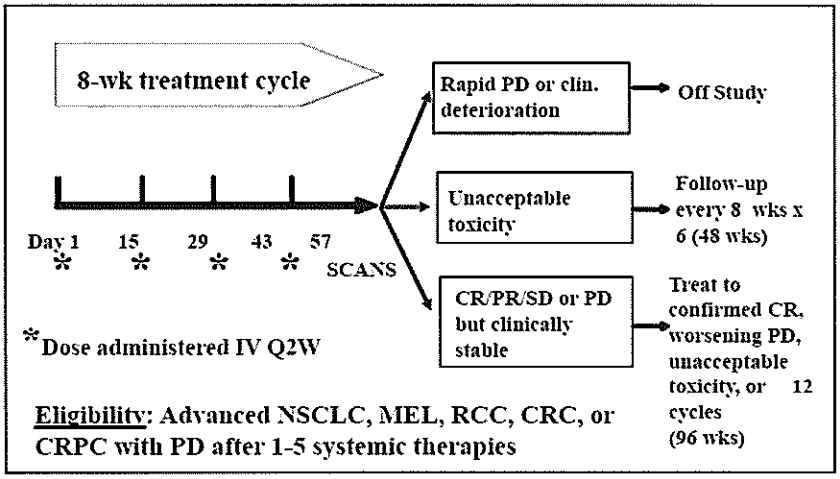
1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した．

本試験は，代替治療がない進行・再発の悪性腫瘍（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）患者を対象に，本薬を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした非盲検用量漸増試験である．用法・用量は，本薬 0.1～10 mg/kg を 2 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとした．本試験は，スクリーニング期（28 日以内），治療期（96 週間又は 48 回投与まで）及び後観察期（48 週間まで）の 3 期で構成した．治療サイクルは 8 週間とし，各治療サイクルでは，本薬を 2 週間間隔で投与し，抗腫瘍効果は 8 週間（52～56 日目）間隔で RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき評価した．なお，同一被験者において本薬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延期することは可能とした．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状況を確認した．

有効性は探索的に評価した．有効性の主な評価項目は奏効率（以下，ORR）とし，最良総合効果（以下，BOR），無増悪生存期間（以下，PFS），奏効に至るまでの期間，奏効期間及び OS を評価した．

図 2.7.3.1-1　治験デザインの概略（海外第Ⅰ相試験：CA209003）



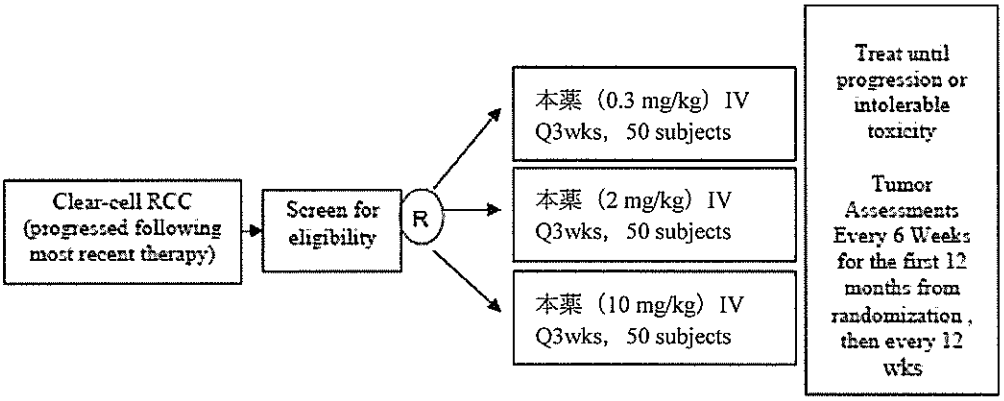
Abbreviations: CR: complete response, CRC: colorectal cancer, CRPC: castrate-resistant prostate cancer, IV: intravenous, mel: melanoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, PD: progressive disease, PR: partial response, Q2W: every 2 weeks, RCC: renal cell carcinoma, SD: stable disease, wks: weeks

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した.

本試験は，1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，本薬の有効性を検討することを目的とした，無作為化二重盲検 3 群間用量探索第Ⅱ相試験である．なお，進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する治療歴は最大 3 レジメンまでとした．用法・用量は，本薬 0.3，2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で 60 分かけて静脈内投与することとし，抗腫瘍効果は，最初の 12 カ月間は 6 週間間隔で，それ以降は 12 週間間隔で RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．本試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成し，病勢進行（以下，PD），許容できない毒性の発現，死亡又は治験実施計画書に定めた他の理由による投与中止まで治療期スケジュールに従い抗腫瘍効果の評価を継続した．主要評価項目は PFS とし，副次的評価項目は ORR，奏効に至るまでの期間，奏効期間及び OS とした.

図 2.7.3.1-2　治験デザインの概略（海外第Ⅱ相試験：CA209010）



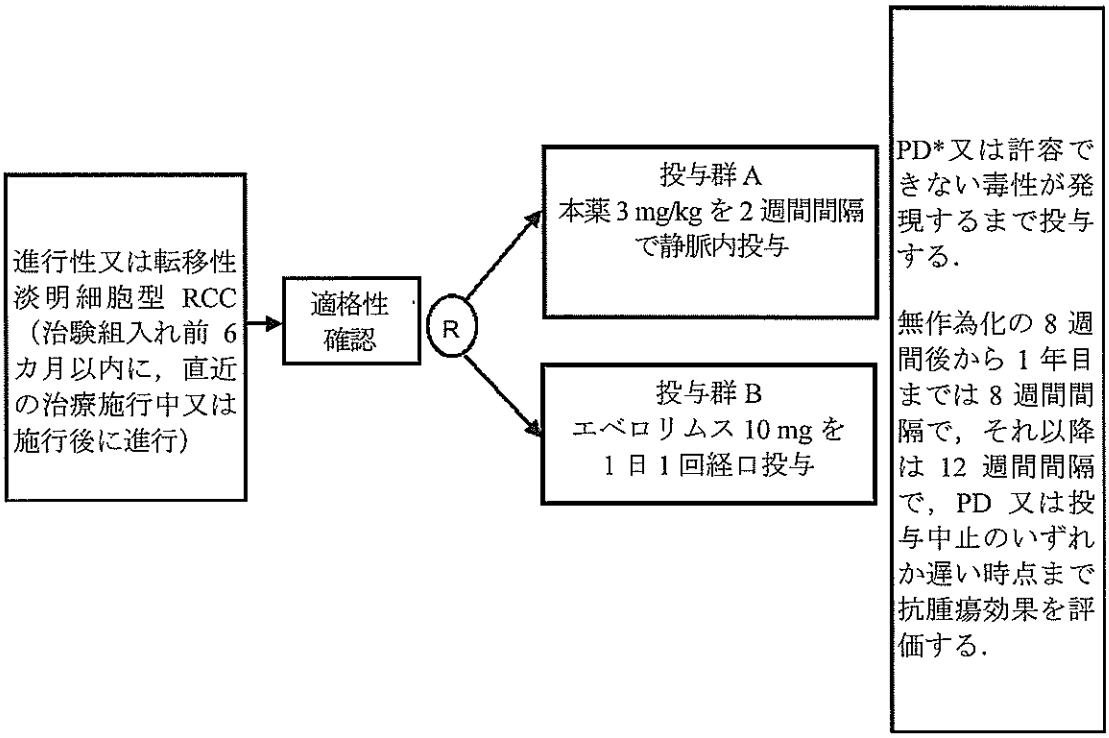
Abbreviations: RCC = renal cell carcinoma; R = randomization; IV = intravenously; Q3wks = every 3 weeks.

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示した.

本試験は，1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に，本薬の有効性をエベロリムスと比較することを目的とした，無作為化非盲検第Ⅲ相試験である．なお，進行性又は転移性の RCC に対する治療歴は，最大 3 レジメンまでとした．被験者を，地域（米国及びカナダ，西欧諸国，その他の国々），Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類（favorable リスク，intermediate リスク，poor リスク）及び血管新生阻害剤の治療歴（1 剤，2 剤）を層別因子として，本薬群とエベロリムス群に 1：1 の比率で割付けた．本薬群の被験者には本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し，対照群のエベロリムス群の被験者にはエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回経口投与した．抗腫瘍効果は，無作為化から 1 年目までは 8 週間間隔で，それ以降は 12 週間間隔で RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．治験薬の投与は，進行又は許容できない毒性が発現するまで継続可能とした．主要評価項目は OS とし，副次的評価項目は ORR，PFS，奏効期間，バイオマーカーとしての PD-L1 の評価などとした．OS の解析は，最終解析を約 569 件のイベント（死亡）発生後に，また中間解析を少なくとも 398 件のイベント（最終解析に必要なイベント数の 70%）発生後にそれぞれ実施することとした．なお，正確に 398 件の OS イベントが発生した時点で中間解析を実施した場合，有効性の基準を O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき EAST v5.4 を用いて算出し，p 値が 0.0148 以下であれば，データモニタリング委員会によって治験を有効中止することがあることを事前に規定した（OS の最終解析の名目上の有意水準は 0.0455 とした）.

図 2.7.3.1-3　治験デザインの概略（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）



*：臨床的有用性が確認されかつ治験薬に対する忍容性があると実施施設の医師が評価した被験者については，実施施設の医師が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて一度目の進行と評価した後であっても，治験薬の投与継続を検討する．更なる進行が確認された場合は当該被験者の治験薬投与を中止しなければならない．

2.7.3.1.2　　有効性評価項目

有効性評価に用いた臨床試験の解析対象集団及び主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示した．

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目

試験の種類 試験番号	評価項目	有効性解析対象集団
海外第Ⅰ相試験 CA209003	主な有効性評価項目：ORR その他の有効性評価項目：BOR，PFS，奏効に至るまでの期間，奏効期間，OS	All Treated Subjects： 1 回以上治験薬を投与された被験者
海外第Ⅱ相試験 CA209010	主要評価項目：PFS 副次的評価項目：ORR，奏効に至るまでの期間，奏効期間，OS	All Randomized Subjects： 無作為化されたすべての被験者
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-03/ CA209025	主要評価項目：OS 副次的評価項目：ORR，PFS，PD-L1 発現別の OS，奏効期間	All Randomized Subjects： 無作為化されたすべての被験者

ORR：奏効率，BOR：最良総合効果，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

以下に，海外第Ⅰ相試験（CA209003），海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の主な有効性評価項目の評価方法及び統計的手法を示した．

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003）

（1） 主な有効性評価項目：ORR

ORR は，BOR が部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）と判定された被験者の，治験薬が投与されたすべての被験者に対する割合と定義した．BOR は，RECIST ガイドライン 1.0 版に基づき実施施設の医師により判定された．

各投与群で ORR を算出し，95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．

（2） その他の有効性評価項目

a） 奏効期間

奏効期間は，BOR が最初に PR 又は CR と評価されてから，PD と評価された又は死亡のうちいずれか早い時点までの期間と定義した．

各投与群で Kaplan-Meier 法により奏効期間（中央値）を推定し，95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．

b） 無増悪生存期間（PFS）

PFS は，治験薬の初回投与日から，PD と評価された又は死亡のうちいずれか早い時点までの期間と定義した．

各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS（中央値）を推定し，95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．

c） 全生存期間（OS）

OS は，治験薬の初回投与日から死亡日までの期間と定義した．死亡しなかった被験者は最後に生存が確認された日をもって打切った．

各投与群で Kaplan-Meier 法により OS（中央値）を推定し，95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

（1）　主要評価項目：PFS

PFS は，無作為化された日から，最初に PD（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく）と評価された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した．PD と評価されなかった被験者はデータカットオフ日で，がんに対する後治療を受けた被験者は後治療の施行開始日でそれぞれ打切りとした．

各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS 曲線及び PFS（中央値）を推定した．PFS（中央値）の両側 80%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．また，層別 log-rank 傾向検定により，用量反応性を評価した．

（2）　副次的評価項目

a）ORR

ORR は，BOR が PR 又は CR と判定された被験者の，無作為化されたすべての被験者に対する割合と定義した．BOR は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき実施施設の医師により判定された．

各投与群で ORR を算出し，ORR の両側 80%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．

用量反応性は，正確な Cochran-Armitage 傾向検定を用いて評価した．

b）OS

OS は，無作為化された日から死亡日までの期間と定義した．死亡しなかった被験者は，最後に生存が確認された日をもって打切った．

各投与群で Kaplan-Meier 法により生存曲線及び OS（中央値）を推定した．OS（中央値）の両側 80%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

（1）　主要評価項目：OS

OS は，無作為化された日から死亡日までの期間と定義した．死亡しなかった被験者は，最後に生存が確認された日をもって打切った．

OS の解析において，地域，MSKCC リスク分類及び血管新生阻害剤の治療歴を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，2 群間で比較した．

各投与群で Kaplan-Meier 法により生存曲線，OS（中央値）及び各時点の生存率を推定した．OS（中央値）の両側 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．生存率の両側 95%CI は Greenwood 法を用いて算出した．投与群間のハザード比及びその両側 98.52%CI

は，投与群を単一の共変量とし，上記の因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

なお，中間解析の結果に基づき本試験が有効中止となったため，中間解析を最終解析とした．

(2) 副次的評価項目

a) ORR

ORR は，BOR が PR 又は CR と判定された被験者の，無作為化されたすべての被験者に対する割合と定義した．BOR は，無作為化された日から PD と評価された日又は後治療の施行開始日のいずれか早い方の日までに記録された，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく実施施設の医師判定による最良効果の評価と定義した．

ORR の解析において，OS の解析と同じ因子を調整因子とした Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いて 2 群間で比較し，オッズ比及びその両側 95%CI を算出した．

各投与群で ORR を算出し，その両側 95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した．

b) PFS

PFS は，無作為化された日から，実施施設の医師により RECIST ガイドライン 1.1 版又は臨床的評価に基づいて最初に PD と評価された日又はあらゆる原因による死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した．

PFS の解析において，OS の解析と同じ因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，2 群間で比較した．

各投与群で Kaplan-Meier 法により PFS 曲線，PFS（中央値）及び 6 カ月時点の PFS 率を推定した．PFS（中央値）の 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．PFS 率の 95%CI は Greenwood 法を用いて算出した．投与群間のハザード比及び 95%CI は，投与群を単一の共変量とし，上記の因子を調整因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

c) PD-L1 の発現による OS

PD-L1 の発現の有無及び PD-L1 免疫組織データが欠落又は未確定の被験者における各投与群の生存曲線及び OS（中央値）を推定し，95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて算出した．

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約を表 2.7.3.2-1，有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-2 に示した．また，各試験の有効性の概要を以下に示した．

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性及び安全性を検討した試験の要約

試験の種類 試験番号	試験施設数 場所	対象患者	デザイン 対照の種類	試験薬，投与量， 投与方法，投与経路	試験の目的	被験者数	有効性の 主な評価項目
海外第Ⅰ相試験 CA209003	13 施設 米国	RCC， NSCLC，PC， CRC 及び MEL	非盲検 非対照 用量漸増 反復投与 長期観察	本薬：0.1，0.3，1， 3，10 mg/kg， Q2W，静脈内投与	安全性，忍容性 薬物動態	306 名 ［RCC：34 名］	ORR
海外第Ⅱ相試験 CA209010	39 施設 4 カ国	RCC	二重盲検 3 群比較	本薬：0.3，2，10 mg/kg，Q3W，静脈 内投与	有効性（用量反 応性），安全 性，薬物動態	168 名	PFS
国際共同第Ⅲ相試験 ONO-4538-03/ CA209025	146 施設 日本を含む 24 カ国	RCC	非盲検 実薬対照	本薬：3 mg/kg， Q2W，静脈内投与 エベロリムス： 10 mg，1 日 1 回， 経口投与	有効性，安全性	821 名 ［日本人：63 名］ 本薬群：410 名 ［日本人：37 名］ エベロリムス群：411 名 ［日本人：26 名］	OS

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，PC：前立腺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，
ORR：奏効率，PFS：無増悪生存期間，OS：全生存期間

表 2.7.3.2-2　有効性評価試験の結果

試験の種類 試験番号	有効性評価 対象被験者数	投与群（無作為化被験者）	主な 有効性評価項目	結果	
海外第Ⅰ相試験 CA209003	All Treated Subjects [a] ：34 名	1 mg/kg 群（18 名） 10 mg/kg 群（16 名）	ORR[b]	全体	29.4%
				1 mg/kg 群	27.8%
				10 mg/kg 群	31.3%
			OS（中央値）	全体	22.4 カ月
				1 mg/kg 群	29.3 カ月
				10 mg/kg 群	18.8 カ月
			PFS（中央値）	全体	7.26 カ月
				1 mg/kg 群	4.73 カ月
				10 mg/kg 群	7.95 カ月
海外第Ⅱ相試験 CA209010	All Randomized Subjects：168 名	0.3 mg/kg 群（60 名） 2 mg/kg 群（54 名） 10 mg/kg 群（54 名）	PFS（中央値）	0.3 mg/kg 群	2.69 カ月
				2 mg/kg 群	4.04 カ月
				10 mg/kg 群	4.17 カ月
			ORR[b]	0.3 mg/kg 群	20.0%
				2 mg/kg 群	22.2%
				10 mg/kg 群	20.4%
			OS（中央値）	0.3 mg/kg 群	18.45 カ月
				2 mg/kg 群	25.46 カ月
				10 mg/kg 群	24.82 カ月
国際共同 第Ⅲ相試験 ONO-4538-03 /CA209025	All Randomized Subjects：821 名 （日本人：63 名）	本薬群 （410 名，日本人：37 名） エベロリムス群 （411 名，日本人：26 名）	OS（中央値）	3 mg/kg 群	全体：25.00 カ月，日本人：27.37 カ月
				エベロリムス群	全体：19.55 カ月，日本人：未達
			ORR[b]	3 mg/kg 群	全体：25.1%，日本人：43.2%
				エベロリムス群	全体：5.4%，日本人：7.7%
			PFS	3 mg/kg 群	全体：4.60 カ月，日本人：5.59 カ月
				エベロリムス群	全体：4.44 カ月，日本人：9.43 カ月

a）RCC 患者，b）実施施設の医師判定，
ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間

2.7.3.2.1　　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

代替治療のない進行・再発の悪性腫瘍患者（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）を対象とし，計 306 名（0.1 mg/kg 群：17 名，0.3 mg/kg 群：18 名，1 mg/kg 群：86 名，3 mg/kg 群：54 名及び 10 mg/kg 群：131 名）に本薬を投与した．このうち，RCC 患者は 1 mg/kg 群の 18 名及び 10 mg/kg 群の 16 名であった．以下に，RCC 全体（34 名）並びに 1 及び 10 mg/kg 群の RCC の結果を示した．

主な有効性評価項目の ORR（実施施設の医師判定）は，RCC 全体で 29.4%（10/34 名）であり，1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 27.8%（5/18 名）及び 31.3%（5/16 名）であった．奏効期間は，RCC 全体で 12.9 カ月［95%CI：8.4，－］であり，1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 12.9 カ月［95%CI：9.2，－］及び 12.9 カ月［95%CI：8.4，－］であった．

OS（中央値）は，RCC 全体で 22.4 カ月［95%CI：12.5，－］であり，1 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 29.3 カ月［95%CI：11.5，－］及び 18.8 カ月［95%CI：11.4，－］であった．RCC 全体の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率は，それぞれ 71%，48%及び 44%であった．

PFS（中央値）は，RCC 全体で 7.26 カ月［95%CI：3.61，10.91］であり，1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 4.73 カ月［95%CI：1.94，10.91］及び 7.95 カ月［95%CI：1.74，13.96］であった．

2.7.3.2.2　　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とし，計 168 名（0.3 mg/kg 群：60 名，2 mg/kg 群：54 名及び 10 mg/kg 群：54 名）が無作為化された．

主要評価項目の PFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 2.69 カ月［80%CI：1.81，3.02］，4.04 カ月［80%CI：2.76，4.24］及び 4.17 カ月［80%CI：2.79，5.49］であり，用量反応性は認められなかった（層別 log-rank 傾向検定，p=0.924，両側 20%有意水準）．

ORR（実施施設の医師判定）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 20.0%（12/60 名）［80%CI：13.4，28.2］，22.2%（12/54 名）［80%CI：15.0，31.1］及び 20.4%（11/54 名）［80%CI：13.4，29.1］であった．

OS（中央値）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 18.45 カ月［80% CI：16.23，23.98］，25.46 カ月［80%CI：19.78，31.24］及び 24.82 カ月［80%CI：15.31，25.95］であった．

2.7.3.2.3　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とし（無作為化された被験者は計 821 名，うち日本人は 63 名），本薬群に無作為化された 410 名のうち 406 名に本薬が投与され（日本人は無作為化された 37 名全員に投与された），エベロリムス群に無作為化された 411 名のうち 397 名にエベロリムスが投与された（日本人は無作為化された 26 名全員に投与された）．データカットオフ時点で，本薬群の 67 名（16.5%）及びエベロリムス群の 28 名（7.1%）がそれぞれ治療期を継続中であった［日本人はそれぞれ 10 名（27.0%）及び 4 名（15.4%）が治療期を継続中であった］．

主要評価項目の OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0018）．日本人における OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月［95%CI：23.62，－］，エベロリムス群は中央値に未達であり，ハザード比は 1.68［95%CI：0.58，4.84］（Cox 比例ハザードモデル）及び 1.50［95%CI：0.49，4.54］（層別 Cox 比例ハザードモデル）であった．

ORR（実施施設の医師判定）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.1%（103/410 名）［95%CI：21.0，29.6］及び 5.4%（22/411 名）［95%CI：3.4，8.0］であり，本薬群の ORR はエベロリムス群と比較して有意に高かった（Cochran-Mantel Haenszel 検定，p＜0.0001）．本薬群のエベロリムス群に対するオッズ比は 5.98［95%CI：3.68，9.72］であった．日本人における ORR は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 43.2%（16/37 名）［95%CI：27.1，60.5］及び 7.7%［95%CI：0.9，25.1］であり，オッズ比は 9.14（2/26 名）［95%CI：1.76，88.33］であった（Unweighted）．

PFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 4.60 カ月［95%CI：3.71，5.39］及び 4.44 カ月［95%CI：3.71，5.52］，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 0.88［95%CI：0.75，1.03］であり，両群間に統計学的な有意差は認められなかった（層別 log-rank 検定，p＝0.1135）．日本人における PFS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 5.59 カ月［95%CI：4.99，11.10］及び 9.43 カ月［95%CI：5.09，15.51］，ハザード比は 1.02［95%CI：0.55，1.89］（Cox 比例ハザードモデル）であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

進行・再発の悪性腫瘍患者（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）を対象とした海外第Ⅰ相試験（CA209003），1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び 1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の成績を本項に示す．なお，海外第Ⅰ相試験（CA209003）については，RCC 患者の成績を示した．

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003）

RCC 患者 34 名の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に示した．

性別は，男性が 76.5%（26 名）であった．年齢（中央値）は 57.5 歳であり，65 歳以上の被験者が 23.5%（8 名）含まれていた．Performance Status（ECOG）［以下，PS（ECOG）］は，0 が 50.0%（17 名）及び 1 が 50.0%（17 名）であった．

すべての被験者に前治療歴があり，薬物療法による前治療歴が 3 レジメン以上の被験者は 44.1%（15 名）であった．前治療は，血管新生阻害剤（70.6%）が最も多かった．

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
AGE (YEARS)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			56.8		56.8	56.8
MEDIAN			57.0		59.5	57.5
MIN , MAX			42 , 73		35 , 74	35 , 74
Q1 , Q3			52 , 59		49 , 67	50 , 63
STANDARD DEVIATION			7.91		12.01	9.89
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
>= 65	0	0	3 (16.7)	0	5 (31.3)	8 (23.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
AGE CATEGORIZATION (%)?						
< 75	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
>= 75	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.3.1A］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 1）

All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
FEMALE AGE CATEGORIZATION (%)						
<= 50	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.9)
> 50	0	0	3 (16.7)	0	3 (18.8)	6 (17.6)
NOT Applicable (MALE)	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
GENDER (%)						
MALE	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
FEMALE	0	0	3 (16.7)	0	5 (31.3)	8 (23.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
RACE (%)						
WHITE	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0	0	0	0
ASIAN	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
ETHNICITY (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	0	0	17 (94.4)	0	16 (100.0)	33 (97.1)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.3.1A］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 2）
All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Baseline						
HEIGHT (CM)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			176.7		174.5	175.7
MEDIAN			176.5		178.0	177.5
MIN , MAX			161.0 , 191.0		160.0 , 185.0	160.0 , 191.0
Q1 , Q3			170.0 , 183.0		167.5 , 182.5	169.0 , 183.0
STANDARD DEVIATION			9.23		8.69	8.91
WEIGHT (KG)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			97.4		83.9	91.0
MEDIAN			94.3		78.0	82.3
MIN , MAX			50.2 , 152.6		55.1 , 148.8	50.2 , 152.6
Q1 , Q3			80.5 , 116.8		73.3 , 86.0	74.4 , 106.0
STANDARD DEVIATION			27.52		22.88	25.98
PERFORMANCE STATUS (ECOG)						
0	0	0	7 (38.9)	0	10 (62.5)	17 (50.0)
1	0	0	11 (61.1)	0	6 (37.5)	17 (50.0)
2	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.3.1B］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 3）

All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects							
	NSCLC-SQ N=54	NSCLC-NSQ N=74	NSCLC[a] N=129	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

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 5.3.3.1-1］

表 2.7.3.3-1　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 4）

All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Previous Anti-Angiogenic						
No	0	0	4 (22.2)	0	6 (37.5)	10 (29.4)
Yes	0	0	14 (77.8)	0	10 (62.5)	24 (70.6)
Previous Immunotherapy						
No	0	0	11 (61.1)	0	5 (31.3)	16 (47.1)
Yes	0	0	7 (38.9)	0	11 (68.8)	18 (52.9)
Previous mTOR Inhibitor						
No	0	0	9 (50.0)	0	14 (87.5)	23 (67.6)
Yes	0	0	9 (50.0)	0	2 (12.5)	11 (32.4)
Previous Medications - Other						
No	0	0	9 (50.0)	0	9 (56.3)	18 (52.9)
Yes	0	0	9 (50.0)	0	7 (43.8)	16 (47.1)

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
RCC = RENAL CELL CARCINOMA
Prior therapy subgroups not captured on the CRF are based on Adjudication by Clinical from recorded prior therapy generic names.
Proportions of subjects with specific cancer therapy are over all treated subjects within that dose and tumor type.

Program Source: [redacted] [redacted]20[redacted]:12:07:39

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.3.2G］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で無作為化された被験者 168 名の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示した．

人種は，白人が 93.5%（157 名）であり，アジア人は 4.2%（7 名）であった．性別は，男性が 72.0%（121 名）であった．年齢（中央値）は 61.0 歳であり，65 歳以上の被験者が 32.7%（55 名）含まれていた．3 用量群の背景因子は類似していたが，年齢分布で 65 歳未満の被験者割合が 2 mg/kg 群で数値上高かった（0.3 mg/kg 群：61.7%，2 mg/kg 群：75.9% 及び 10 mg/kg 群：64.8%）．

ベースライン時の MSKCC リスク分類及び前治療の全身療法の薬剤数は 3 用量群で類似していた．全体での MSKCC リスク分類では，favorable リスク（0）が 33.3%，intermediate リスク（1）が 41.7%及び poor リスク（2-3）が 25.0%であった．

ベースライン時の Karnofsky Performance Score（KPS）は，80～100%が大部分（87.5%，147 名）であった．KPS が 90%又は 100%の被験者割合は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 63.3%（38 名），44.4%（24 名）及び 51.9%（28 名）であり，KPS が 70%又は 80%の被験者の割合はそれぞれ 36.7%（22 名），55.6%（30 名）及び 46.3%（25 名）であった．

無作為化された被験者全員（168 名）が進行性又は転移性 RCC に対する全身療法を受けており，2 レジメン以上及び 3 レジメン以上の被験者はそれぞれ 70.2%（118 名）及び 33.3%（56 名）であった．また，被験者全員が 1 剤以上の血管新生阻害剤の投与を受けており，2 剤以上の血管新生阻害剤の投与を受けていた被験者は 38.1%（64 名）であった．

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
AGE (YEARS)				
N	60	54	54	168
MEAN	61.0	60.8	60.6	60.8
MEDIAN	61.0	61.0	60.5	61.0
MIN , MAX	39 , 80	37 , 81	38 , 81	37 , 81
Q1 , Q3	54.0 , 67.0	56.0 , 64.0	55.0 , 67.0	55.0 , 67.0
STANDARD DEVIATION	8.82	8.23	9.61	8.85
AGE CATEGORIZATION (%)				
<65	37 (61.7)	41 (75.9)	35 (64.8)	113 (67.3)
65-<75	20 (33.3)	9 (16.7)	15 (27.8)	44 (26.2)
>=75	3 (5.0)	4 (7.4)	4 (7.4)	11 (6.5)
GENDER (%)				
MALE	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
FEMALE	19 (31.7)	14 (25.9)	14 (25.9)	47 (28.0)
FEMALE AGE CATEGORY (%)				
<=50	2 (3.3)	0	2 (3.7)	4 (2.4)
>50	17 (28.3)	14 (25.9)	12 (22.2)	43 (25.6)
NOT APPLICABLE(MALE)	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
RACE (%)				
WHITE	58 (96.7)	48 (88.9)	51 (94.4)	157 (93.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (1.8)
ASIAN	2 (3.3)	3 (5.6)	2 (3.7)	7 (4.2)
OTHER	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Baseline Stratification Factors (a)				
MSKCC RISK FACTORS (%)				
0	20 (33.3)	18 (33.3)	18 (33.3)	56 (33.3)
1	26 (43.3)	22 (40.7)	22 (40.7)	70 (41.7)
2-3	14 (23.3)	14 (25.9)	14 (25.9)	42 (25.0)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC THERAPIES IN ADVANCED SETTING (%)				
1	16 (26.7)	15 (27.8)	15 (27.8)	46 (27.4)
>1	44 (73.3)	39 (72.2)	39 (72.2)	122 (72.6)
Pretreatment Tumor Assessment				
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION(b) (%)	60 (100.0)	54 (100.0)	54 (100.0)	168 (100.0)
SITE OF LESION(b) (c) (%)				
VISCERAL, LUNG	46 (76.7)	39 (72.2)	39 (72.2)	124 (73.8)
LYMPH NODE	29 (48.3)	35 (64.8)	34 (63.0)	98 (58.3)
OTHER	14 (23.3)	21 (38.9)	19 (35.2)	54 (32.1)
VISCERAL, LIVER	15 (25.0)	13 (24.1)	19 (35.2)	47 (28.0)
SKIN/SOFT TISSUE	18 (30.0)	11 (20.4)	11 (20.4)	40 (23.8)
VISCERAL, ADRENAL	8 (13.3)	19 (35.2)	10 (18.5)	37 (22.0)
VISCERAL, OTHER	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)	33 (19.6)
KIDNEY	8 (13.3)	10 (18.5)	9 (16.7)	27 (16.1)
INTESTINE	0	0	2 (3.7)	2 (1.2)
BONE (d)	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION(c) (%)				
1	13 (21.7)	5 (9.3)	12 (22.2)	30 (17.9)
2	19 (31.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	43 (25.6)
3	18 (30.0)	22 (40.7)	9 (16.7)	49 (29.2)
4	6 (10.0)	13 (24.1)	14 (25.9)	33 (19.6)
>=5	4 (6.7)	3 (5.6)	6 (11.1)	13 (7.7)
SUM OF LONGEST DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)				
N	60	54	53	167
MEDIAN (MIN - MAX)	95.5 (12 - 380)	102.0 (16 - 384)	96.0 (22 - 266)	96.0 (12 - 384)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 5.3.2-1］

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

All Randomized Subjects

Period	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Performance Status				
SCREENING				
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)				
60	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
70	7 (11.7)	8 (14.8)	5 (9.3)	20 (11.9)
80	15 (25.0)	22 (40.7)	20 (37.0)	57 (33.9)
90	23 (38.3)	11 (20.4)	18 (33.3)	52 (31.0)
100	15 (25.0)	13 (24.1)	10 (18.5)	38 (22.6)

(a) IVRS source.
(b) Subjects may have lesions at more than one site.
(c) Includes both target and non-target lesions.
(d) Bone lesions were also captured as "other" or "skin/soft tissue."

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 5.3.2-1］

表 2.7.3.3-2　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 3）

All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
PRIOR RADIOTHERAPY (%)				
YES	18 (30.0)	21 (38.9)	22 (40.7)	61 (36.3)
NO	42 (70.0)	33 (61.1)	32 (59.3)	107 (63.7)
PRIOR SURGERY (%)				
YES	58 (96.7)	53 (98.1)	54 (100.0)	165 (98.2)
NO	2 (3.3)	1 (1.9)	0	3 (1.8)
PRIOR CYTOKINE REGIMEN IN METASTATIC SETTING (%)				
YES	16 (26.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	40 (23.8)
NO	44 (73.3)	43 (79.6)	41 (75.9)	128 (76.2)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	16 (26.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	50 (29.8)
2	20 (33.3)	19 (35.2)	23 (42.6)	62 (36.9)
3	23 (38.3)	19 (35.2)	13 (24.1)	55 (32.7)
>3	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC ANTI-ANGIOGENIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	34 (56.7)	35 (64.8)	35 (64.8)	104 (61.9)
2	22 (36.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	56 (33.3)
3	4 (6.7)	3 (5.6)	1 (1.9)	8 (4.8)

(a) CRF source

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 5.3.3.2-1］

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で無作為化された被験者 821 名［本薬群：410 名（日本人：37 名），エベロリムス群：411 名（日本人：26 名）］の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性について，全体の結果を表 2.7.3.3-3 に，日本人の結果を表 2.7.3.3-4 にそれぞれ示した．

全体集団を対象として，IVRS に登録された MSKCC リスク分類（favorable リスク，intermediate リスク，poor リスク）及び血管新生阻害剤の治療歴（1 剤，2 剤）を層別因子とし，投与群，人種（日本人，日本人以外）及び投与群×人種を説明変数として交互作用の有無について解析した結果，投与群×人種の交互作用は認められなかった（p=0.2779）．

a） 全体

試験全体（821 名）の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は，以下のとおりであった．

人種は，白人が 87.7%（720 名）であり，アジア人が 9.0%（74 名）であった．性別は，男性が 75.4%（619 名）であった．年齢（中央値）は 62.0 歳であり，65 歳以上の被験者が 39.5%（324 名）含まれていた．

ベースライン時の MSKCC リスク分類では，favorable リスクが 35.7%（293 名），intermediate リスクが 49.2%（404 名）及び poor リスクが 15.1%（124 名）であった．Heng リスク分類では，favorable リスクが 15.2%（125 名），intermediate リスクが 58.8%（483 名），poor リスクが 21.8%（179 名）及び不明が 4.1%（34 名）であった．

ベースライン時の KPS は，80～100%が大部分（93.3%，766 名）であった．KPS が 90%又は 100%の被験者の割合は 65.8%（540 名）［本薬：67.3%（276 名）及びエベロリムス群：64.2%（264 名），以下同順］であり，KPS が 70%又は 80%の被験者の割合は 33.9%（278 名）［32.2%（132 名）及び 35.5%（146 名）］であった．

無作為化された被験者全員が進行性又は転移性 RCC に対する全身治療を受けており，2 レジメン以上及び 3 レジメン以上の被験者は，それぞれ 35.1%（288 名）及び 4.6%（38 名）であった．また，被験者全員が少なくとも 1 剤の血管新生阻害剤の投与を受けており，2 剤以上の投与を受けていた被験者は 23.4%（192 名）であった．

b） 日本人

日本人（63 名）の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は，以下のとおりであった．

性別は，男性が 74.6%（47 名）であった．年齢（中央値）は 66.0 歳であり，65 歳以上の被験者が 57.1%（36 名）含まれていた．

2.7.3 臨床的有効性
ニボルマブ（RCC）

ベースライン時の MSKCC リスク分類では，favorable リスクが 46.0%（29 名），intermediate リスクが 47.6%（30 名）及び poor リスクが 6.3%（4 名）であった．Heng リスク分類では，favorable リスクが 15.9%（10 名），intermediate リスクが 54.0%（34 名），poor リスクが 14.3%（9 名）及び不明が 15.9%（10 名）であった．

ベースライン時の KPS は全被験者が 80～100%であった．KPS が 90%又は 100%の被験者は 88.9%（56 名）［本薬：86.5%（32/37 名）及びエベロリムス群：92.3%（24/26 名），以下同順］であり，KPS が 80%であった被験者は 11.1%（7 名）［13.5%（5/37 名）及び 7.7%（2/26 名）］であった．

無作為化された日本人全員が進行性又は転移性 RCC に対する全身療法を受けており，2 レジメン以上及び 3 レジメン以上の被験者はそれぞれ 47.6%（30 名）及び 12.7%（8 名）であった．また，日本人全員が少なくとも 1 剤以上の血管新生阻害剤の投与を受けており，2 剤以上の血管新生阻害剤の投与を受けていた被験者は 22.2%（14 名）であった．日本人全員が VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けていた．

また，RCC の予後因子として報告されている MSKCC リスク分類（poor リスク）[1)]，Heng リスク分類（poor リスク）[2)]，KPS（＜90%）[3)]，RCC 診断から治療開始までの期間（1 年未満）[4)]，肝臓転移（あり）[5)]，転移臓器数（＞1）[6)] 及び糖尿病（病歴）[7)] について，日本人における投与群別の予後不良因子に該当する被験者割合を表 2.7.3.3-5 にまとめた．すべての予後不良因子で本薬群の被験者割合は，エベロリムス群と比較して数値上高かった．

表 2.7.3.3-3　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
AGE (YEARS)			
N	410	411	821
MEAN	60.6	61.9	61.3
MEDIAN	62.0	62.0	62.0
MIN , MAX	23 , 88	18 , 86	18 , 88
STANDARD DEVIATION	10.87	10.43	10.66
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	257 (62.7)	240 (58.4)	497 (60.5)
>= 65 AND < 75	119 (29.0)	131 (31.9)	250 (30.5)
>= 75	34 (8.3)	40 (9.7)	74 (9.0)
>= 65	153 (37.3)	171 (41.6)	324 (39.5)
GENDER (%)			
MALE	315 (76.8)	304 (74.0)	619 (75.4)
FEMALE	95 (23.2)	107 (26.0)	202 (24.6)
RACE (%)			
WHITE	353 (86.1)	367 (89.3)	720 (87.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (0.6)
ASIAN	42 (10.2)	32 (7.8)	74 (9.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.2)	1 (0.1)
OTHER	13 (3.2)	7 (1.7)	20 (2.4)

Source: Table S.3.1

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.3.3-3　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）（続き 1）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)			
100	126 (30.7)	134 (32.6)	260 (31.7)
90	150 (36.6)	130 (31.6)	280 (34.1)
80	110 (26.8)	116 (28.2)	226 (27.5)
70	22 (5.4)	30 (7.3)	52 (6.3)
< 70 (A)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
BASELINE MSKCC RISK GROUP (IVRS)			
FAVORABLE	145 (35.4)	148 (36.0)	293 (35.7)
INTERMEDIATE	201 (49.0)	203 (49.4)	404 (49.2)
POOR	64 (15.6)	60 (14.6)	124 (15.1)
HENG RISK GROUP (CRF)			
FAVORABLE	55 (13.4)	70 (17.0)	125 (15.2)
INTERMEDIATE	242 (59.0)	241 (58.6)	483 (58.8)
POOR	96 (23.4)	83 (20.2)	179 (21.8)
NOT REPORTED	17 (4.1)	17 (4.1)	34 (4.1)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	240 (58.5)	207 (50.4)	447 (54.4)
NEVER SMOKED	161 (39.3)	194 (47.2)	355 (43.2)
UNKNOWN	9 (2.2)	10 (2.4)	19 (2.3)
PD-L1 EXPRESSION			
N (B)	370	386	756
MEAN	3.5	3.0	3.2
MEDIAN	0.0	0.0	0.0
MIN , MAX	0 , 90	0 , 80	0 , 90
STANDARD DEVIATION	12.72	10.96	11.85
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	410	411	821
MEDIAN (MIN - MAX)	2.60 (0.1 - 32.7)	2.59 (0.2 - 31.0)	2.59 (0.1 - 32.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	70 (17.1)	77 (18.7)	147 (17.9)
1- < 2 YEARS	99 (24.1)	85 (20.7)	184 (22.4)
2- < 3 YEARS	51 (12.4)	57 (13.9)	108 (13.2)
3- < 4 YEARS	42 (10.2)	34 (8.3)	76 (9.3)
4- < 5 YEARS	22 (5.4)	32 (7.8)	54 (6.6)
>= 5 YEARS	126 (30.7)	126 (30.7)	252 (30.7)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 5.3.1-2］

表 2.7.3.3-3　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）（続き 2）

All Randomized Subjects

	Number (%) of Subjects		
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED IN ADVANCED/METASTATIC SETTING (CRF)			
0	0	0	0
1	278 (67.8)	256 (62.3)	534 (65.0)
2	110 (26.8)	139 (33.8)	249 (30.3)
3	21 (5.1)	16 (3.9)	37 (4.5)
> 3	1 (0.2)	0	1 (0.1)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH ANTI-ANGIOGENIC AGENT RECEIVED			
0	0	0	0
1	317 (77.3)	312 (75.9)	629 (76.6)
2	90 (22.0)	99 (24.1)	189 (23.0)
> 2	3 (0.7)	0	3 (0.4)
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH FDA APPROVED VEGF TKI AGENT IN ADVANCED/METASTATIC SETTING			
YES	394 (96.1)	395 (96.1)	789 (96.1)
NO	16 (3.9)	16 (3.9)	32 (3.9)
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH CYTOKINE AGENT IN ADVANCED/METASTATIC SETTING			
YES	68 (16.6)	74 (18.0)	142 (17.3)
NO	342 (83.4)	337 (82.0)	679 (82.7)
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN IN NEO-ADJUVANT OR ADJUVANT SETTING			
YES	34 (8.3)	27 (6.6)	61 (7.4)
NO	376 (91.7)	384 (93.4)	760 (92.6)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	401 (97.8)	397 (96.6)	798 (97.2)
NO	9 (2.2)	14 (3.4)	23 (2.8)
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	115 (28.0)	115 (28.0)	230 (28.0)
NO	295 (72.0)	296 (72.0)	591 (72.0)

Source: Table S.3.7

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 5.3.3-1］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
AGE (YEARS)			
N	37	26	63
MEAN	63.5	66.3	64.7
MEDIAN	65.0	67.0	66.0
MIN , MAX	39 , 81	43 , 81	39 , 81
STANDARD DEVIATION	10.64	8.09	9.70
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	17 (45.9)	10 (38.5)	27 (42.9)
>= 65 AND < 75	17 (45.9)	12 (46.2)	29 (46.0)
>= 75	3 (8.1)	4 (15.4)	7 (11.1)
>= 65	20 (54.1)	16 (61.5)	36 (57.1)
GENDER (%)			
MALE	26 (70.3)	21 (80.8)	47 (74.6)
FEMALE	11 (29.7)	5 (19.2)	16 (25.4)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	37 (100.0)	26 (100.0)	63 (100.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0

Program Source: [redacted] 20[redacted]:05:51:30

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.3.1-J］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)			
100	22 (59.5)	15 (57.7)	37 (58.7)
90	10 (27.0)	9 (34.6)	19 (30.2)
80	5 (13.5)	2 (7.7)	7 (11.1)
70	0	0	0
< 70	0	0	0
HENG RISK GROUP (CRF)			
FAVORABLE	5 (13.5)	5 (19.2)	10 (15.9)
INTERMEDIATE	22 (59.5)	12 (46.2)	34 (54.0)
POOR	6 (16.2)	3 (11.5)	9 (14.3)
NOT REPORTED	4 (10.8)	6 (23.1)	10 (15.9)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	21 (56.8)	17 (65.4)	38 (60.3)
NEVER SMOKED	16 (43.2)	9 (34.6)	25 (39.7)
UNKNOWN	0	0	0
WEIGHT			
N	37	26	63
MEAN	61.3	64.8	62.7
MEDIAN	60.5	65.7	62.8
MIN , MAX	41 , 105	46 , 88	41 , 105
STANDARD DEVIATION	13.88	10.02	12.46
PD-L1 EXPRESSION			
N (A)	37	26	63
MEAN	0.7	1.2	0.9
MEDIAN	0.0	0.0	0.0
MIN , MAX	0 , 10	0 , 30	0 , 30
STANDARD DEVIATION	1.84	5.88	4.00

(A) N is the number of all Japanese randomized PD-L1 evaluable subjects.
If corrected calcium is missing due to albumin missing, calcium value is used for the corrected calcium.
Program Source: [redacted] 20[redacted]:05:51:28

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.3.2-J］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）
All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
TIME FROM INITIAL DISEASE DIAGNOSIS TO FIRST SYSTEMIC THERAPY RECEIVED IN METASTATIC SETTING			
< 1 YEAR	21 (56.8)	11 (42.3)	32 (50.8)
1- < 2 YEAR	1 (2.7)	1 (3.8)	2 (3.2)
2- < 3 YEAR	0	3 (11.5)	3 (4.8)
3- < 4 YEAR	1 (2.7)	1 (3.8)	2 (3.2)
4- < 5 YEAR	2 (5.4)	2 (7.7)	4 (6.3)
>= 5 YEAR	8 (21.6)	2 (7.7)	10 (15.9)
NOT REPORTED	4 (10.8)	6 (23.1)	10 (15.9)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN RECEIVED IN ADVANCED/METASTATIC SETTING (CRF)			
0	0	0	0
1	22 (59.5)	11 (42.3)	33 (52.4)
2	11 (29.7)	11 (42.3)	22 (34.9)
3	4 (10.8)	4 (15.4)	8 (12.7)
> 3	0	0	0
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH ANTI-ANGIOGENIC AGENT RECEIVED			
0	0	0	0
1	28 (75.7)	21 (80.8)	49 (77.8)
2	9 (24.3)	5 (19.2)	14 (22.2)
> 2	0	0	0

Program Source: [redacted] [redacted]20[redacted]:05:51:13

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.3.7-J］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）
解析対象集団：All Randomised Subjects

項目	Nivolumab		Everolimus		Total	
対象者数	37		26		63	
BASELINE MSKCC RISK GROUP (IVRS)						
FAVORABLE	16	(43.2)	13	(50.0)	29	(46.0)
INTERMEDIATE	18	(48.6)	12	(46.2)	30	(47.6)
POOR	3	(8.1)	1	(3.8)	4	(6.3)
BASELINE MSKCC RISK GROUP (CRF)						
FAVORABLE	16	(43.2)	13	(50.0)	29	(46.0)
INTERMEDIATE	18	(48.6)	12	(46.2)	30	(47.6)
POOR	3	(8.1)	1	(3.8)	4	(6.3)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）表 S.2.7.3.3-1］

表 2.7.3.3-4　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）
All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH FDA APPROVED VEGF TKI AGENT IN ADVANCED/METASTATIC SETTING			
YES	37 (100.0)	26 (100.0)	63 (100.0)
NO	0	0	0
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN WITH CYTOKINE AGENT IN ADVANCED/METASTATIC SETTING			
YES	12 (32.4)	12 (46.2)	24 (38.1)
NO	25 (67.6)	14 (53.8)	39 (61.9)
PRIOR SYSTEMIC REGIMEN IN NEO-ADJUVANT OR ADJUVANT SETTING			
YES	5 (13.5)	7 (26.9)	12 (19.0)
NO	32 (86.5)	19 (73.1)	51 (81.0)
PRIOR SURGERY RELATED TO CANCER			
YES	37 (100.0)	26 (100.0)	63 (100.0)
NO	0	0	0
PRIOR RADIOTHERAPY			
YES	6 (16.2)	6 (23.1)	12 (19.0)
NO	31 (83.8)	20 (76.9)	51 (81.0)

Program Source: [redacted] [redacted]20[redacted]:05:51:13

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.3.7-J］

表 2.7.3.3-5　日本人における投与群別の予後不良因子に該当する被験者割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

All Randomized Subjects

予後不良因子	本薬群	エベロリムス群
MSKCC リスク分類（poor リスク）	3 / 37（8.1%）	1 / 26（3.8%）
Heng リスク分類（poor リスク）	6 / 37[a)]（16.2%）	3 / 26[b)]（11.5%）
Karnofsky Performance Status（＜90%）	5 / 37（13.5%）	2 / 26（7.7%）
診断から治療開始までの期間（1 年未満）	21 / 37[a)]（56.8%）	11 / 26[b)]（42.3%）
肝臓転移（あり）	8 / 37（21.6%）	2 / 26（7.7%）
転移臓器数（＞1）	31 / 37（83.8%）	19 / 26（73.1%）
糖尿病（病歴）	7 / 37（18.9%）	4 / 26（15.4%）

a）37 名のうち 4 名は未報告
b）26 名のうち 6 名は未報告

2.7.3.3.1.2　　試験の中止・脱落理由の内訳

1）　海外第 I 相試験（CA209003）

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.3.3-6 に示した．RCC 患者 34 名に本薬が投与され，そのうち 1 名（2.9%）がデータカットオフ時点で治療期を継続していた．治療期を終了した被験者 33 名（97.1%）の主な終了理由の内訳は，「病勢進行」が 21 名（61.8%），「試験サイクルの完了」が 5 名（14.7%），「有害事象」が 4 名（11.8%），「CR」が 2 名（5.9%）及び「治験実施計画書からの逸脱」が 1 名（2.9%）であった．

表 2.7.3.3-6　治療期を終了した被験者の理由の内訳（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	TRT A	TRT B	TRT C	TRT D	TRT E	Total
Treated	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
Off-Treatment - Study Drug Discontinuation	0	0	17 (94.4)	0	16 (100.0)	33 (97.1)
On Treatment	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
Study Drug Discontinuation						
ADVERSE EVENT	0	0	1 (5.6)	0	3 (18.8)	4 (11.8)
COMPLETE RESPONSE	0	0	1 (5.6)	0	1 (6.3)	2 (5.9)
COMPLETION OF MAXIMUM CYCLES	0	0	2 (11.1)	0	3 (18.8)	5 (14.7)
DEATH	0	0	0	0	0	0
DISEASE PROGRESSION	0	0	12 (66.7)	0	9 (56.3)	21 (61.8)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	0
PROTOCOL VIOLATION	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.2.3B］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

治療期を終了した被験者の終了理由の内訳を表 2.7.3.3-7 に示した．167 名に本薬が投与され，そのうち 12 名（7.2%）はデータカットオフ時点で治療期を継続していた．治療期を終了した被験者 155 名（92.8%）の主な終了理由の内訳は，「病勢進行」が 130 名（77.8%），「治験薬の副作用」が 13 名（7.8%），「治験薬と関連のない有害事象」が 7 名（4.2%）及び「被験者からの治験中止の申し出」が 4 名（2.4%）であった．

表 2.7.3.3-7　治療期を終了した被験者の理由の内訳（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg	NIVOLUMAB 2 mg/kg	NIVOLUMAB 10 mg/kg	Total
SUBJECTS	59	54	54	167
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	6 (10.2)	2 (3.7)	4 (7.4)	12 (7.2)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	53 (89.8)	52 (96.3)	50 (92.6)	155 (92.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)				
DISEASE PROGRESSION	49 (83.1)	40 (74.1)	41 (75.9)	130 (77.8)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (3.4)	7 (13.0)	4 (7.4)	13 (7.8)
DEATH	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (1.7)	2 (3.7)	4 (7.4)	7 (4.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	4 (2.4)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	18 (30.5)	16 (29.6)	16 (29.6)	50 (29.9)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	41 (69.5)	38 (70.4)	38 (70.4)	117 (70.1)

Percentages based on subjects entering period.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Table 6.2-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

治療期を終了した全被験者の終了理由の内訳を表 2.7.3.3-8 に，日本人被験者の終了理由の内訳を表 2.7.3.3-9 にそれぞれ示した．

a)　全体

試験全体で，無作為化された 821 名のうち 803 名（本薬群：406 名及びエベロリムス群：397 名）に治験薬が投与され，データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は，本薬群で 67 名（16.5%）及びエベロリムス群で 28 名（7.1%）であった．本薬群で治療期を終了した被験者 339 名（83.5%）の被験者の主な終了理由の内訳は，「病勢進行」が 285 名（70.2%），「治験薬の副作用」が 35 名（8.6%），「治験薬と関連のない有害事象」が 9 名（2.2%）及び「被験者からの治験中止の申し出」が 5 名（1.2%）であった．一方，エベロリムス群で治療期を終了した被験者 369 名（92.9%）の被験者の主な終了理由の内訳は，「病勢進行」が 273 名（68.8%），「治験薬の副作用」が 53 名（13.4%），「被験者からの治験中止の申し出」が 18 名（4.5%）及び「治験薬と関連のない有害事象」が 14 名（3.5%）であった．

b)　日本人

無作為化された日本人被験者 63 名（本薬群：37 名及びエベロリムス群：26 名）全員に治験薬が投与され，データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は，本薬群で 10 名（27.0%），エベロリムス群で 4 名（15.4%）であった．本薬群で治療期を終了した被験者 27 名（73.0%）の被験者の終了理由の内訳は，「病勢進行」が 21 名（56.8%），「治験薬の副作用」が 5 名（13.5%）及び「治験薬と関連のない有害事象」が 1 名（2.7%）であった．一方，エベロリムス群で治療期を終了した被験者 22 名（84.6%）の被験者の終了理由の内訳は，「病勢進行」が 15 名（57.7%），「治験薬の副作用」が 6 名（23.1%）及び「治験薬と関連のない有害事象」が 1 名（3.8%）であった．

表 2.7.3.3-8　治療期を終了した被験者の理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

	Nivolumab	Everolimus	Total
SUBJECTS ENROLLED			1054
SUBJECTS RANDOMIZED	410	411	821
SUBJECTS TREATED	406	397	803
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	67 (16.5)	28 (7.1)	95 (11.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	339 (83.5)	369 (92.9)	708 (88.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	285 (70.2)	273 (68.8)	558 (69.5)
STUDY DRUG TOXICITY	35 (8.6)	53 (13.4)	88 (11.0)
DEATH	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	9 (2.2)	14 (3.5)	23 (2.9)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.2)	18 (4.5)	23 (2.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (0.6)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (0.6)
OTHER	0	4 (1.0)	4 (0.5)

Percentages based on subjects entering period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 5.1-1］

表 2.7.3.3-9　治療期を終了した被験者の理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
All Randomized Subjects

	Nivolumab	Everolimus	Total
SUBJECTS	37	26	63
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	10 (27.0)	4 (15.4)	14 (22.2)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	27 (73.0)	22 (84.6)	49 (77.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	21 (56.8)	15 (57.7)	36 (57.1)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (13.5)	6 (23.1)	11 (17.5)
DEATH	0	0	0
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (2.7)	1 (3.8)	2 (3.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	0	0
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	0	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	0	0
OTHER	0	0	0
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	25 (67.6)	21 (80.8)	46 (73.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	12 (32.4)	5 (19.2)	17 (27.0)

Percentages based on subjects entering period.
Program Source: [redacted] 20[redacted] 05:51:32

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.2.6-J］

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

海外第Ⅰ相試験（CA209003），海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の主な選択基準及び除外基準をそれぞれ表 2.7.3.3-10～表 2.7.3.3-12 に示した．

海外第Ⅰ相試験（CA209003）では抗悪性腫瘍剤による治療後に病勢が進行・再発し，他の代替治療法がない悪性腫瘍患者（RCC，非小細胞肺がん，前立腺がん，大腸がん及び悪性黒色腫）を，海外第Ⅱ相試験（CA209010）では 1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では 1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有し，RCC への治療歴が 3 レジメン以内の進行性又は転移性の RCC 患者をそれぞれ対象とした．

進行性又は転移性の RCC に対する治療に関して，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）開始時の国内外のガイドラインでは，MSKCC リスク分類で治療歴がない favorable リスク又は intermediate リスクの RCC 患者に対して，血管新生阻害剤やサイトカイン療法が標準療法として推奨され，また二次治療としては血管新生阻害剤に抵抗性を示した患者には mTOR 阻害剤が，サイトカイン療法に抵抗性を示した患者には血管新生阻害剤がそれぞれ推奨されていた [8) ~10)]．治療歴を有する進行性又は転移性の RCC 患者の転帰に対しては，過去に受けた治療レジメンの種類が影響を及ぼし，過去に血管新生阻害剤による治療しか受けていなかった患者がその後の療法に対して示す反応は，過去にサイトカイン療法を受けていた患者と異なる可能性があることが示されている [9) 10)]．したがって，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）ではより均質な集団を対象とするため，対象集団を血管新生阻害剤による治療歴を有する患者に限定した．

海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，有効性及び安全性の評価への影響を考慮して，全身状態が良好な患者を選択するため，選択基準に「KPS が 70%以上の患者」，除外基準に「治験組み入れ前 30 日以内に活動性の中枢神経系転移を認める患者」及び「過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者（治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除く）」も設定した．また，被験者の安全性に配慮し，海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，除外基準に「活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は自己免疫疾患の診断を受けた或いは疑われた患者」及び「コントロール不良の副腎機能不全の患者」を設定した．

表 2.7.3.3-10　海外第Ⅰ相試験（CA209003）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
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，RCC 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毒性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 2 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 8 週間以上安定しており 2 週間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）PS（ECOG）が 0 又は 1 の患者
主な除外基準
1）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 2 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く） 2）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） 3）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医師が判断する患者 4）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．

表 2.7.3.3-11　海外第Ⅱ相試験（CA209010）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
1）組織学的に淡明細胞型 RCC であることが確認された患者 2）RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 3）進行性又は転移性の RCC 患者で，最低 1 剤以上の血管新生阻害剤（スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，tivozanib 及びベバシズマブなど）による治療歴を有する患者．免疫療法（IL-2，IFN-2α及びワクチンなど），細胞傷害性抗悪性腫瘍剤又はその他の分子標的薬（mTOR 阻害剤など）による前治療については許容した． 4）進行性又は転移性の RCC に対する前治療歴が 3 レジメン以内であり，治験登録前 6 カ月以内に直近の治療において疾患進行が認められた患者 5）Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者 6）関連する研究のために腫瘍組織（保存又は最近採取した組織）が利用可能な患者
主な除外基準
1）本治験の組入れ前 30 日以内に活動性の中枢神経系転移を認める患者（CT 又は MRI により脳浮腫を認める，以前に実施した画像検査から進行が認められる，ステロイドの投与が必要とされる，又は中枢神経系転移に伴う臨床症状がある患者を含む）．転移を有する患者は，無作為化前 30 日以内にベースラインの画像診断を受ける必要がある． 2）活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は自己免疫疾患の診断を受けた或いは疑われた患者，若しくは全身性副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与を必要とする最近の症候群を有する患者．ただし，尋常性白斑症，寛解した小児喘息若しくはアトピー性疾患又は外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる症候群（例：薬剤性血清病，連鎖球菌感染後糸球体腎炎）は除く．本治験では，Ⅰ型糖尿病の組入れは許容する． 3）コントロール不良の副腎機能不全の患者 4）皮膚の基底又は扁平上皮がん，表在性膀胱がん若しくは前立腺，子宮頸部又は乳房の上皮内がんなど，治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除き，過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者 5）治験薬投与前 4 週間以内に抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者．治験薬投与前 2 週間以内に緩和目的の局所放射線療法又は免疫抑制用量の全身性ステロイドの投与を受けた患者 6）治験薬投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性がグレード 1（NCI CTCAE 4.0 版）又はベースライン時の状態に回復していない患者．ただし，脱毛症を除く

表 2.7.3.3-12　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準
1) 測定可能病変（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく）を有する患者 2) 進行性又は転移性 RCC に対する治療として，1 又は 2 剤の血管新生阻害剤を含むレジメンによる治療歴を有する患者．ただし，サイトカイン療法（IL-2 及び IFN-α など），ワクチン療法又は細胞障害性抗がん剤による治療歴の有無は問わない．進行性又は転移性 RCC に対する治療として，合計 3 種類以下の全身治療レジメンによる治療歴を有しかつ治験組入れ前 6 カ月以内に，直近の治療レジメンを施行中又は施行後に進行が認められた患者 3) Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上である患者 4) バイオマーカー解析に用いる腫瘍組織（ホルマリン固定し，パラフィン包理した保存組織又は最近採取した組織）のブロック又は未染色スライドが無作為化までに中央検査機関によって受領されている患者（注：穿刺吸引（FNA）及び骨転移病変の検体の提出は許容されない）
主な除外基準
1) 中枢神経系転移の病歴を有する又は中枢神経系転移を現在有する患者．なお，ベースライン時の画像撮影は初回投与前 30 日以内に実施する． 2) mTOR 阻害剤（エベロリムス，テムシロリムス，sirolimus 及び ridaforolimus を含むが，これらに限定しない）による治療歴を有する患者 3) 活動性自己免疫疾患の診断又は疑いがある患者．ただし，尋常性白斑症，I 型糖尿病，自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの），全身療法を必要としない乾癬又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する患者の組入れは許可する． 4) 治験薬の初回投与前 14 日以内に全身性コルチコステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者．ただし，吸入ステロイドの投与及び副腎皮質ホルモン補充療法（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）は活動性の自己免疫疾患がない場合には許可する． 5) コントロール不良の副腎機能不全を有する患者

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209003），海外第 II 相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の成績を以下に示す．

2.7.3.3.2.1　OS

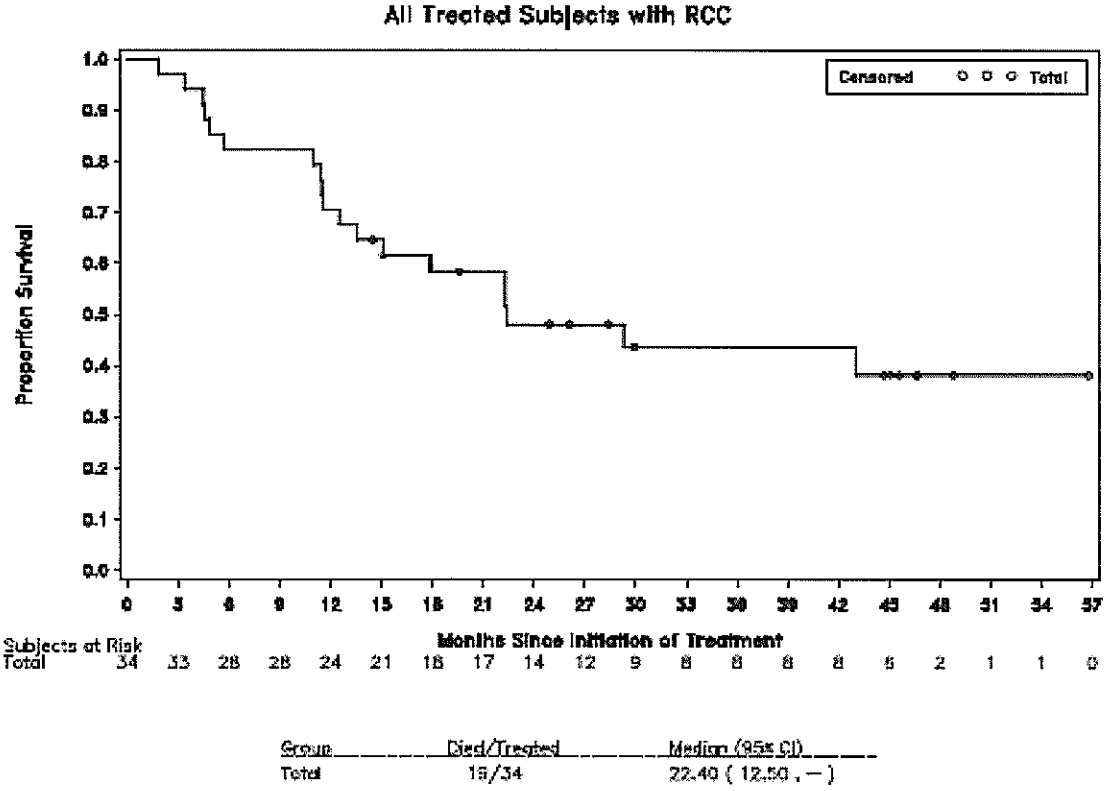
1)　海外第 I 相試験（CA209003）

本試験における RCC 患者の Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.3-1 に，また生存率を表 2.7.3.3-13 にそれぞれ示した．

RCC 患者におけるデータカットオフ時点でのイベント発生数は 19/34 名（55.9%）であり，OS（中央値）は，RCC 全体で 22.4 カ月［95%CI：12.5，－］，各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 29.3 カ月［95%CI：11.5，－］及び 18.8 カ月［95%CI：11.4，－］であった［2.7.6.4.3］．

RCC 全体（34 名）の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率は，それぞれ 71%，48%及び 44%であった．

図 2.7.3.3-1　Kaplan-Meier 生存曲線（海外第 I 相試験：CA209003，All Treated Subjects，RCC 患者）



出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1）Figure 3.3.1-1］

表 2.7.3.3-13　生存率（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

Abbreviated Malignancy Type=L	Dose	Landmark OS Rate	At Risk	Point Estimate	Lower 95% bound	Upper 95% bound
RCC	1.0 mg/kg	OS 6M	14	0.78	0.51	0.91
		OS 12M	13	0.72	0.46	0.87
		OS 24M	7	0.51	0.25	0.72
		OS 36M	1	0.38	0.12	0.64
	10.0 mg/kg	OS 6M	14	0.88	0.59	0.97
		OS 12M	11	0.69	0.40	0.86
		OS 24M	7	0.44	0.20	0.66
		OS 36M	7	0.44	0.20	0.66
	Total	OS 6M	28	0.82	0.65	0.92
		OS 12M	24	0.71	0.52	0.83
		OS 24M	14	0.48	0.30	0.64
		OS 36M	8	0.44	0.26	0.60
	Initial Cohorts	OS 6M	16	0.89	0.62	0.97
		OS 12M	13	0.72	0.46	0.87
		OS 24M	8	0.49	0.25	0.70
		OS 36M	8	0.49	0.25	0.70

Point estimates are derived by the Kaplan-Meier method, with the 95% Confidence Intervals based on Greenwood's formula.
Survival is based on [redacted] 20[redacted] data base lock.
For Subject MDX1106-03-3-[redacted] who had death recorded as discontinuation reason on the status CRF but not on the survival or death pages by the data lock date, for statistical analysis survival was calculated using as death date the status page visit date.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1）Table S.5.3.2］

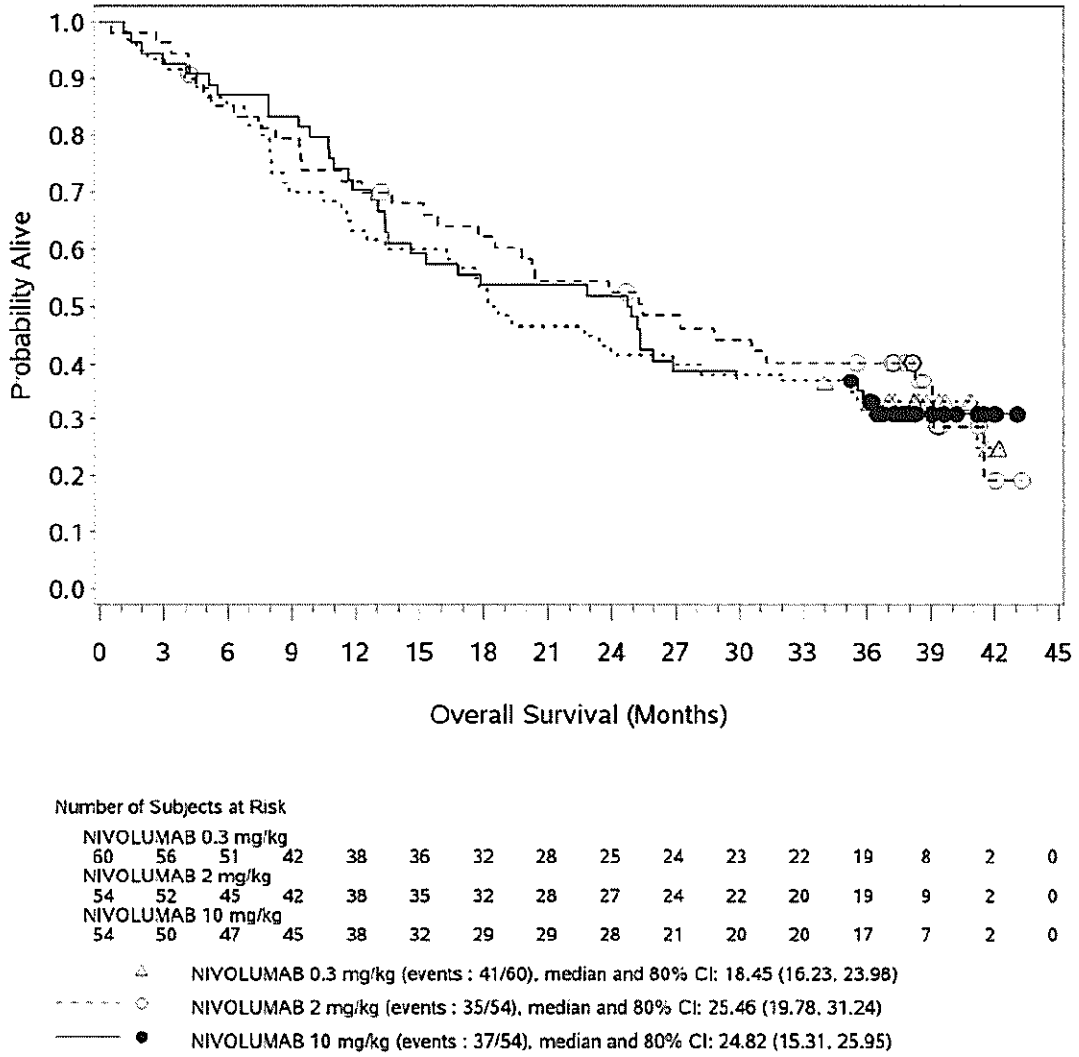
2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.3-2 に示した．

データカットオフ時点のイベント発生数は 0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 41/60 名（68.3%），35/54 名（64.8%）及び 37/54 名（68.5%）であった．

OS（中央値）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 18.45 カ月［80% CI：16.23，23.98］，25.46 カ月［80%CI：19.78，31.24］及び 24.82 カ月［80%CI：15.31，25.95］であった．各用量群の 1 年生存率，2 年生存率及び 3 年生存率は，それぞれ 63.3～71.8%，41.7～52.5%及び 33.1～40.4%であった．

図 2.7.3.3-2　Kaplan-Meier 生存曲線（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects）



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Figure 7.2.3-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

全体の Kaplan-Meier 生存曲線及び OS の結果を図 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-14 に，日本人の Kaplan-Meier 生存曲線及び生存率をを図 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-15 にそれぞれ示した．また，本試験に参加した 24 カ国の国別の OS の解析結果を表 2.7.3.3-16 に示した．

a)　全体

データカットオフ時点のイベント発生数は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 183/410 名（44.6%）及び 215/411 名（52.3%）であった．治療期を継続している被験者は，それぞれ 67/406 名（16.5%）及び 28/397 名（7.1%）であり，本薬群でエベロリムス群よりも多くの被験者が治療期を継続していた．

主要評価項目の OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.00 カ月［95%CI：21.75，－］及び 19.55 カ月［95%CI：17.64，23.06］（群間差 5.45 カ月），本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 0.73［98.52%CI：0.57，0.93］であり，本薬の優越性が検証された（層別 log rank 検定，p＝0.0018）．

投与開始後 6 カ月時点の生存率は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 89.2%［95% CI：85.7，91.8］及び 81.2%［95%CI：77.0，84.7］，12 カ月時点の生存率はそれぞれ 76.0%［95%CI：71.5，79.9］及び 66.7%［95%CI：61.8，71.0］であり，いずれの時点も本薬群の生存率が数値上高かった．

b)　日本人

データカットオフ時点の日本人におけるイベント発生数は，本剤群及びエベロリムス群でそれぞれ 11/37 名（29.7%）及び 5/26 名（19.2%）であった．治療期を継続している被験者は，それぞれ 27.0%（10/37 名）及び 15.4%（4/26 名）であり，本薬群でエベロリムス群より多くの被験者が治療期を継続していた．

日本人の OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月［95%CI：23.62，－］，エベロリムス群では中央値に未達であり，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 1.68［95% CI：0.58，4.84］（Cox 比例ハザードモデル）及び 1.50［95%CI：0.49，4.54］（層別 Cox 比例ハザードモデル）であった．

投与開始後 6 カ月時点の生存率は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 100%［95% CI：100，100］及び 92.3%［95%CI：72.6，98.0］，12 カ月時点の生存率はそれぞれ 97.2%［95%CI：81.9，99.6］及び 92.3%［95%CI：72.6，98.0］であった．

c） 国別の OS 解析結果

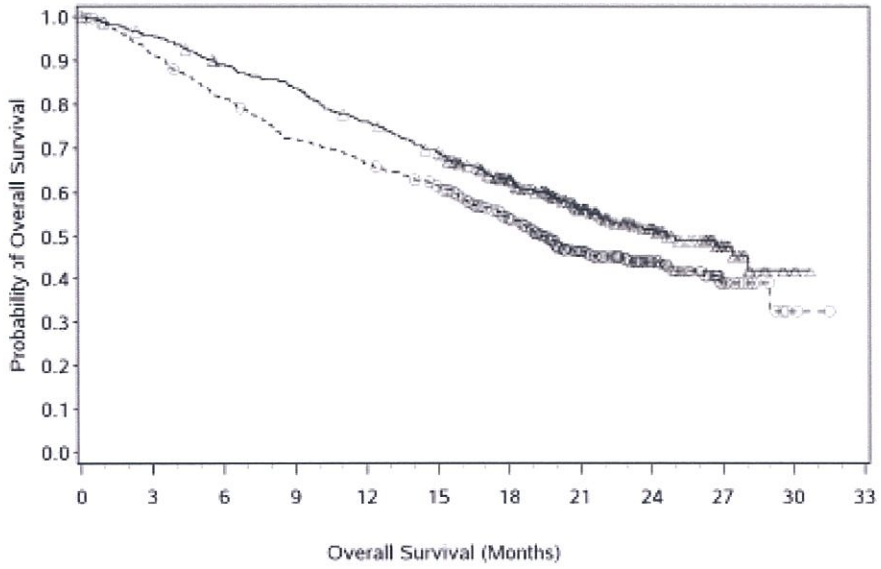
本試験に参加した 24 カ国において，国別のエベロリムス群に対する本剤群の OS のハザード比は，0.21～3.05 であり，ハザード比が 1 を上回った国は 7 カ国（日本を含む）あった．なお，ハザード比が 1 を上回った国におけるハザード比は 1.08～3.05 であった．

本薬群及びエベロリムス群の被験者数がいずれも 10 名以上であった国は 10 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，カナダ，デンマーク，フランス，イタリア，日本，スペイン，イギリス及び米国）あり，このうち 3 カ国（イタリア，日本及びイギリス）でハザード比が 1.0 を上回った．この 3 カ国の OS（中央値）及びハザード比は以下のとおりであった．

・イタリア：OS（中央値）は本薬群（23 名）11.73 カ月，エベロリムス群（15 名）20.91 カ月で，ハザード比は 2.15［95%CI：0.96，4.79］であった．
・日　　本：OS（中央値）は本薬群（37 名）27.37 カ月，エベロリムス群（26 名）では未達で，ハザード比は 1.68［95%CI：0.58，4.84］であった．
・イギリス：OS（中央値）は本薬群（14 名）15.85 カ月，エベロリムス群（12 名）では未達で，ハザード比は 1.08［95%CI：0.37，3.12］であった．

なお，上記 10 カ国の両群合算でのイベント発生割合には幅があり，日本が 25.4%（16/63 名）で最も低く，次いで米国が 44.1%（141/320 名），カナダが 46.2%（12/26 名），イギリスを含む 4 カ国が 50%台，2 カ国が 60%台であり，イタリアが 73.7%（28/38 名）で最も高かった．

図 2.7.3.3-3　Kaplan-Meier 生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, All Randomized Subjects, 全体）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—○— Nivolumab (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)
- - - - Everolimus (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93); p-value: 0.0018

Symbols represent censored observations.
Hazard ratios are estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a sing le covariate, stratified by MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0148.
Source: Figure S.5.1

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.2-1］

表 2.7.3.3-14　OS の結果（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）
All Randomized Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab (N = 410)	Everolimus (N = 411)
PRIMARY ENDPOINT		
Overall Survival		
Events, n (%)	183/410 (44.6)	215/411 (52.3)
Stratified log-rank test p-value [a,b]	0.0018	
HR (98.52% CI) [c]	0.73 (0.57, 0.93)	
Median (95% CI), months [d]	25.00 (21.75, NR)	19.55 (17.64, 23.06)
Rate at 6 months (95% CI), % [d]	89.2 (85.7, 91.8)	81.2 (77.0, 84.7)
Rate at 12 months (95% CI), % [d]	76.0 (71.5, 79.9)	66.7 (61.8, 71.0)

[a] Log-rank Test stratified by the MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.

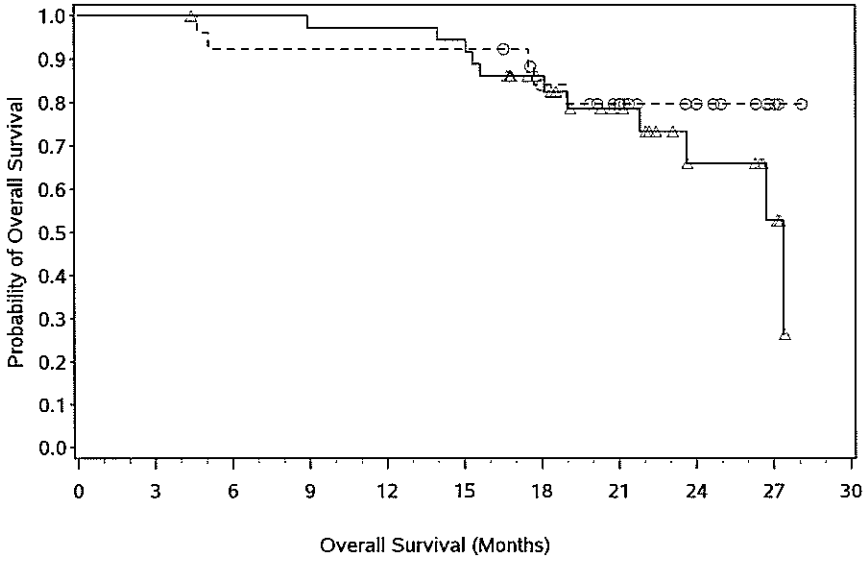
[b] Based on the 398 observed deaths and O'Brian-Fleming alpha spending function, the boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.0148.

[c] Stratified Cox proportional hazard model. Hazard ratio is nivolumab over everolimus.

[d] Based on Kaplan-Meier Estimates.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.1-1］

図 2.7.3.3-4 Kaplan-Meier 生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, All Randomized Subjects, 日本人）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab										
37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
Everolimus										
26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

—△— Nivolumab (events: 11/37), median and 95% CI: 27.37 (23.62, N.A.)
- -○- - Everolimus (events: 5/26), median and 95% CI: N.A.

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 95% CI: 1.68 (0.58, 4.84)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.5.1-J］

表 2.7.3.3-15 生存率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, All Randomized Subjects, 日本人）

All Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26
6-MONTH	100.0 (100.0, 100.0)	92.3 (72.6, 98.0)
12-MONTH	97.2 (81.9, 99.6)	92.3 (72.6, 98.0)
18-MONTH	N.A.	N.A.
24-MONTH	N.A.	N.A.
36-MONTH	N.A.	N.A.
48-MONTH	N.A.	N.A.
60-MONTH	N.A.	N.A.

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.: Not Available: minimum follow up not reached.
Program Source: [redacted] 20[redacted]:05:51:55

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.5.2-J］

表 2.7.3.3-16　国別の OS の解析結果（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Group	N	本薬				エベロリムス				Unstratified Hazard Ratio	(95% CI)
		N of events	N of subjects	mOS	(95% CI)	N of events	N of subjects	mOS	(95% CI)		
OVERALL	821	183	410	25	(21.75, N.R.)	215	411	19.55	(17.64, 23.06)	0.76	(0.62, 0.92)
UNITED STATES	**320**	**61**	**159**	**N.R.**	**(21.75, N.R.)**	**80**	**161**	**19.55**	**(16.49, N.R.)**	**0.69**	**(0.50, 0.97)**
FRANCE	**69**	**16**	**33**	**24.15**	**(20.40, N.R.)**	**20**	**36**	**21.36**	**(13.80, N.R.)**	**0.7**	**(0.36, 1.38)**
JAPAN	**63**	**11**	**37**	**27.37**	**(23.62, N.R.)**	**5**	**26**	**N.R.**		**1.68**	**(0.58, 4.84)**
ITALY	**38**	**19**	**23**	**11.73**	**(5.03, 16.92)**	**9**	**15**	**20.91**	**(7.92, N.R.)**	**2.15**	**(0.96, 4.79)**
ARGENTINA	**35**	**5**	**14**	**N.R.**	**(9.33, N.R.)**	**13**	**21**	**13.4**	**(4.96, N.R.)**	**0.42**	**(0.15, 1.20)**
SPAIN	**34**	**8**	**13**	**13.44**	**(8.31, N.R.)**	**14**	**21**	**11.27**	**(6.21, 24.74)**	**0.72**	**(0.30, 1.72)**
AUSTRALIA	**27**	**8**	**15**	**20.76**	**(2.00, N.R.)**	**9**	**12**	**5.21**	**(0.79, N.R.)**	**0.51**	**(0.20, 1.35)**
CANADA	**26**	**5**	**15**	**N.R.**	**(9.07, N.R.)**	**7**	**11**	**14.52**	**(4.70, N.R.)**	**0.38**	**(0.12, 1.22)**
UNITED KINGDOM	**26**	**8**	**14**	**15.85**	**(11.66, N.R.)**	**6**	**12**	**N.R.**	**(5.55, N.R.)**	**1.08**	**(0.37, 3.12)**
GERMANY	23	7	14	21.39	(4.53, N.R.)	7	9	5.88	(1.05, N.R.)	0.48	(0.17, 1.37)
DENMARK	**22**	**6**	**12**	**N.R.**	**(4.30, N.R.)**	**7**	**10**	**16.9**	**(4.37, N.R.)**	**0.75**	**(0.25, 2.24)**
POLAND	17	4	8	17.58	(3.91, N.R.)	3	9	N.R.	(7.82, N.R.)	2.05	(0.46, 9.19)
AUSTRIA	13	1	5	N.R.	(13.86, N.R.)	3	8	N.R.	(8.15, N.R.)	0.42	(0.04, 4.10)
CZECH REPUBLIC	13	6	10	18.89	(3.94, N.R.)	2	3	17.25	(2.10, N.R.)	0.74	(0.15, 3.71)
ISRAEL	13	2	3	5.32	(0.30, N.R.)	8	10	10.09	(1.45, 24.34)	1.29	(0.27, 6.25)
BELGIUM	12	3	6	24.61	(9.99, N.R.)	4	6	19.5	(10.05, N.R.)	0.6	(0.13, 2.77)
BRAZIL	12	2	6	N.R.	(17.31, N.R.)	3	6	12.78	(3.61, N.R.)	0.34	(0.06, 2.09)
FINLAND	11	2	6	N.R.	(15.11, N.R.)	4	5	13.34	(5.03, N.R.)	0.21	(0.04, 1.21)
IRELAND	11	2	4	N.R.	(1.74, N.R.)	3	7	N.R.	(1.54, N.R.)	1.09	(0.18, 6.54)
SWEDEN	11	4	5	13.8	(8.87, N.R.)	3	6	N.R.	(9.69, N.R.)	3.05	(0.65, 14.23)
RUSSIA	9	0	2	N.R.		1	7	N.R.	(6.57, N.R.)	-	
GREECE	6	1	3	N.R.	(4.73, N.R.)	2	3	3.12	(1.54, N.R.)	0.29	(0.03, 3.42)
NORWAY	5	1	2	N.R.	(4.90, N.R.)	2	3	8.48	(4.30, N.R.)	0.71	(0.06, 8.02)
ROMANIA	5	1	1	6.9		0	4	N.R.		-	

N.R.：未達

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）表 S.2.7.3.3-8 改変］

2.7.3.3.2.2　　ORR

1）　**海外第 I 相試験（CA209003）**

本試験の RCC 患者における ORR を表 2.7.3.3-17 に示した.

RCC 患者全体の ORR（実施施設の医師判定）は 29.4%（10/34 名）［95%CI：15.1，47.5］であり，各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 27.8%（5/18 名）［95%CI：9.7，53.5］及び 31.3%（5/16 名）［95%CI：11.0，58.7］であった.

表 2.7.3.3-17　ORR（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	TRT A (N=0)	TRT B (N=0)	TRT C (N=18)	TRT D (N=0)	TRT E (N=16)	Total (N=34)
Best Overall Response						
Complete Response (CR)	0	0	0	0	1(6.3)	1(2.9)
Partial Response (PR)	0	0	5(27.8)	0	4(25.0)	9(26.5)
Progressive Disease	0	0	5(27.8)	0	3(18.8)	8(23.5)
Stable Disease	0	0	7(38.9)	0	7(43.8)	14(41.2)
Unable to Determine	0	0	1(5.6)	0	1(6.3)	2(5.9)
Objective Response Rate	0	0	5(27.8)	0	5(31.3)	10(29.4)
95% Confidence Interval			(9.7, 53.5)		(11.0, 58.7)	(15.1, 47.5)

BOR was derived centrally by the sponsor using RECIST 1.0 criteria on investigator assessed tumor measurements.
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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table S.5.1.1.A］

2）　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における各用量群の ORR を表 2.7.3.3-18 に示した.

ORR（実施施設の医師判定）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 20.0%（12/60 名）［80%CI：13.4，28.2］，22.2%（12/54 名）［80%CI：15.0，31.1］及び 20.4%（11/54 名）［80%CI：13.4，29.1］であり，用量反応性は認められなかった（正確な Cochran-Armitage 傾向検定，$p>0.99$）.

表 2.7.3.3-18　各用量群の ORR（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF RESPONDERS (%) (a)	12 (20.0)	12 (22.2)	11 (20.4)
EXACT 80% CI	(13.4-28.2)	(15.0-31.1)	(13.4-29.1)
STRATIFIED ODDS RATIO (EXACT 80% CI)			
2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		1.18 (0.59- 2.37)	
10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.89 (0.43- 1.83)	
10 MG/KG VS. 2 MG/KG		0.86 (0.43- 1.77)	
TREND TEST P-VALUE (b)		1.000	

(a) CR + PR as per RECIST 1.1 criteria (Investigator Assessment).
(b) Exact Cochran-Armitage trend test with 0.2 significance level (2-sided).
Program Source: [redacted] 20[redacted]:06:51:33

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Table 7.2.2-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

全体の ORR を表 2.7.3.3-19 に，日本人の ORR を表 2.7.3.3-20 にそれぞれ示した．

a)　全体

ORR（実施施設の医師判定）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 25.1%（103/410 名）［95%CI：21.0，29.6］及び 5.4%（22/411 名）［95%CI：3.4，8.0］であり，本薬群の ORR はエベロリムス群と比較して有意に高く（Cochran-Mantel Haenszel 検定，$p<0.0001$），標的病変の縮小がエベロリムス群と比較して本薬群で多く認められた［2.7.6.7.3　2）（1）］．本薬群のエベロリムス群に対するオッズ比は 5.98［95%CI：3.68，9.72］であった．

b)　日本人

日本人の ORR は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 43.2%（16/37 名）［95%CI：27.1，60.5］及び 7.7%（2/26 名）［95%CI：0.9，25.1］であり，両群間の差は 35.6%［95% CI：13.6，52.3］であった．本薬群のエベロリムス群に対するオッズ比は 9.14［95%CI：1.76，88.33］であった（Unweighted）．

表 2.7.3.3-19　ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
BEST OVERALL RESPONSE (RECIST v1.1):		
COMPLETE RESPONSE (CR)	4 (1.0)	2 (0.5)
PARTIAL RESPONSE (PR)	99 (24.1)	20 (4.9)
STABLE DISEASE (SD)	141 (34.4)	227 (55.2)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	143 (34.9)	114 (27.7)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	23 (5.6)	47 (11.4)
NEVER TREATED	4 (1.0)	14 (3.4)
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	9 (2.2)	16 (3.9)
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	4 (1.0)	7 (1.7)
OTHER	6 (1.5)	8 (1.9)
NOT REPORTED	0	2 (0.5)
NOT REPORTED	0	1 (0.2)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	103/410 (25.1%)	22/411 (5.4%)
(95% CI)	(21.0, 29.6)	(3.4, 8.0)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2)	19.9%	
(95% CI)	(15.1, 24.6)	
CMH ESTIMATE OF COMMON ODDS RATIO (3, 4)	5.98	
(95% CI)	(3.68, 9.72)	
P-VALUE (5)	<0.0001	

(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Estimate of (Nivolumab - Everolimus) is based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting, adjusting for the MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.
(3) Cochran-Mantel-Haenszel Test Stratified by the MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.
(4) Ratio of nivolumab over everolimus.
(5) Two-sided p-value from CMH Test for the comparison of the odds ratio of nivolumab over everolimus.
Source: Table S.5.14

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.3-1］

表 2.7.3.3-20　ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26
BEST OVERALL RESPONSE (A):		
COMPLETE RESPONSE (CR)	0	1 (3.8)
PARTIAL RESPONSE (PR)	16 (43.2)	1 (3.8)
STABLE DISEASE (SD)	15 (40.5)	20 (76.9)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	6 (16.2)	4 (15.4)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	0	0
NEVER TREATED	0	0
WRONG CANCER DIAGNOSIS	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	0	0
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	0
OTHER	0	0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	16/37 (43.2%)	2/26 (7.7%)
(95% CI)	(27.1, 60.5)	(0.9, 25.1)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2)	35.6%	
(95% CI)	(13.6, 52.3)	
ODDS RATIO (3)	9.14	
(95% CI)	(1.76, 88.33)	

(A) RECIST 1.1 response criteria.
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Estimate of (Nivolumab - Everolimus) is based on Newcombe method.
(3) Unweighted odds ratio of Nivolumab over Everolimus.
Program Source: [redacted] 20[redacted]:10:32:18

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.5.14-J］

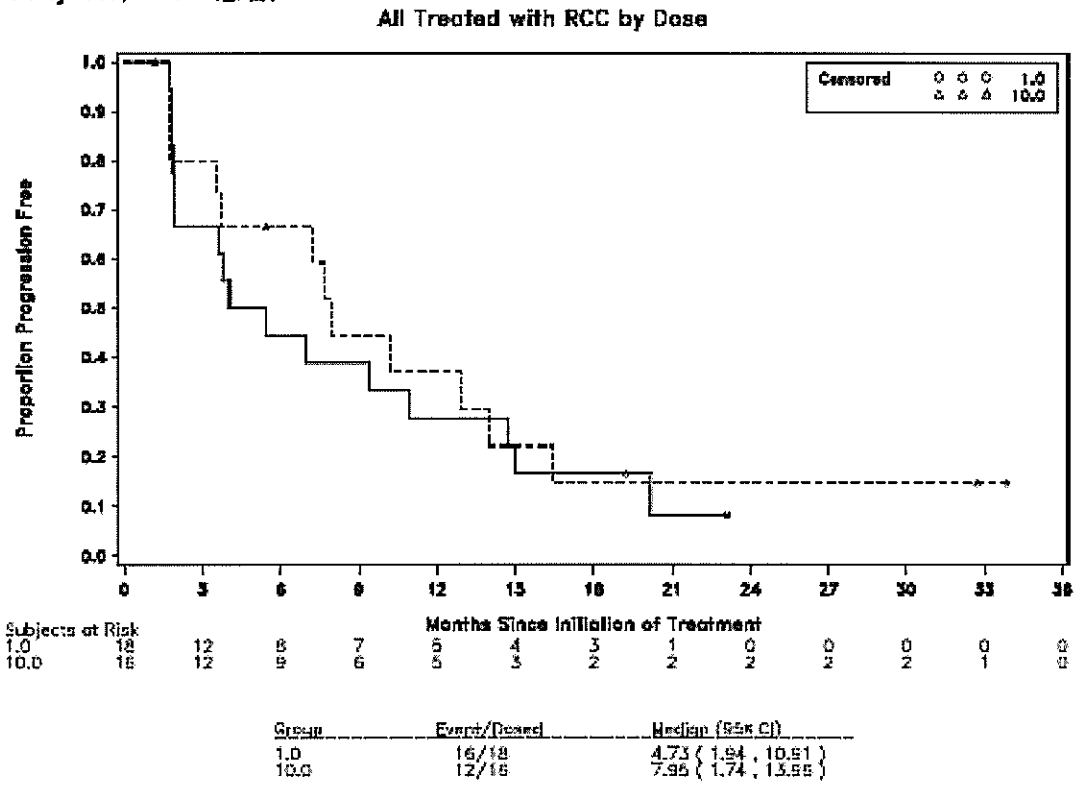
2.7.3.3.2.3　　PFS

1）　海外第 I 相試験（CA209003）

本試験における RCC 患者の Kaplan-Meier 法による PFS 曲線を図 2.7.3.3-5 に，PFS 率を表 2.7.3.3-21 にそれぞれ示した．

PFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，RCC 全体で 7.26 カ月［95%CI：3.61，10.91］であり，1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 4.73 カ月［95%CI：1.94，10.91］及び 7.95 カ月［95%CI：1.74，13.96］であった．48 週時点の PFS 率は，RCC 全体で 35%［95%CI：20，51］，各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 33%［95%CI：14，55］及び 37%［95%CI：14，61］であり，96 週時点の PFS 率は RCC 全体で 12%［95%CI：3，26］，各用量群ではそれぞれ 8%［95%CI：1，29］及び 15%［95%CI：2，38］であった．

図 2.7.3.3-5　Kaplan-Meier PFS 曲線（海外第 I 相試験：CA209003，All Treated Subjects，RCC 患者）



出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1）Figure S.5.2.1］

表 2.7.3.3-21　PFS 率（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

Abbreviated Malignancy Type=L	Dose (mg/kg)	Progression Free Survival	At Risk	Point Estimate	Lower 95% bound	Upper 95% bound
RCC	1.0	PFS 8W	18	1.00	1.00	1.00
		PFS 16W	12	0.67	0.40	0.83
		PFS 24W	9	0.50	0.26	0.70
		PFS 48W	6	0.33	0.14	0.55
		PFS 96W	1	0.08	0.01	0.29
	10.0	PFS 8W	15	1.00		
		PFS 16W	12	0.80	0.50	0.93
		PFS 24W	10	0.67	0.38	0.85
		PFS 48W	5	0.37	0.14	0.61
		PFS 96W	2	0.15	0.02	0.38
	Total	PFS 8W	33	1.00		
		PFS 16W	24	0.73	0.54	0.85
		PFS 24W	19	0.58	0.39	0.72
		PFS 48W	11	0.35	0.20	0.51
		PFS 96W	3	0.12	0.03	0.26

Point estimates are derived from Kaplan-Meier estimation, with the 95% CIs derived from Greenwood's formula.
Based on [redacted] 20[redacted] data base lock.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.2（CA209003 試験，Addendum 1）Table S.5.2.2A］

2）　海外第 II 相試験（CA209010）

PFS（中央値）及び PFS 率を表 2.7.3.3-22 に，Kaplan-Meier 法による PFS 曲線を図 2.7.3.3-6 にそれぞれ示した．

PFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 2.69 カ月［80%CI：1.81，3.02］，4.04 カ月［80%CI：2.76，4.24］及び 4.17 カ月［80%CI：2.79，5.49］であり，用量反応性は認められなかった（層別 log-rank 傾向検定，p=0.924，両側 20%有意水準）．6 カ月時点の PFS 率は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 30.4%［80%CI：22.8，38.3］，33.4%［80%CI：25.0，42.0］及び 35.7%［80%CI：27.3，44.1］であった．

表 2.7.3.3-22　PFS（中央値）及び PFS 率（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

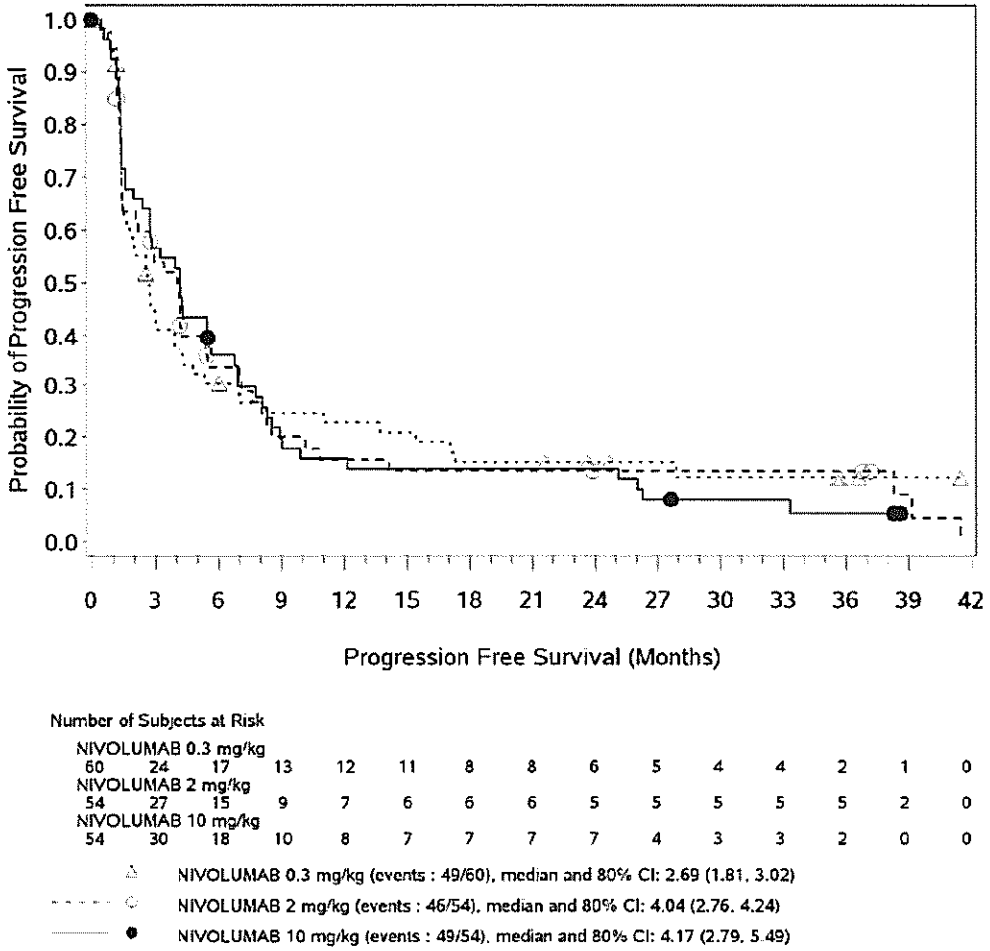
All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF EVENTS (%)	49 (81.7)	46 (85.2)	49 (90.7)
MEDIAN PFS (80% CI) (MONTHS)	2.69 (1.81 - 3.02)	4.04 (2.76 - 4.24)	4.17 (2.79 - 5.49)
6-MONTH PFS RATE (80% CI)	0.304 (0.228 - 0.383)	0.334 (0.250 - 0.420)	0.357 (0.273 - 0.441)
HAZARD RATIO (a) (80% CI)			
2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.98 (0.74 - 1.29)	
10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		1.05 (0.80 - 1.37)	
10 MG/KG VS. 2 MG/KG		1.07 (0.80 - 1.42)	

(a) Stratified Cox proportional hazard model.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Table 7.2.1.1-1］

図 2.7.3.3-6 Kaplan-Meier PFS 曲線（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects）



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Figure 7.2.1.1-1］

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

全体の PFS（中央値）及び PFS 率並びに Kaplan-Meier 法による PFS 曲線を表 2.7.3.3-23 並びに図 2.7.3.3-7 に，日本人の PFS（中央値）及び PFS 率並びに PFS 曲線を表 2.7.3.3-24 並びに図 2.7.3.3-8 にそれぞれ示した．

a） 全体

データカットオフ時点のイベント発生数は，本薬群で 318/410 名（77.6%），エベロリムス群で 322/411 名（78.3%）であった．

PFS（実施施設の医師判定）（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 4.60 カ月［95%CI：3.71，5.39］及び 4.44 カ月［95%CI：3.71，5.52］，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 0.88［95%CI：0.75，1.03］であり，両群間に統計学的な有意差は認められなかった（層別 log rank 検定：p＝0.1135）．

PFS 率は，6 カ月時点では本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 39%［95%CI：35，44］及び 39%［95%CI：33，44］，12 カ月時点ではそれぞれ 23%［95%CI：19，27］及び 19%［95%CI：15，23］であった．

Kaplan-Meier PFS 曲線及び PFS 率について，6 カ月を超えてからの PFS 率は本薬群がエベロリムス群よりも数値的に高かった．

b） 日本人

データカットオフ時点の日本人のイベント発生数は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 27/37 名（73.0%）及び 17/26 名（65.4%）であった．

PFS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 5.59 カ月［95%CI：4.99，11.10］及び 9.43 カ月［95%CI：5.09，15.51］であり，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比は 1.02［95%CI：0.55，1.89］であった（Cox 比例ハザードモデル）．

PFS 率は，6 カ月時点では本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 46%［95%CI：29，61］及び 66%［95%CI：42，81］，12 カ月時点ではそれぞれ 31%［95%CI：17，47］及び 30%［95%CI：13，50］であった．

表 2.7.3.3-23　PFS（中央値）及び PFS 率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，全体）

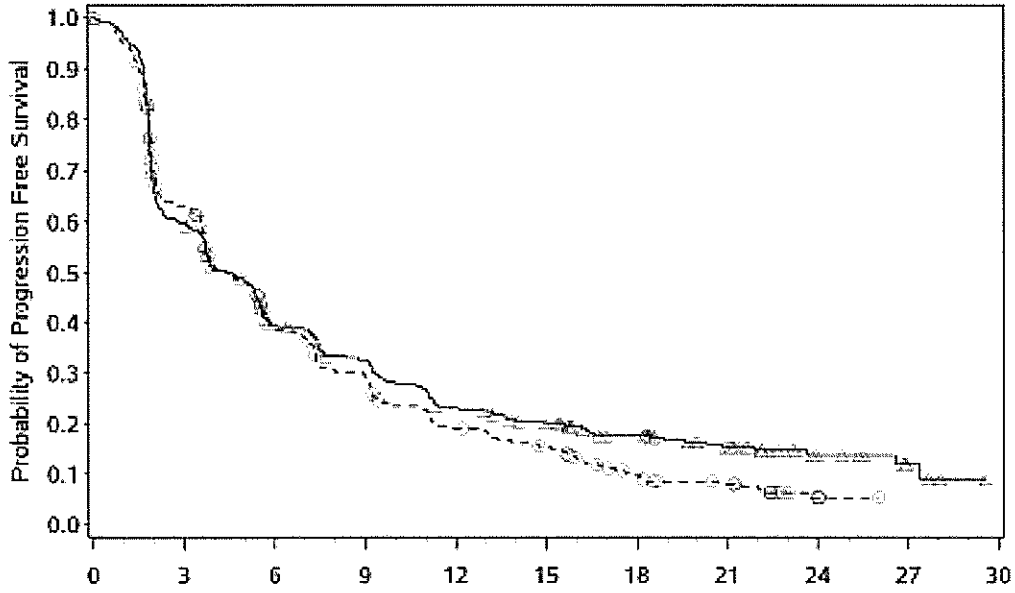
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	HR (1) (95% CI)	P-Value (2)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	318/410 (77.6)	322/411 (78.3)	0.88	0.1135
MEDIAN PFS (MONTHS) (95% CI) (3)	4.60 (3.71, 5.39)	4.44 (3.71, 5.52)	(0.75, 1.03)	
PFS RATE AT 6 MONTH (95% CI) (3)	0.39 (0.35, 0.44)	0.39 (0.33, 0.44)		
PFS RATE AT 12 MONTH (95% CI) (3)	0.23 (0.19, 0.27)	0.19 (0.15, 0.23)		

(1) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Everolimus.
(2) Log-rank Test stratified by the MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.
(3) Based on Kaplan-Meier Estimates.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.5.11］

図 2.7.3.3-7 Kaplan-Meier PFS 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, All Randomized Subjects, 全体）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab										
410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0
Everolimus										
411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0

—— Nivolumab (events: 318/410), median and 95% CI: 4.60 (3.71, 5.39)
- - - - Everolimus (events: 322/411), median and 95% CI: 4.44 (3.71, 5.52)

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 95% CI: 0.88 (0.75, 1.03); p-value: 0.1135

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.4-1］

表 2.7.3.3-24　PFS（中央値）及び PFS 率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

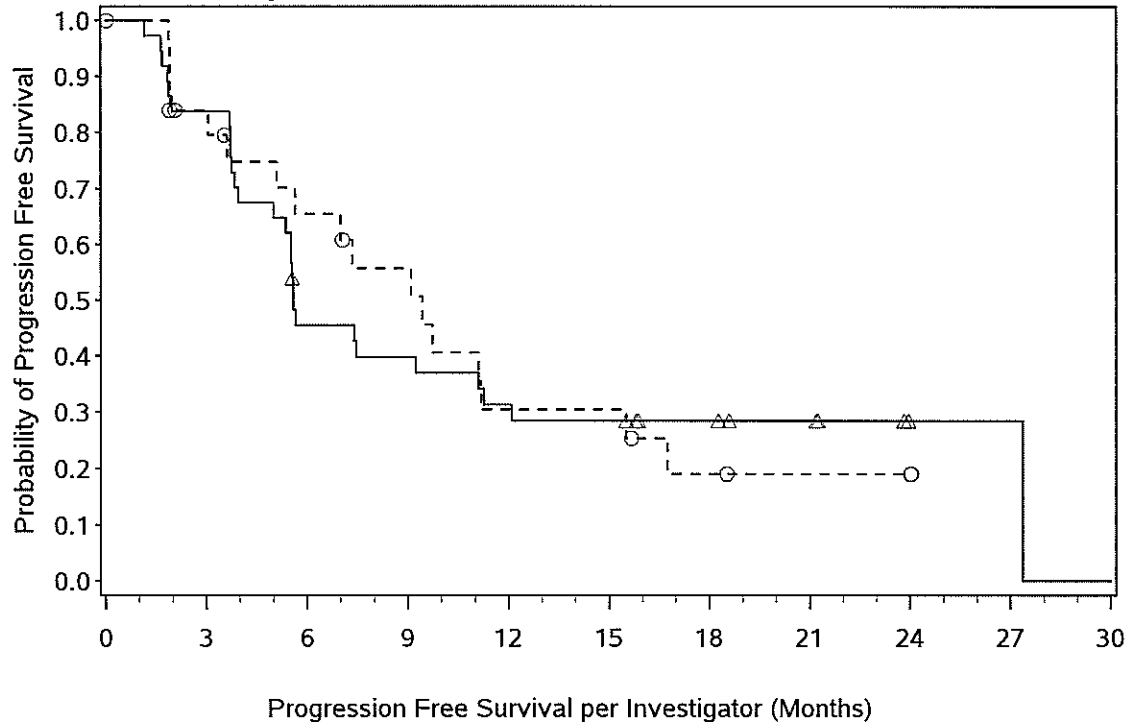
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	HR (1) (95% CI)
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	27/37 (73.0)	17/26 (65.4)	1.02
MEDIAN PFS (MONTHS) (95% CI) (2)	5.59 (4.99, 11.10)	9.43 (5.09, 15.51)	(0.55, 1.89)
PFS RATE AT 6 MONTH (95% CI) (2)	0.46 (0.29, 0.61)	0.66 (0.42, 0.81)	
PFS RATE AT 12 MONTH (95% CI) (2)	0.31 (0.17, 0.47)	0.30 (0.13, 0.50)	

(1) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Everolimus.
(2) Based on Kaplan-Meier Estimates.
Program Source: [redacted] 20[redacted] 05:42:10

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.5.11-J］

図 2.7.3.3-8　Kaplan-Meier PFS 曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, All Randomized Subjects, 日本人）



Number of Subjects at Risk

Nivolumab										
37	31	16	14	11	10	7	5	1	1	0
Everolimus										
26	19	14	11	6	6	3	2	2	0	0

—△— Nivolumab (events: 27/37), median and 95% CI: 5.59 (4.99, 11.10)
- -○- - Everolimus (events: 17/26), median and 95% CI: 9.43 (5.09, 15.51)
Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 95% CI: 1.02 (0.55, 1.89)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.5.8-J］

2.7.3.3.2.4　　奏効期間

1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者は，本試験の RCC 患者で 10/34 名（29.4%）であり，各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5/18 名（27.8%）及び 5/16 名（31.3%）であった．奏効が認められた被験者における奏効期間（中央値）は，RCC 全体で 12.9 カ月［95%CI：8.4，－］であり，各用量群では 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 12.9 カ月［95%CI：9.2，－］及び 10 mg/kg 群で 12.9 カ月［95%CI：8.4，－］であった．

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 12/60 名（20.0%），12/54 名（22.2%）及び 11/54 名（20.4%）であった．奏効が認められた被験者の奏効期間（中央値）は，0.3 mg/kg 群では未達，2 mg/kg 群で 21.6 カ月［80%CI：4.17，35.35］及び 10 mg/kg 群で 22.3 カ月［80%CI：4.80，31.67］であった．

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 103/410 名（25.1%）及び 22/411 名（5.4%）であった．奏効が認められた被験者における奏効期間（中央値）は，本薬群及びエベロリムスでそれぞれ 11.99 カ月［95%CI：7.85，23.03］及び 11.99 カ月［95%CI：6.44，－］であった．

日本人では，奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 16/37 名（43.2%）及び 2/26 名（7.7%）であった．奏効が認められた被験者における奏効期間（中央値）は，本薬群で 13.72 カ月［95%CI：2.20，－］，エベロリムス群では未達であった．

2.7.3.3.2.5　奏効に至るまでの期間

1)　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験では．奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者における奏効に至るまでの期間（中央値）は未解析である．各用量群の奏効に至るまでの期間の最小値～最大値は，1 mg/kg 群（5/18 名）で 7.7～47.7 週及び 10 mg/kg 群（5/16 名）で 7.9～31.3 週であった．

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者における奏効に至るまでの期間（中央値）［最小値～最大値］は，0.3 mg/kg 群（12/60 名）で 2.76 カ月［1.3～5.6］，2 mg/kg 群（12/54 名）で 3.01 カ月［1.4～6.9］及び 10 mg/kg（11/54 名）で 2.76 カ月［1.2～10.0］であった．

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

奏効（実施施設の医師判定）が認められた被験者における奏効に至るまでの期間（中央値）［最小値～最大値］は，本薬群（103/410 名）で 3.52 カ月［1.4～24.8］，エベロリムス群（22/411 名）で 3.70 カ月［1.5～11.2］であった．

なお，日本人集団については，エベロリムス群で奏効が認められた被験者が 2/26 名であったため，解析を行わなかった．

2.7.3.3.2.6　　BOR

1）　**海外第Ⅰ相試験（CA209003）**

BOR（実施施設の医師判定）を表 2.7.3.3-17 に示した．

RCC 全体の BOR は 34 名の被験者のうち，CR が 1 名（2.9%），PR が 9 名（26.5%），SD が 14 名（41.2%），PD が 8 名（23.5%）及び評価不能が 2 名（5.9%）であった．

2）　**海外第Ⅱ相試験（CA209010）**

BOR（実施施設の医師判定）を表 2.7.3.3-25 に示した．

BOR は，0.3 mg/kg 群（60 名）で CR が 1 名（1.7%），PR が 11 名（18.3%），SD が 22 名（36.7%），PD が 24 名（40.0%）及び評価不能が 2 名（3.4%），2 mg/kg 群（54 名）でそれぞれ 1 名（1.9%），11 名（20.4%），23 名（42.6%），18 名（33.3%）及び 1 名（1.9%），10 mg/kg（54 名）でそれぞれ 0 名（0%），11 名（20.4%），24 名（44.4%），17 名（31.5%）及び 2 名（3.7%）であった．

表 2.7.3.3-25　BOR（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
BEST OVERALL RESPONSE (a)			
COMPLETE RESPONSE	1 (1.7)	1 (1.9)	0
PARTIAL RESPONSE	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)
STABLE DISEASE	22 (36.7)	23 (42.6)	24 (44.4)
PROGRESSION	24 (40.0)	18 (33.3)	17 (31.5)
NOT EVALUABLE			
NEVER TREATED	1 (1.7)	0	0
DEATH PRIOR TO DISEASE ASSESSMENT	1 (1.7)	0	2 (3.7)
EARLY DISCONTINUATION DUE TO TOXICITY	0	1 (1.9)	0

(a) as per RECIST 1.1 criteria (Investigator Assessment).

Program Source: [redacted] 20[redacted]:06:51:23

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験）Table 7.2.2-2］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

a)　全体

BOR（実施施設の医師判定）を表 2.7.3.3-19 に示した.

BOR は，本薬群の被験者 410 名のうち，CR が 4 名（1.0%），PR が 99 名（24.1%），SD が 141 名（34.4%），PD が 143 名（34.9%）及び評価不能が 23 名（5.6%），エベロリムス群の被験者 411 名のうち，CR が 2 名（0.5%），PR が 20 名（4.9%），SD が 227 名（55.2%），PD が 114 名（27.7%）及び評価不能が 47 名（11.4%）であった.

b)　日本人

日本人の BOR（実施施設の医師判定）を表 2.7.3.3-20 に示した.

日本人の BOR は，本薬群の被験者 37 名のうち，CR が 0 名，PR が 16 名（43.2%），SD が 15 名（40.5%）及び PD が 6 名（16.2%），エベロリムス群の被験者 26 名のうち，CR が 1 名（3.8%），PR が 1 名（3.8%），SD が 20 名（76.9%）及び PD が 4 名（15.4%）であった.

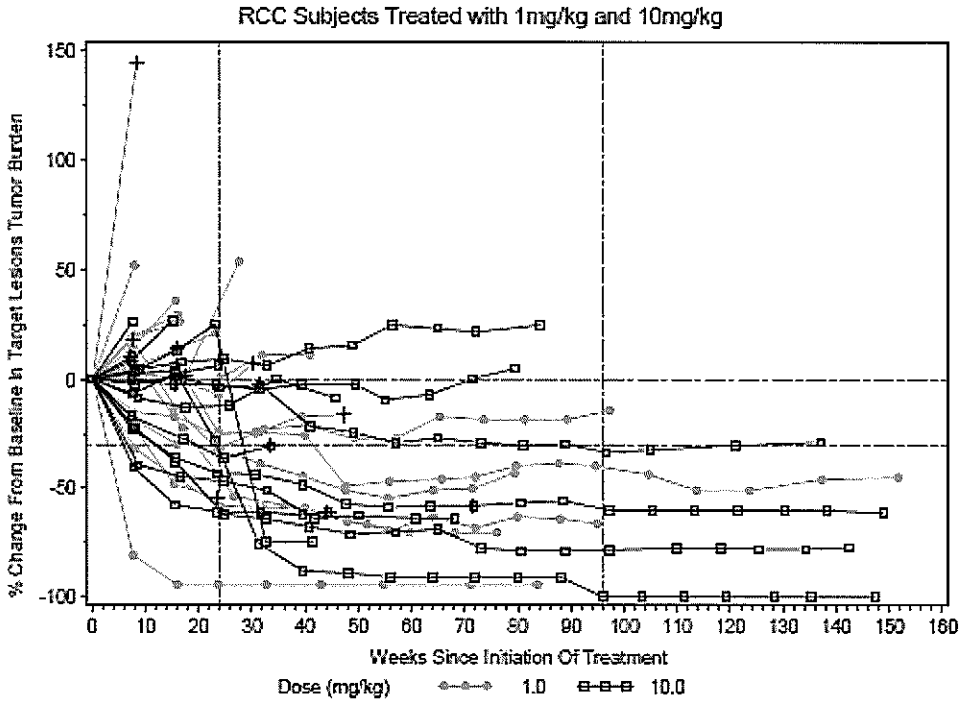
2.7.3.3.2.7　腫瘍径の変化率

各試験において，RECIST ガイドライン［海外第 I 相試験（CA209003）：1.0 版，海外第Ⅱ相試験（CA209010）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）：1.1 版］に従って腫瘍径が判定された．いずれの試験においても，腫瘍の縮小が認められた症例は，その縮小が長期間持続する傾向が認められた.

1)　海外第 I 相試験（CA209003）

RCC 患者の腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移を図 2.7.3.3-9 に示した.

図 2.7.3.3-9　腫瘍径の変化率の推移（海外第 I 相試験：CA209003, All Treated Subjects, RCC 患者）



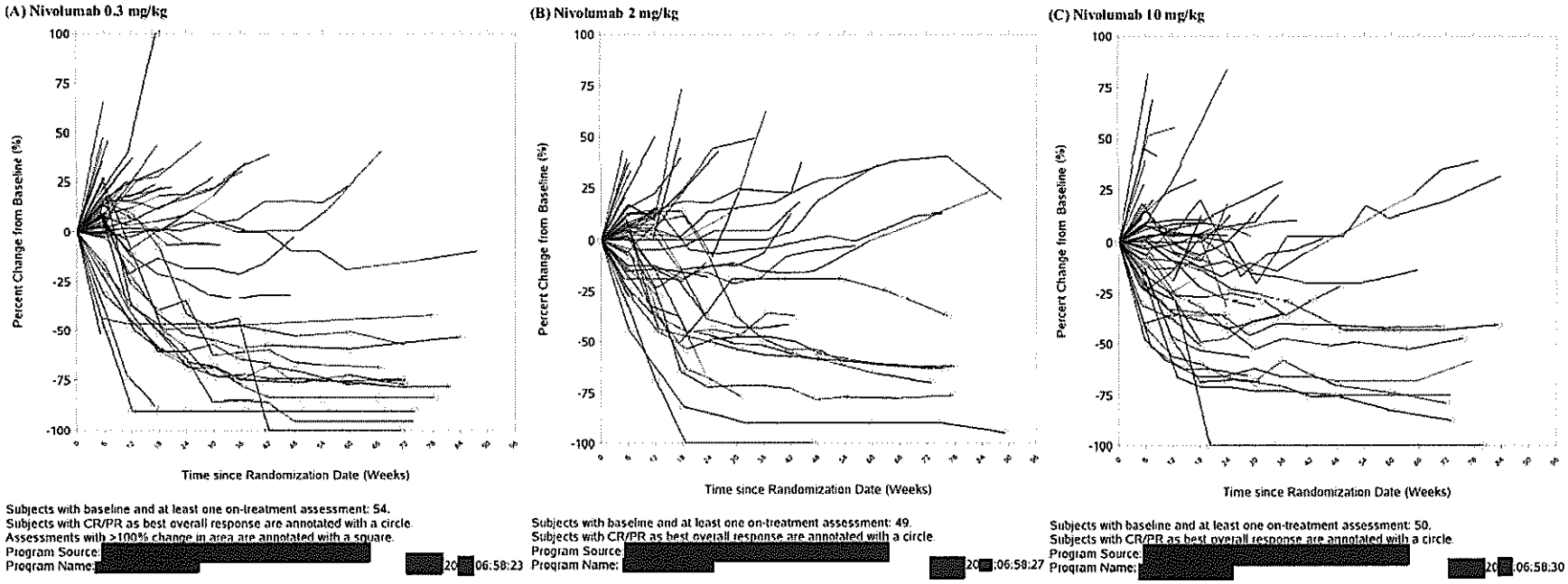
Vertical reference lines indicate the end of the 3rd treatment cycle (24 weeks) and the maximum time on therapy per protocol (96 weeks). Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST objective response, in the absence of new lesions.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（CA209003 試験）Figure 7.4.1-1］

2）　海外第 II 相試験（CA209010）

各用量群の腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移を図 2.7.3.3-10 に示した.

図 2.7.3.3-10　腫瘍径の変化率の推移（海外第Ⅱ相試験：CA209010，All Randomized Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment Tumor Assessment）

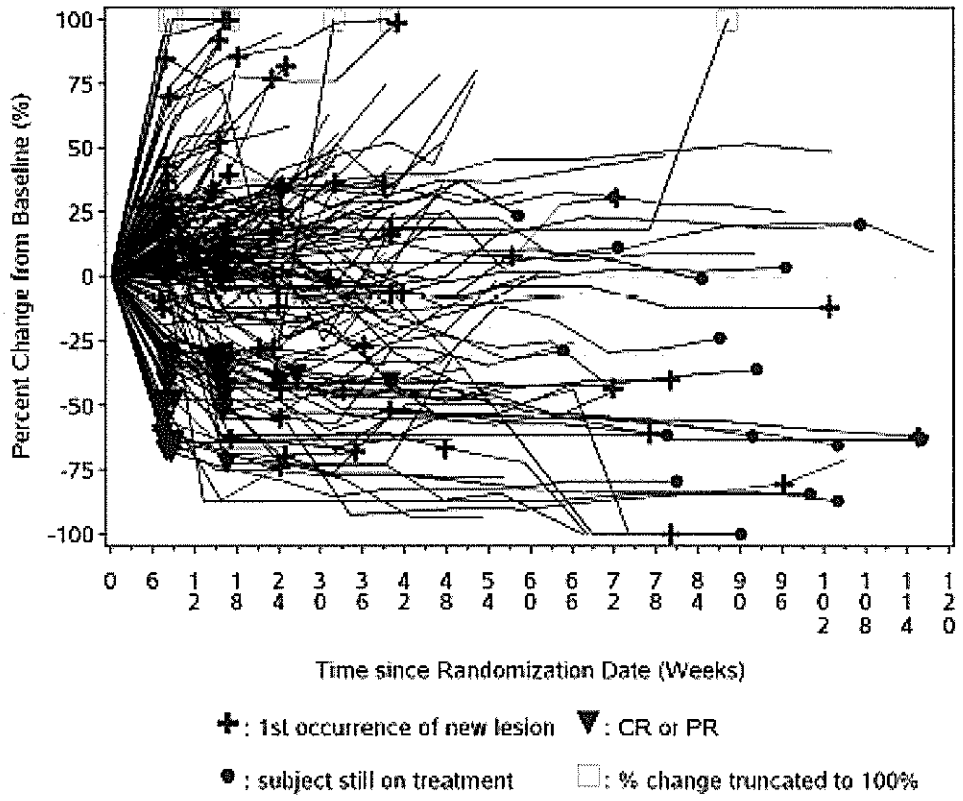


出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Figure 7.2.2-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本薬群における腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の推移を図 2.7.3.3-11 に示した.

図 2.7.3.3-11　本薬群における腫瘍径の変化率の推移（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, Nivolumab Subjects Treated Beyond Progression, 全体）



Assessments are per Investigator using RECIST 1.1 criteria.
Subjects treated beyond progression are defined as subjects with last available dose after initial progression date.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.5.18］

2.7.3.3.2.8　健康関連 QOL

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms （以下，FKSI-DRS）に基づく QOL スコアによりアウトカム評価を実施した.

a)　全体

ベースラインにおける FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群ともに 31.0 であった．FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，本薬群でベースラインから経時的に増加する傾向が認められた（表 2.7.3.3-26）．疾患関連症状進行率はエベロリム

ス群（54.2%［95%CI：48.8，59.6］）と比較して本薬群（41.2%［95%CI：35.7，46.9］）で低かった（表 2.7.3.3-27）．ベースラインからの FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，104 週時点まで経時的に増加傾向を示し，104 週までの各時点において，本薬群のスコアの変化量はエベロリムス群と比較して有意に高かった（P＜0.05）[11]．

b） 日本人

ベースラインにおける FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 34.0 及び 33.5 であった．FKSI-DRS の QOL スコア（中央値）は，本薬群でベースラインと比較して増加する傾向が認められた（表 2.7.3.3-28）．疾患関連症状進行率の中央値はエベロリムス群（57.7%［95%CI：36.9，76.6］）と比較して本薬群（44.4%［95%CI：27.9，61.9］）で低かった（表 2.7.3.3-29）．

表 2.7.3.3-26　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）
解析対象集団：All Randomized Subjects

Period Visit	Nivolumab N = 410				Everolimus N = 411			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
SCREENING	327	30.14 (4.494)	31.00	11.0, 36.0	363	29.83 (4.897)	31.00	6.0, 36.0
WEEK 1 (BASELINE)								
TREATMENT WEEK 4	359	29.97 (4.530)	31.00	15.0, 36.0	343	28.38 (5.246)	29.00	13.0, 36.0
TREATMENT WEEK 8	319	30.62 (4.212)	31.00	13.0, 36.0	288	28.64 (5.334)	30.00	0.0, 36.0
TREATMENT WEEK 12	282	30.58 (4.340)	32.00	17.0, 36.0	232	29.07 (5.152)	30.00	16.0, 36.0
TREATMENT WEEK 16	246	30.97 (4.078)	32.00	14.0, 36.0	198	29.63 (4.630)	31.00	14.0, 36.0
TREATMENT WEEK 20	221	31.28 (3.792)	32.00	18.0, 36.0	165	30.07 (4.372)	31.00	12.0, 36.0
TREATMENT WEEK 24	197	31.61 (3.714)	32.00	19.0, 36.0	151	30.21 (4.590)	31.00	14.0, 36.0
TREATMENT WEEK 28	174	31.63 (3.889)	33.00	18.0, 36.0	129	30.09 (4.486)	31.00	17.0, 36.0
TREATMENT WEEK 32	168	32.20 (3.470)	33.00	19.0, 36.0	109	29.94 (4.827)	31.00	18.0, 36.0
TREATMENT WEEK 36	153	32.18 (3.735)	33.00	17.0, 36.0	104	30.27 (4.220)	31.00	18.0, 36.0
TREATMENT WEEK 40	141	32.12 (3.833)	33.00	19.0, 36.0	91	30.01 (4.608)	30.00	17.0, 36.0
TREATMENT WEEK 44	126	32.31 (3.506)	33.00	22.0, 36.0	80	30.40 (4.689)	31.00	13.0, 36.0
TREATMENT WEEK 48	120	32.09 (3.469)	33.00	22.0, 36.0	77	30.48 (4.235)	31.00	18.0, 36.0
TREATMENT WEEK 52	105	32.34 (3.480)	33.00	22.0, 36.0	69	30.84 (4.104)	31.00	21.0, 36.0
TREATMENT WEEK 56	97	32.56 (3.201)	33.00	23.0, 36.0	64	30.05 (5.263)	31.00	11.0, 36.0
TREATMENT WEEK 60	96	32.22 (4.027)	33.50	18.0, 36.0	53	29.75 (4.811)	31.00	18.0, 36.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.10.2］

表 2.7.3.3-26　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Period Visit	Nivolumab N = 410				Everolimus N = 411			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
TREATMENT WEEK 64	88	32.31 (4.007)	34.00	21.0, 36.0	47	30.02 (4.627)	30.00	18.0, 36.0
TREATMENT WEEK 68	78	32.82 (3.318)	34.00	21.0, 36.0	37	29.92 (4.833)	31.00	17.0, 36.0
TREATMENT WEEK 72	68	32.78 (3.385)	34.00	22.0, 36.0	32	30.28 (5.384)	32.00	15.0, 36.0
TREATMENT WEEK 76	64	32.44 (3.459)	33.00	21.0, 36.0	30	30.13 (5.056)	31.50	16.0, 36.0
TREATMENT WEEK 80	58	32.66 (3.452)	34.00	23.0, 36.0	26	29.46 (4.998)	31.00	17.0, 36.0
TREATMENT WEEK 84	49	32.59 (3.272)	33.00	22.0, 36.0	23	29.48 (5.247)	30.00	13.0, 36.0
TREATMENT WEEK 88	48	32.63 (3.431)	33.50	22.0, 36.0	17	28.59 (5.421)	30.00	15.0, 35.0
TREATMENT WEEK 92	35	32.17 (4.105)	34.00	23.0, 36.0	14	29.43 (4.398)	30.00	20.0, 36.0
TREATMENT WEEK 96	32	32.59 (3.975)	34.00	23.0, 36.0	14	27.71 (5.225)	29.50	17.0, 36.0
TREATMENT WEEK 100	30	32.27 (3.832)	33.50	24.0, 36.0	9	26.56 (4.558)	29.00	18.0, 31.0
TREATMENT WEEK 104	21	32.81 (3.250)	34.00	25.0, 36.0	9	28.89 (5.302)	30.00	20.0, 36.0
TREATMENT WEEK 108	15	31.27 (4.728)	32.00	21.0, 36.0	2	33.00 (4.243)	33.00	30.0, 36.0
TREATMENT WEEK 112	12	33.58 (2.712)	34.00	28.0, 36.0	2	32.00 (5.657)	32.00	28.0, 36.0
TREATMENT WEEK 116	11	31.73 (4.174)	33.00	22.0, 36.0	0			
TREATMENT WEEK 120	3	30.00 (7.211)	32.00	22.0, 36.0	0			
TREATMENT WEEK 124	2	33.00 (4.243)	33.00	30.0, 36.0	0			

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.10.2］

表 2.7.3.3-26　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Period Visit	Nivolumab N = 410				Everolimus N = 411			
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
TREATMENT WEEK 128	1	36.00	36.00	36.0, 36.0	0			
FOLLOW-UP FOLLOW-UP 1	196	28.78 (5.401)	30.00	12.0, 36.0	178	27.87 (5.521)	29.00	10.0, 36.0
FOLLOW-UP FOLLOW-UP 2	165	28.69 (5.297)	30.00	12.0, 36.0	141	28.77 (4.857)	30.00	14.0, 36.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.10.2］

表 2.7.3.3-27　疾患関連症状進行率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
DISEASE-RELATED SYMPTOM PROGRESSION RATE	129/313 (41.2%)	186/343 (54.2%)
(95% CI) (1)	(35.7, 46.9)	(48.8, 59.6)
DISEASE-RELATED SYMPTOM PROGRESSION RATE INCLUDING DEATH AND INVESTIGATOR PROGRESSION	271/313 (86.6%)	326/343 (95.0%)
(95% CI) (1)	(82.3, 90.2)	(92.2, 97.1)

Disease-related symptom progression is defined as a decrease of two points in the FKSI-DRS relative to the subject's baseline FKSI-DRS score with no later increase about this threshold observed during the course of the study. A single measure reporting a descrease of at least 2 units is considered disease-related symptom progression only if it is the last one avaliable for the subject.
Analysis is based on all randomized subjects with baseline and at least one post-baseline FKSI-DRS score available.
(1) confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
Program Source: [redacted] 20[redacted]:07:12:41

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.10.3］

表 2.7.3.3-28　各時点における本薬群及びエベロリムス群の FKSI-DRS の QOL スコア（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Randomized Subjects

項目		Nivolumab				Everolimus			
Period	Visit	N	Mean (SD)	Median	Min, Max	N	Mean (SD)	Median	Min, Max
対象者数		37				26			
SCREENING	WEEK 1 (BASELINE)	36	33.17 (2.613)	34.00	24.0, 36.0	26	33.00 (2.786)	33.50	26.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 4	36	33.67 (2.496)	34.00	26.0, 36.0	22	29.45 (5.040)	30.00	16.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 8	34	33.15 (2.862)	34.00	22.0, 36.0	16	30.56 (4.501)	31.50	20.0, 35.0
TREATMENT	WEEK 12	32	32.91 (3.296)	34.00	24.0, 36.0	19	30.84 (4.193)	31.00	24.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 16	31	32.71 (3.866)	34.00	18.0, 36.0	18	30.89 (3.879)	31.50	24.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 20	27	33.30 (2.672)	34.00	26.0, 36.0	15	31.80 (2.757)	32.00	26.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 24	25	33.20 (3.304)	35.00	24.0, 36.0	17	30.76 (4.280)	31.00	21.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 28	23	33.57 (2.591)	34.00	25.0, 36.0	14	31.36 (3.795)	32.00	24.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 32	23	33.65 (3.054)	35.00	26.0, 36.0	11	32.27 (2.867)	33.00	27.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 36	20	34.15 (2.700)	36.00	26.0, 36.0	10	32.10 (3.071)	33.00	28.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 40	19	34.16 (2.566)	35.00	25.0, 36.0	11	31.82 (3.459)	32.00	25.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 44	16	34.19 (3.016)	35.00	24.0, 36.0	11	31.91 (2.879)	32.00	26.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 48	14	34.00 (2.253)	34.50	28.0, 36.0	11	32.09 (1.921)	32.00	30.0, 35.0
TREATMENT	WEEK 52	14	34.29 (2.614)	35.00	27.0, 36.0	8	32.13 (3.834)	33.50	25.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 56	12	33.83 (2.082)	34.50	30.0, 36.0	8	31.88 (4.324)	32.50	25.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 60	12	34.58 (1.443)	35.00	32.0, 36.0	7	32.43 (1.902)	33.00	30.0, 35.0
TREATMENT	WEEK 64	11	34.91 (1.514)	36.00	32.0, 36.0	7	31.71 (3.904)	31.00	27.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 68	10	35.10 (1.101)	35.50	33.0, 36.0	4	32.75 (3.304)	33.00	29.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 72	11	34.64 (1.502)	35.00	31.0, 36.0	4	32.00 (2.449)	32.50	29.0, 34.0
TREATMENT	WEEK 76	10	34.20 (3.393)	35.50	25.0, 36.0	4	33.75 (2.062)	33.50	32.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 80	10	35.20 (1.229)	35.50	32.0, 36.0	4	33.50 (2.380)	33.50	31.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 84	7	34.57 (2.936)	36.00	28.0, 36.0	4	32.75 (2.363)	32.00	31.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 88	7	34.14 (2.795)	35.00	28.0, 36.0	3	31.67 (2.082)	31.00	30.0, 34.0
TREATMENT	WEEK 92	6	34.50 (2.345)	35.50	30.0, 36.0	3	32.00 (3.464)	30.00	30.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 96	6	34.83 (1.472)	35.50	33.0, 36.0	3	32.33 (3.215)	31.00	30.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 100	4	35.75 (0.500)	36.00	35.0, 36.0	2	31.00 (0.000)	31.00	31.0, 31.0
TREATMENT	WEEK 104	3	35.33 (1.155)	36.00	34.0, 36.0	3	33.00 (2.646)	32.00	31.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 108	3	35.00 (1.732)	36.00	33.0, 36.0	1	36.00	36.00	36.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 112	4	34.50 (1.915)	35.00	32.0, 36.0	1	36.00	36.00	36.0, 36.0
TREATMENT	WEEK 116	2	34.00 (1.414)	34.00	33.0, 35.0	0			
TREATMENT	WEEK 120	0				0			
TREATMENT	WEEK 124	0				0			
TREATMENT	WEEK 128	0				0			
FOLLOW-UP	FOLLOW-UP 1	23	30.74 (4.495)	32.00	21.0, 36.0	19	29.42 (4.194)	30.00	19.0, 35.0
FOLLOW-UP	FOLLOW-UP 2	24	30.29 (4.592)	31.50	17.0, 36.0	16	31.19 (3.291)	30.50	24.0, 36.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）表 S.2.7.3.3-3］

表 2.7.3.3-29　疾患関連症状進行率（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
解析対象集団：All Randomized Subjects

項目	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26
疾患関連症状進行率	16/36 (44.4%)	15/26 (57.7%)
(95%CI) [a)]	(27.9, 61.9)	(36.9, 76.6)
死亡及び実施医療機関の医師によって 判定された病勢進行を含む疾患関連症状進行率	28/36 (77.8%)	23/26 (88.5%)
(95%CI) [a)]	(60.8, 89.9)	(69.8, 97.6)

a) Clopper-Pearson 法を用いて算出した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）表 S.2.7.3.3-4］

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，OS，ORR 及び PFS に対して部分集団解析を行った．また，海外第Ⅱ相試験（CA209010）では，OS に対して部分集団解析を行った．さらに，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）では，PD-L1 の発現状況と有効性の関連性についても検討した．

2.7.3.3.3.1 OS（部分集団解析）

1） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における全体及び日本人の OS に対する部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-13 にそれぞれ示した．なお，各群において被験者が 10 名に満たない部分集団解析のカテゴリーについてはハザード比を算出しなかった．また，被験者の総数が 5 名に満たない部分集団解析のカテゴリーについては表中に示していない．

（1） 全体

ベースラインの MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），地域，年齢，性別，人種，喫煙状況，KPS，サイトカイン療法の有無，診断から最初の全身治療までの時間及び Heng リスク分類について部分集団解析を行った．

75 歳以上とアジア人の部分集団では，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 1.0 を超えていたが，これらの部分集団のハザード比の 95%CI の幅が大きく，いずれも 1.0 をまたいでいた．その他の部分集団における本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比は 1.0 を下回っていた．MSKCC リスク分類が poor リスクの部分集団及び KPS が 90%未満の部分集団では，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 0.6 を下回り，ハザード比の 95%CI の上限が 0.8 未満であった．

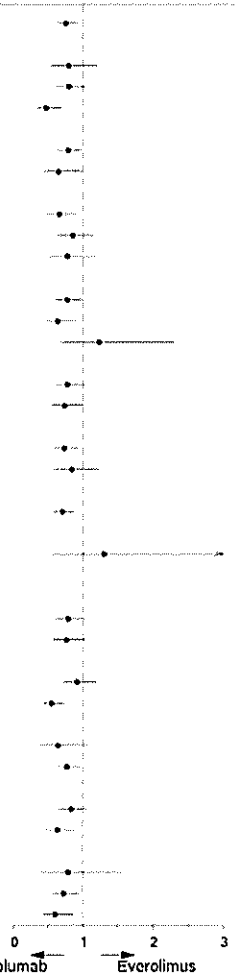
（2） 日本人

日本人については，地域及び人種を除く全体集団で検討した因子について部分集団解析を行った．

血管新生阻害剤の治療歴が 1 剤の部分集団では，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 1.0 を下回っていた．その他の部分集団ではいずれもハザード比が 1.0 を上回っていたが，いずれの集団も 95%CI が 1.0 をまたいでいた．

図 2.7.3.3-12　OS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）

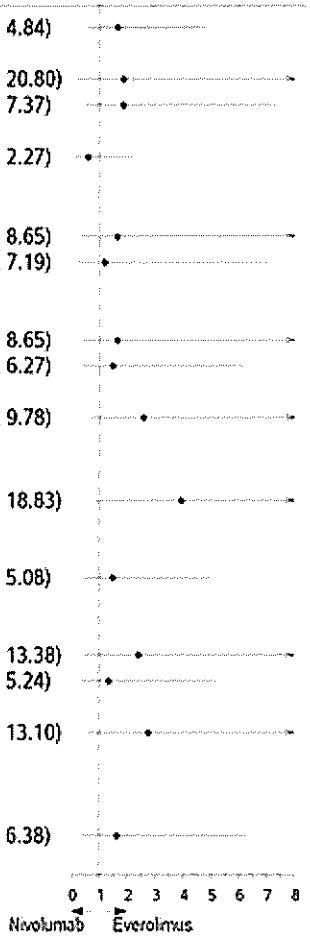
	N	Nivolumab N of events (N of subjects)	Nivolumab mOS (95% CI)	Everolimus N of events (N of subjects)	Everolimus mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Overall	821	183(410)	25.00 (21.75, N.A.)	215(411)	19.55 (17.64, 23.06)	0.76 (0.62, 0.92)
Baseline MSKCC Risk Group						
Favorable	282	38(137)	N.A.	50(145)	28.98 (26.91, N.A.)	0.80 (0.52, 1.21)
Intermediate	385	95(193)	21.82 (18.27, N.A.)	104(192)	18.43 (16.13, 23.06)	0.81 (0.61, 1.06)
Poor	153	50(79)	15.34 (9.59, 22.44)	61(74)	7.85 (5.42, 9.69)	0.48 (0.32, 0.70)
Number of Prior Anti-Angiogenic Regimen in the Advanced/Metastatic Setting						
1	629	144(317)	23.62 (20.80, N.A.)	162(312)	19.91 (17.71, 24.67)	0.79 (0.63, 0.99)
2	189	37(90)	N.A. (18.14, N.A.)	53(99)	18.43 (14.00, N.A.)	0.65 (0.43, 0.99)
Region						
US/Canada	346	66(174)	N.A. (22.44, N.A.)	87(172)	19.55 (16.43, 24.67)	0.66 (0.48, 0.91)
Western Europe	281	78(140)	20.80 (15.87, 28.06)	84(141)	18.50 (13.34, 22.77)	0.86 (0.63, 1.16)
Rest of World	194	39(96)	26.71 (19.65, N.A.)	44(98)	24.34 (15.74, N.A.)	0.78 (0.51, 1.20)
Age Category I						
< 65	497	111(257)	26.71 (21.75, N.A.)	118(240)	19.94 (17.48, N.A.)	0.78 (0.60, 1.01)
>= 65 and < 75	250	53(119)	24.15 (20.07, N.A.)	77(131)	17.97 (14.00, 24.34)	0.64 (0.45, 0.91)
>= 75	74	19(34)	17.31 (9.43, N.A.)	20(40)	20.27 (16.49, N.A.)	1.23 (0.66, 2.31)
Age Category II						
< 65	497	111(257)	26.71 (21.75, N.A.)	118(240)	19.94 (17.48, N.A.)	0.78 (0.60, 1.01)
>= 65	324	72(153)	23.62 (18.23, N.A.)	97(171)	18.50 (16.43, 21.55)	0.74 (0.55, 1.01)
Gender						
Male	619	135(315)	25.00 (21.91, N.A.)	159(304)	19.75 (17.61, 24.34)	0.73 (0.58, 0.92)
Female	202	48(95)	20.90 (17.08, N.A.)	56(107)	19.09 (16.49, 26.91)	0.84 (0.57, 1.24)
Race						
White	720	159(353)	24.61 (20.80, N.A.)	203(367)	18.69 (16.13, 20.27)	0.71 (0.58, 0.87)
Black or African American	5	1(1)	12.75 (N.A., N.A.)	2(4)	18.43 (13.80, N.A.)	
Asian	74	13(42)	27.37 (23.62, N.A.)	8(32)	N.A.	1.31 (0.54, 3.16)
Other	22	10(14)	16.56 (4.50, 21.91)	2(8)	N.A. (3.61, N.A.)	
Smoking Status						
Current/Former	447	108(240)	24.15 (21.36, N.A.)	106(207)	19.75 (15.87, N.A.)	0.79 (0.60, 1.03)
Never Smoked	355	72(161)	26.71 (18.23, N.A.)	102(194)	19.68 (17.61, 24.34)	0.76 (0.56, 1.03)
Karnofsky Performance Status						
90% - 100%	540	102(276)	N.A. (26.71, N.A.)	105(264)	28.98 (24.34, N.A.)	0.92 (0.70, 1.21)
< 90%	281	81(134)	18.14 (14.32, 22.21)	110(147)	10.05 (7.92, 12.75)	0.55 (0.41, 0.74)
Prior Cytokine in Advanced/Metastatic Setting						
Yes	142	24(68)	27.37 (26.71, N.A.)	34(74)	24.67 (16.03, N.A.)	0.64 (0.38, 1.09)
No	679	159(342)	23.23 (20.70, N.A.)	181(337)	19.09 (17.48, 21.55)	0.77 (0.63, 0.96)
Time from Diagnosis to Start of First Systemic Therapy in Metastatic Regimen						
< 1 Year	461	118(224)	20.70 (17.05, 23.62)	132(237)	17.97 (15.05, 20.04)	0.84 (0.65, 1.07)
>= 1 Year	339	59(174)	N.A.	79(165)	24.74 (19.02, N.A.)	0.63 (0.45, 0.89)
Heng Risk Group						
Favorable	125	13(55)	N.A.	21(70)	28.98 (24.74, N.A.)	0.79 (0.39, 1.58)
Intermediate	483	102(242)	N.A. (21.39, N.A.)	123(241)	19.91 (17.71, 26.22)	0.73 (0.56, 0.95)
Poor	179	61(96)	15.34 (10.64, 20.40)	61(83)	8.38 (5.85, 11.37)	0.60 (0.42, 0.86)



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.2.1-1］

図 2.7.3.3-13　OS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）

	N	Nivolumab N of events (N of subjects)	Nivolumab mOS (95% CI)	Everolimus N of events (N of subjects)	Everolimus mOS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Overall	63	11(37)	27.37 (23.62, N.A.)	5(26)	N.A.	1.68 (0.58, 4.84)
Baseline MSKCC Risk Group						
Favorable	29	2(16)	N.A.	1(13)	N.A. (18.96, N.A.)	1.88 (0.17, 20.80)
Intermediate	30	7(18)	23.62 (15.61, N.A.)	3(12)	N.A. (17.48, N.A.)	1.89 (0.49, 7.37)
Number of Prior Anti-Angiogenic Regimen in the Advanced/Metastatic Setting						
1	49	5(28)	27.37 (23.62, N.A.)	5(21)	N.A. (18.96, N.A.)	0.61 (0.16, 2.27)
2	14	6(9)	19.02 (8.90, 26.71)	0(5)	N.A.	
Age Category I						
< 65	27	5(17)	26.71 (19.02, N.A.)	2(10)	N.A. (4.63, N.A.)	1.67 (0.32, 8.65)
>= 65 and < 75	29	4(17)	27.37 (23.62, N.A.)	2(12)	N.A. (18.96, N.A.)	1.20 (0.20, 7.19)
>= 75	7	2(3)	19.96 (18.10, 21.82)	1(4)	N.A. (5.06, N.A.)	
Age Category II						
< 65	27	5(17)	26.71 (19.02, N.A.)	2(10)	N.A. (4.63, N.A.)	1.67 (0.32, 8.65)
>= 65	36	6(20)	27.37 (21.82, N.A.)	3(16)	N.A. (18.96, N.A.)	1.49 (0.35, 6.27)
Gender						
Male	47	8(26)	27.37 (21.82, 27.37)	3(21)	N.A.	2.58 (0.68, 9.78)
Female	16	3(11)	N.A. (8.90, N.A.)	2(5)	N.A. (5.06, N.A.)	
Smoking Status						
Current/Former	38	8(21)	23.62 (21.82, 27.37)	2(17)	N.A.	3.95 (0.83, 18.83)
Never Smoked	25	3(16)	N.A. (19.02, N.A.)	3(9)	N.A. (5.06, N.A.)	
Karnofsky Performance Status						
90% - 100%	56	7(32)	N.A. (26.71, N.A.)	4(24)	N.A.	1.48 (0.43, 5.08)
< 90%	7	4(5)	23.62 (8.90, 27.37)	1(2)	N.A. (17.48, N.A.)	
Prior Cytokine in Advanced/Metastatic Setting						
Yes	24	4(12)	26.71 (18.10, 27.37)	2(12)	N.A. (18.96, N.A.)	2.42 (0.44, 13.38)
No	39	7(25)	N.A. (21.82, N.A.)	3(14)	N.A. (17.71, N.A.)	1.35 (0.35, 5.24)
Time from Diagnosis to Start of First Systemic Therapy in Metastatic Regimen						
< 1 Year	32	8(21)	27.37 (19.02, 27.37)	2(11)	N.A. (17.48, N.A.)	2.76 (0.58, 13.10)
>= 1 Year	21	2(12)	N.A. (15.05, N.A.)	2(9)	N.A. (5.06, N.A.)	
Heng Risk Group						
Favorable	10	1(5)	N.A. (15.05, N.A.)	0(5)	N.A.	
Intermediate	34	7(22)	23.62 (18.10, N.A.)	3(12)	N.A. (17.48, N.A.)	1.64 (0.42, 6.38)
Poor	9	2(6)	27.37 (21.82, 27.37)	1(3)	N.A. (5.06, N.A.)	



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.5.2-J］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

3 用量群の全データを基に，MSKCC リスク分類，前治療歴数（レジメン数），血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数）及びベースラインの KPS（90%未満，90-100%）について部分集団解析を行い，表 2.7.3.3-30 に示した．なお，部分集団が 10 名未満の場合は実施しなかった．

MSKCC リスク分類別の部分集団の OS（中央値）について，favorable リスク（0）集団が 35.5 カ月，intermediate リスク（1）集団が 22.1 カ月及び poor リスク（2/3）集団が 12.5 カ月であった．Intermediate リスク（1）集団の poor リスク（2/3）集団に対するハザード比が 0.55［95%CI：0.35，0.85］，及び favorable リスク（0）集団の poor リスク（2/3）集団に対するハザード比が 0.41［95%CI：0.25，0.67］であり，それぞれ統計学的な有意差が認められた．その他の部分集団解析ではいずれもハザード比の 95%CI が 1.0 をまたいでいた．

表 2.7.3.3-30　OS に対する部分集団解析（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
All Randomized Subjects

	Hazard Ratio (95% CI)
TREATMENT GROUP (10 MG/KG VS. 2 MG/KG)	1.31 (0.81 - 2.11)
TREATMENT GROUP (2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG)	0.75 (0.48 - 1.20)
TREATMENT GROUP (10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG)	0.99 (0.63 - 1.55)
MSKCC SCORE(a) (0 VS. 1)	0.75 (0.47 - 1.19)
MSKCC SCORE(a) (1 VS. 2/3)	0.55 (0.35 - 0.85)
MSKCC SCORE(a) (0 VS. 2/3)	0.41 (0.25 - 0.67)
NUMBER OF PRIOR TREATMENTS IN ADVANCED SETTING(a) (1 VS. >1)	0.70 (0.43 - 1.13)
PRIOR IMMUNOTHERAPY (NO VS. YES)	1.01 (0.64 - 1.61)
NUMBER OF DISEASE SITES (1 VS. >1)	0.59 (0.34 - 1.01)

(a) IVRS source.
Program Source: [redacted]　[redacted]20[redacted]:23:16:56

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum 01）Table 7.2.3-2］

2.7.3.3.3.2　　ORR（部分集団解析）

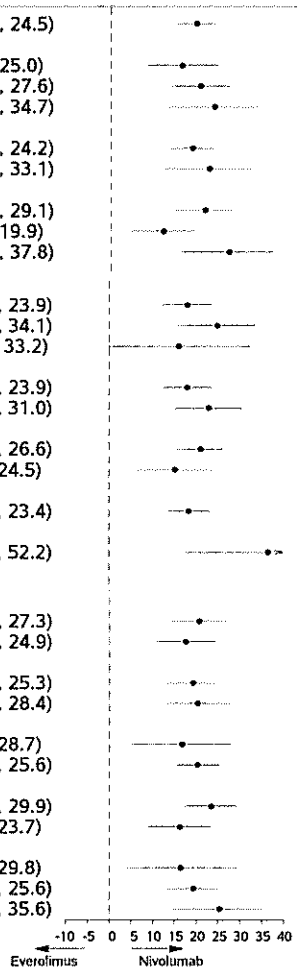
国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）における全体の ORR に対する部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-14 に示した．なお，日本人については，エベロリムス群の奏効被験者が 2/26 名であったため，部分集団解析は実施しなかった．また，各群において被験者が 10 名に達しない部分集団解析のカテゴリーについては重み付けなしの ORR の差を算出しなかった．被験者の総数が 5 名に達しない部分集団解析のカテゴリーについては表中に示していない．

a）全体

MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），地域，年齢，性別，人種，喫煙状況，ベースラインの KPS，サイトカイン療法の有無，診断から最初の全身治療までの時間及び Heng リスク分類について部分集団解析を行った．いずれの解析集団においても本薬の ORR はエベロリムス群を数値上，上回っていた．

図 2.7.3.3-14　ORR に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）

	N	Nivolumab N of Response (N of subjects)	Nivolumab ORR (95% Exact CI)	Everolimus N of Response (N of subjects)	Everolimus ORR (95% Exact CI)	Unweighted ORR difference (95% CI)
Overall	821	103(410)	25.1% (21.0, 29.6)	22(411)	5.4% (3.4, 8.0)	19.8% (15.0, 24.5)
Baseline MSKCC Risk Group						
Favorable	282	33(137)	24.1% (17.2, 32.1)	11(145)	7.6% (3.8, 13.2)	16.5% (8.1, 25.0)
Intermediate	385	49(193)	25.4% (19.4, 32.1)	9(192)	4.7% (2.2, 8.7)	20.7% (13.8, 27.6)
Poor	153	21(79)	26.6% (17.3, 37.7)	2(74)	2.7% (0.3, 9.4)	23.9% (13.1, 34.7)
Number of Prior Anti-Angiogenic Regimen in the Advanced/Metastatic Setting						
1	629	77(317)	24.3% (19.7, 29.4)	17(312)	5.4% (3.2, 8.6)	18.8% (13.5, 24.2)
2	189	25(90)	27.8% (18.9, 38.2)	5(99)	5.1% (1.7, 11.4)	22.7% (12.4, 33.1)
Region						
US/Canada	346	45(174)	25.9% (19.5, 33.0)	7(172)	4.1% (1.7, 8.2)	21.8% (14.6, 29.1)
Western Europe	281	25(140)	17.9% (11.9, 25.2)	8(141)	5.7% (2.5, 10.9)	12.2% (4.7, 19.9)
Rest of World	194	33(96)	34.4% (25.0, 44.8)	7(98)	7.1% (2.9, 14.2)	27.2% (16.1, 37.8)
Age Category I						
< 65	497	59(257)	23.0% (18.0, 28.6)	12(240)	5.0% (2.6, 8.6)	18.0% (12.1, 23.9)
>= 65 and < 75	250	36(119)	30.3% (22.2, 39.3)	7(131)	5.3% (2.2, 10.7)	24.9% (15.7, 34.1)
>= 75	74	8(34)	23.5% (10.7, 41.2)	3(40)	7.5% (1.6, 20.4)	16.0% (-0.6, 33.2)
Age Category II						
< 65	497	59(257)	23.0% (18.0, 28.6)	12(240)	5.0% (2.6, 8.6)	18.0% (12.1, 23.9)
>= 65	324	44(153)	28.8% (21.7, 36.6)	10(171)	5.8% (2.8, 10.5)	22.9% (14.9, 31.0)
Gender						
Male	619	85(315)	27.0% (22.2, 32.2)	18(304)	5.9% (3.5, 9.2)	21.1% (15.4, 26.6)
Female	202	18(95)	18.9% (11.6, 28.3)	4(107)	3.7% (1.0, 9.3)	15.2% (6.6, 24.5)
Race						
White	720	83(353)	23.5% (19.2, 28.3)	19(367)	5.2% (3.1, 8.0)	18.3% (13.4, 23.4)
Black or African American	5	0(1)	0.0% (0.0, 97.5)	0(4)	0.0% (0.0, 60.2)	
Asian	74	18(42)	42.9% (27.7, 59.0)	2(32)	6.3% (0.8, 20.8)	36.6% (17.1, 52.2)
Other	22	2(14)	14.3% (1.8, 42.8)	1(8)	12.5% (0.3, 52.7)	
Smoking Status						
Current/Former	447	66(240)	27.5% (22.0, 33.6)	14(207)	6.8% (3.7, 11.1)	20.7% (14.0, 27.3)
Never Smoked	355	35(161)	21.7% (15.6, 28.9)	8(194)	4.1% (1.8, 8.0)	17.6% (10.8, 24.9)
Karnofsky Performance Status						
90% - 100%	540	72(276)	26.1% (21.0, 31.7)	18(264)	6.8% (4.1, 10.6)	19.3% (13.2, 25.3)
< 90%	281	31(134)	23.1% (16.3, 31.2)	4(147)	2.7% (0.7, 6.8)	20.4% (12.9, 28.4)
Prior Cytokine in Advanced/Metastatic Setting						
Yes	142	16(68)	23.5% (14.1, 35.4)	5(74)	6.8% (2.2, 15.1)	16.8% (5.0, 28.7)
No	679	87(342)	25.4% (20.9, 30.4)	17(337)	5.0% (3.0, 8.0)	20.4% (15.2, 25.6)
Time from Diagnosis to Start of First Systemic Therapy in Metastatic Regimen						
< 1 Year	461	62(224)	27.7% (21.9, 34.0)	10(237)	4.2% (2.0, 7.6)	23.5% (17.1, 29.9)
>= 1 Year	339	40(174)	23.0% (17.0, 30.0)	11(165)	6.7% (3.4, 11.6)	16.3% (8.9, 23.7)
Heng Risk Group						
Favorable	125	13(55)	23.6% (13.2, 37.0)	5(70)	7.1% (2.4, 15.9)	16.5% (3.9, 29.8)
Intermediate	483	59(242)	24.4% (19.1, 30.3)	12(241)	5.0% (2.6, 8.5)	19.4% (13.3, 25.6)
Poor	179	29(96)	30.2% (21.3, 40.4)	4(83)	4.8% (1.3, 11.9)	25.4% (14.6, 35.6)



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.3.1-1］

2.7.3.3.3.3　　PFS（部分集団解析）

1）　国際共同試験（ONO-4538-03/CA209025）

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）での全体及び日本人の PFS に対する部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-15 及び図 2.7.3.3-16 にそれぞれ示した．なお，各投与群において被験者が 10 名に満たない部分集団解析のカテゴリーについてはハザード比を算出しなかった．また，被験者の総数が 5 名に満たない部分集団解析のカテゴリーについては表中に示していない．

a）　全体

MSKCC リスク分類，血管新生阻害剤の治療歴（薬剤数），地域，年齢，性別，人種，喫煙状況，ベースラインの KPS，サイトカイン療法の有無，診断から最初の全身治療までの時間及び Heng リスク分類について部分集団解析を行った．

MSKCC リスク分類及び Heng リスク分類が favorable リスク，診断から最初の全身治療までの時間が 1 年以上並びに KPS が 90-100%の部分集団ではハザード比が 1.0 を上回り，特に Heng リスク分類の favorable リスクの部分集団ではハザード比の 95%CI の下限が 1.0 を超えていた．その他の部分集団では本薬群のエベロリムス群に対するハザード比が 1.0 を下回っていた．

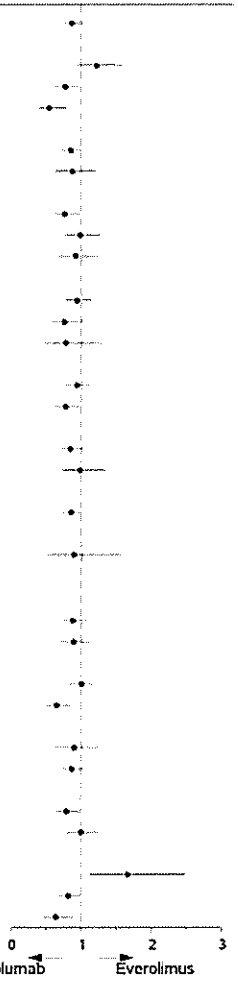
a）　日本人

地域及び人種を除く全体集団で検討した因子について部分集団解析を行った．

MSKCC リスク分類が intermediate リスク，血管新生阻害剤の治療歴が 1 剤，65 歳未満，男性，サイトカイン療法を受けた，診断から最初の全身治療までが 1 年以内及び Heng リスク分類が intermediate リスクの部分集団で，本薬群のエベロリムス群に対するハザード比が 1.0 を下回っていた．

図 2.7.3.3-15　PFS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）

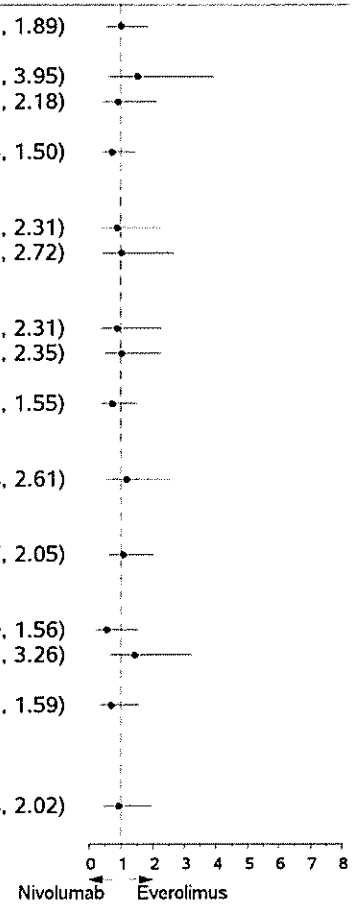
	N	Nivolumab N of events (N of subjects)	Nivolumab mPFS (95% CI)	Everolimus N of events (N of subjects)	Everolimus mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Overall	821	318(410)	4.60 (3.71, 5.39)	322(411)	4.44 (3.71, 5.52)	0.87 (0.75, 1.02)
Baseline MSKCC Risk Group						
Favorable	282	109(137)	5.36 (3.71, 7.16)	102(145)	7.26 (5.68, 9.17)	1.23 (0.94, 1.61)
Intermediate	385	152(193)	3.78 (3.09, 5.55)	155(192)	3.84 (3.58, 5.36)	0.79 (0.63, 0.98)
Poor	153	57(79)	4.99 (2.23, 5.52)	65(74)	1.97 (1.87, 2.73)	0.55 (0.38, 0.80)
Number of Prior Anti-Angiogenic Regimen in the Advanced/Metastatic Setting						
1	629	245(317)	4.63 (3.68, 5.52)	249(312)	5.09 (3.75, 5.59)	0.86 (0.72, 1.03)
2	189	70(90)	4.60 (2.37, 5.59)	73(99)	3.75 (3.55, 5.52)	0.88 (0.63, 1.22)
Region						
US/Canada	346	127(174)	4.99 (2.56, 5.85)	131(172)	3.75 (2.20, 5.52)	0.77 (0.60, 0.99)
Western Europe	281	117(140)	3.61 (2.14, 4.96)	114(141)	4.04 (3.61, 5.49)	0.99 (0.76, 1.28)
Rest of World	194	74(96)	5.52 (3.71, 7.39)	77(98)	7.00 (4.01, 9.17)	0.92 (0.67, 1.27)
Age Category I						
< 65	497	200(257)	3.71 (2.30, 5.26)	186(240)	4.44 (3.68, 5.52)	0.94 (0.77, 1.15)
>= 65 and < 75	250	91(119)	5.42 (3.84, 7.39)	104(131)	3.94 (3.55, 5.72)	0.77 (0.58, 1.02)
>= 75	74	27(34)	5.52 (1.87, 9.95)	32(40)	5.59 (2.10, 7.29)	0.78 (0.47, 1.32)
Age Category II						
< 65	497	200(257)	3.71 (2.30, 5.26)	186(240)	4.44 (3.68, 5.52)	0.94 (0.77, 1.15)
>= 65	324	118(153)	5.52 (3.78, 7.39)	136(171)	4.60 (3.68, 5.72)	0.78 (0.61, 1.00)
Gender						
Male	619	246(315)	4.96 (3.71, 5.59)	238(304)	4.21 (3.68, 5.55)	0.85 (0.71, 1.02)
Female	202	72(95)	3.71 (1.97, 5.52)	84(107)	4.50 (3.52, 5.72)	0.98 (0.72, 1.35)
Race						
White	720	274(353)	3.91 (3.58, 5.36)	293(367)	4.01 (3.68, 5.36)	0.86 (0.73, 1.02)
Black or African American	5	1(1)	1.84 (N.A., N.A.)	3(4)	4.76 (3.94, N.A.)	
Asian	74	30(42)	5.59 (3.94, 11.10)	21(32)	7.36 (3.91, 11.10)	0.90 (0.51, 1.59)
Other	22	13(14)	2.15 (1.77, 12.88)	5(8)	8.34 (1.97, N.A.)	
Smoking Status						
Current/Former	447	189(240)	4.60 (3.65, 5.52)	162(207)	4.21 (3.61, 5.65)	0.89 (0.72, 1.10)
Never Smoked	355	124(161)	3.94 (3.45, 5.59)	151(194)	4.96 (3.71, 5.72)	0.90 (0.71, 1.14)
Karnofsky Performance Status						
90% - 100%	540	213(276)	4.99 (3.71, 5.59)	200(264)	5.75 (5.39, 7.23)	1.01 (0.83, 1.23)
< 90%	281	105(134)	3.71 (2.14, 5.39)	122(147)	2.07 (1.91, 3.52)	0.66 (0.51, 0.86)
Prior Cytokine in Advanced/Metastatic Setting						
Yes	142	52(68)	4.21 (2.04, 5.55)	58(74)	3.71 (2.10, 7.36)	0.91 (0.62, 1.32)
No	679	266(342)	4.60 (3.71, 5.52)	264(337)	4.50 (3.75, 5.52)	0.87 (0.73, 1.03)
Time from Diagnosis to Start of First Systemic Therapy in Metastatic Regimen						
< 1 Year	461	167(224)	3.71 (2.30, 5.32)	195(237)	3.68 (3.09, 4.21)	0.80 (0.65, 0.98)
>= 1 Year	339	143(174)	5.22 (3.75, 5.78)	122(165)	5.72 (4.60, 7.26)	1.01 (0.79, 1.28)
Heng Risk Group						
Favorable	125	50(55)	4.73 (2.30, 7.36)	47(70)	7.52 (5.88, 11.20)	1.67 (1.12, 2.49)
Intermediate	483	188(242)	4.21 (3.68, 5.62)	190(241)	3.94 (3.61, 5.55)	0.82 (0.67, 1.01)
Poor	179	68(96)	3.48 (2.04, 5.42)	73(83)	2.07 (1.91, 3.58)	0.64 (0.46, 0.90)



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.4.1-1］

図 2.7.3.3-16　PFS に対する部分集団解析（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，日本人）

	N	Nivolumab N of events (N of subjects)	Nivolumab mPFS (95% CI)	Everolimus N of events (N of subjects)	Everolimus mPFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Overall	63	27(37)	5.59 (4.99, 11.10)	17(26)	9.43 (5.09, 15.51)	1.02 (0.55, 1.89)
Baseline MSKCC Risk Group						
Favorable	29	12(16)	5.59 (3.71, 12.09)	7(13)	11.10 (5.09, N.A.)	1.54 (0.60, 3.95)
Intermediate	30	13(18)	5.59 (3.71, 11.27)	9(12)	9.10 (3.06, 11.17)	0.93 (0.39, 2.18)
Number of Prior Anti-Angiogenic Regimen in the Advanced/Metastatic Setting						
1	49	18(28)	9.23 (5.36, 27.37)	14(21)	9.43 (3.61, 15.51)	0.74 (0.36, 1.50)
2	14	9(9)	4.99 (1.15, 5.55)	3(5)	9.41 (1.87, N.A.)	
Age Category I						
< 65	27	12(17)	5.59 (3.75, N.A.)	7(10)	5.37 (1.87, N.A.)	0.91 (0.36, 2.31)
>= 65 and < 75	29	12(17)	7.39 (3.71, 27.37)	7(12)	11.10 (7.00, 16.76)	1.05 (0.41, 2.72)
>= 75	7	3(3)	1.97 (1.87, 11.27)	3(4)	9.10 (1.91, 11.17)	
Age Category II						
< 65	27	12(17)	5.59 (3.75, N.A.)	7(10)	5.37 (1.87, N.A.)	0.91 (0.36, 2.31)
>= 65	36	15(20)	6.47 (3.71, 12.09)	10(16)	9.43 (7.00, 15.51)	1.04 (0.46, 2.35)
Gender						
Male	47	16(26)	9.23 (3.94, 27.37)	14(21)	9.10 (5.09, 11.17)	0.74 (0.36, 1.55)
Female	16	11(11)	5.52 (1.97, 7.39)	3(5)	16.76 (1.91, 16.76)	
Smoking Status						
Current/Former	38	15(21)	5.65 (3.84, 27.37)	11(17)	9.72 (5.09, N.A.)	1.18 (0.54, 2.61)
Never Smoked	25	12(16)	5.57 (3.71, 12.09)	6(9)	7.36 (1.91, 16.76)	
Karnofsky Performance Status						
90% - 100%	56	23(32)	5.59 (4.99, 11.10)	16(24)	9.43 (5.09, 15.51)	1.08 (0.57, 2.05)
< 90%	7	4(5)	3.71 (1.64, 27.37)	1(2)	N.A. (1.91, N.A.)	
Prior Cytokine in Advanced/Metastatic Setting						
Yes	24	7(12)	16.46 (3.75, 27.37)	9(12)	5.65 (1.91, 15.51)	0.55 (0.20, 1.56)
No	39	20(25)	5.59 (3.71, 11.10)	8(14)	9.72 (7.00, 16.76)	1.43 (0.63, 3.26)
Time from Diagnosis to Start of First Systemic Therapy in Metastatic Regimen						
< 1 Year	32	15(21)	7.39 (3.71, 27.37)	10(11)	9.10 (1.91, 11.17)	0.70 (0.31, 1.59)
>= 1 Year	21	9(12)	5.17 (3.68, 12.09)	5(9)	11.10 (1.91, N.A.)	
Heng Risk Group						
Favorable	10	5(5)	3.75 (1.84, 5.36)	2(5)	11.10 (5.09, N.A.)	
Intermediate	34	17(22)	5.59 (3.68, 9.23)	11(12)	9.10 (1.91, 11.17)	0.94 (0.44, 2.02)
Poor	9	2(6)	27.37 (11.27, 27.37)	2(3)	7.00 (1.91, N.A.)	



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.2（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.5.12-J］

2.7.3.3.3.4　　PD-L1 の発現と有効性の関連性

1)　PD-L1 の検査方法及び判定方法について

PD-L1 は，Bristol-Myers Squibb 社及び Dako North America 社が共同で開発した PD-L1 免疫組織化学アッセイを用いて測定した．本評価系では，ウサギ抗ヒト PD-L1 抗体を用いて，ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）された腫瘍組織検体中の PD-L1 を評価した．

PD-L1 の判定方法は，中央評価機関において，治験実施施設から提出された腫瘍組織検体中に評価可能な腫瘍細胞が 100 個以上存在することを確認した後，上記アッセイによって細胞膜が染色された細胞（PD-L1 陽性細胞）数を計測した．評価可能な腫瘍細胞全体に占める PD-L1 陽性細胞の割合（1，5 及び 10%）をカットオフ値として設定し，カットオフ値未満と以上に分けて部分集団解析を行った．

2)　PD-L1 発現状況別の有効性の結果について

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）で本薬群に無作為化された被験者の PD-L1 の発現状況に関して，ベースラインの PD-L1 発現状況が評価可能であった 370 名のうち，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満，1%以上，5%以上及び 10%以上であった被験者は，それぞれ 276 名（74.6%），94 名（25.4%），44 名（11.9%）及び 32 名（8.6%）であった．なお，PD-L1 発現状況が評価不能であった被験者は 40/410 名（9.8%）であった．また，エベロリムス群でベースラインの PD-L1 発現状況が評価可能であった 386 名のうち，PD-L1 陽性細胞の割合が 1%未満，1%以上，5%以上及び 10%以上であった被験者はそれぞれ，299 名（77.5%），87 名（22.5%），41 名（10.6%）及び 30 名（7.8%）であった．なお，PD-L1 発現状況が評価不能であった被験者は 25/411 名（6.1%）であった．

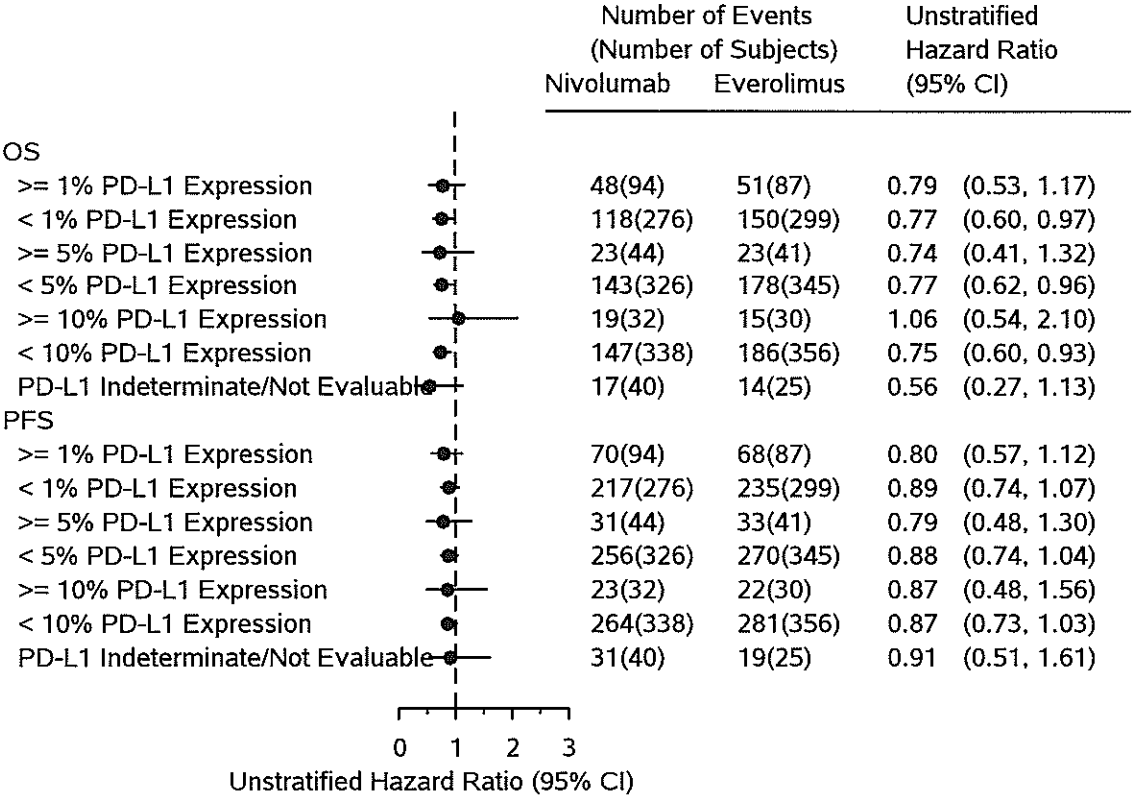
PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の部分集団解析の結果を図 2.7.3.3-17 に示した．OS 及び PFS の部分集団解析において，PD-L1 発現が 10%以上であった被験者集団（本薬群：32 名及びエベロリムス群：30 名）では，本薬群のエベロリムス群に対する OS のハザード比が 1.06［95%CI：0.54，2.10］であり，1.0 を上回っていたが，その他のすべての部分集団（PD-L1 発現状況の評価不能を除く）では，OS 及び PFS のハザード比がそれぞれ 0.74～0.79 及び 0.79～0.89 であり，1.0 を下回っていた．

OS 及び PFS について，投与群とベースラインの PD-L1 発現状況との交互作用について検定を行ったところ，交互作用は認められず（OS：p＝0.2854～0.9939，PFS：p＝0.5772～0.9647），PD-L1 発現状況が本薬における OS 及び PFS の有効性予測因子になることは示されなかった．

ORR について，ベースラインの PD-L1 発現状況，投与群及びベースラインの PD-L1 発現状況×投与群を共変量としたロジスティック回帰モデルによる検定を行ったところ，カットオフ値を 1%とした際に投与群とベースライン PD-L1 発現状況の間に交互作用が示唆された（p 値＝0.1253）．エベロリムス群において PD-L1 発現が 5%以上及び 10%以上で奏効が認められた被験者が 0 名であったため，カットオフ値を 5%及び 10%とした際には，ロジスティック回帰モデルにおける交互作用の p 値は推定されなかった．

カットオフ値を 5%又は 10%とした場合の被験者数が少なく，解釈が限定的なものになると考え，以下ではカットオフ値を 1%とした場合について記載する．

図 2.7.3.3-17　PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All Randomized Subjects，全体）



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.5.2-1］

（1）　OS

PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の OS を図 2.7.3.3-18 に示した．

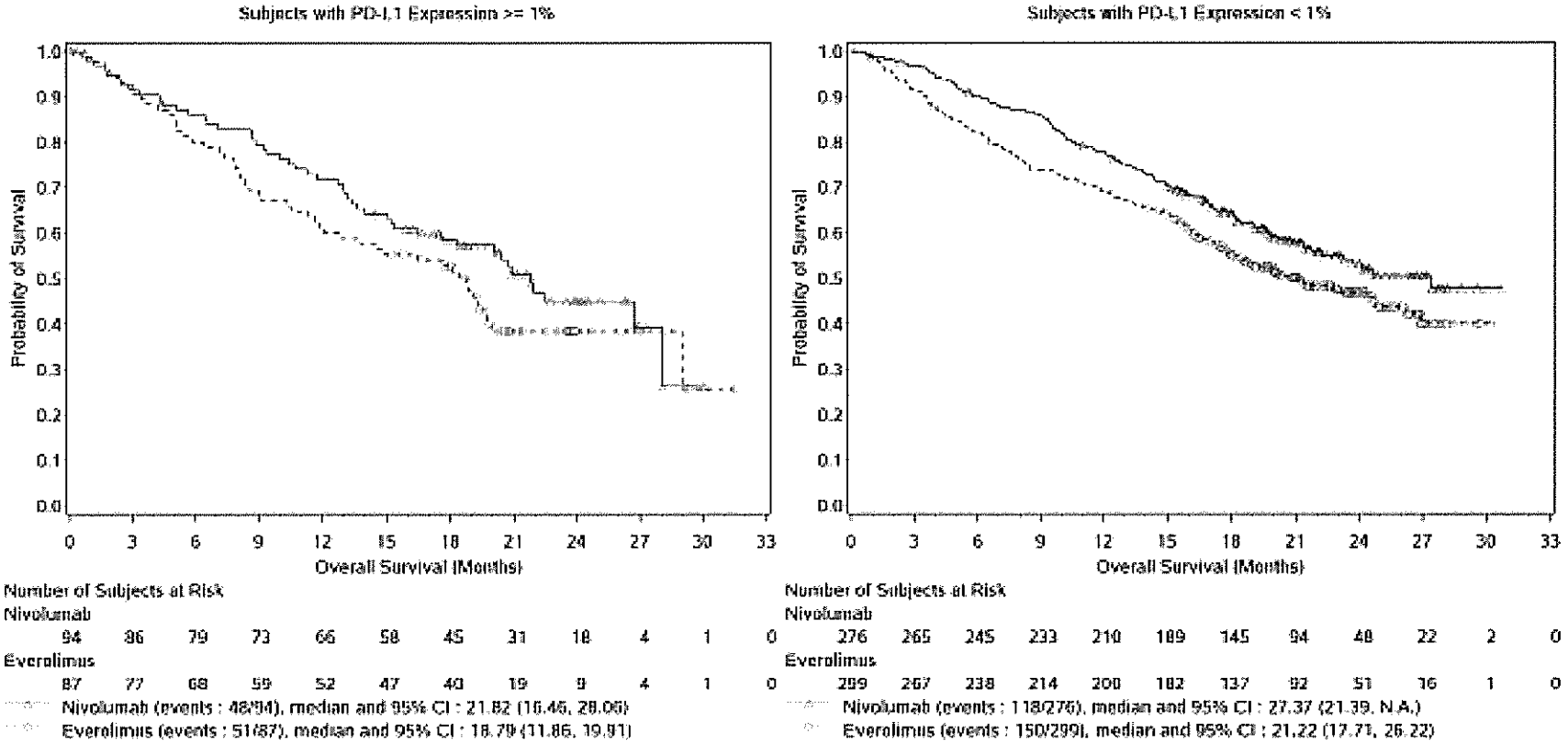
PD-L1 発現が 1%以上の被験者の OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 21.82 カ月及び 18.79 カ月，ハザード比は 0.79［95%CI：0.53，1.17］であった．

PD-L1 発現が 1%未満の被験者の OS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 27.37 カ月及び 21.22 カ月，ハザード比は 0.77［95%CI：0.60，0.97］であった．

OS（中央値）は 1%以上の被験者と比較して 1%未満の被験者で長かった．

1%以上の被験者と 1%未満の被験者のハザード比は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 1.27［95%CI：0.91，1.78］及び 1.24［95%CI：0.90，1.70］であった．

図 2.7.3.3-18　PD-L1 発現別の生存曲線（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All PD-L1 Randomized Subjects）



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure 7.5.2.1-1］

（2） ORR

PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の ORR を表 2.7.3.3-31 に示した．

いずれの PD-L1 発現率の被験者群でも，エベロリムス群と比較して本薬群で高い ORR が認められた．本薬群においては，PD-L1 発現が 1%未満の被験者（22.8%）と比較して 1%以上の被験者（30.9%）で ORR が高かった．

表 2.7.3.3-31 PD-L1 発現状況別の ORR（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025, 全体）

All PD-L1 Randomized Subjects

PD-L1 Expression Result Group		Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION >= 1%			
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	29/94 (30.9%)	3/87 (3.4%)
	(95% CI)	(21.7, 41.2)	(0.7, 9.7)
	ODDS RATIO (95% CI) (2)	12.49 (3.59, 66.09)	
SUBJECTS WITH PD-L1 EXPRESSION < 1%			
	OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	63/276 (22.8%)	19/299 (6.4%)
	(95% CI)	(18.0, 28.2)	(3.9, 9.7)
	ODDS RATIO (95% CI) (2)	4.36 (2.48, 7.94)	

RECIST v1.1 response criteria. PD-L1 expression results from validated assay.
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Ratio of Nivolumab over Everolimus.
Source: Table S.10.7

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.5.2.2-1］

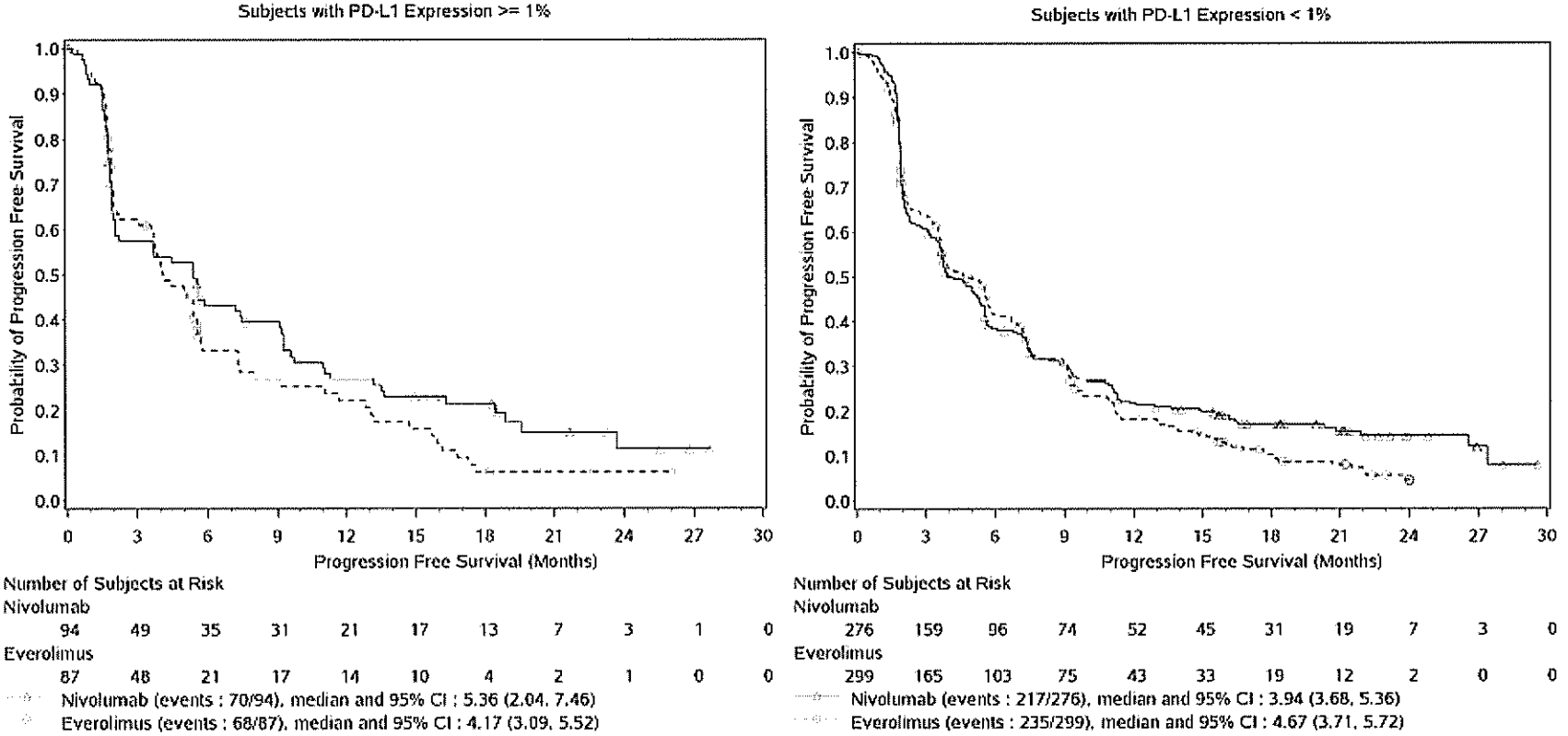
（3） PFS

PD-L1 発現が 1%以上又は 1%未満での PD-L1 発現状況別の PFS を図 2.7.3.3-19 に示した．

PD-L1 発現が 1%以上の被験者の PFS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 5.36 カ月及び 4.17 カ月，ハザード比は 0.80［95%CI：0.57，1.12］であった．

PD-L1 発現が 1%未満の被験者の PFS（中央値）は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 3.94 カ月及び 4.67 カ月，ハザード比は 0.89［95%CI：0.74，1.07］であった．

図 2.7.3.3-19　PD-L1 発現別有効性解析（PFS）（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，All PD-L1 Randomized Subjects，全体）



出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Figure S.10.2］

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬はヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体であり，PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害し，抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することで，がんに対する免疫反応を亢進させ，抗腫瘍効果を示すと考えられている [12]．本薬の特性から，本薬が抗腫瘍効果を示すためには，PD-1 を占有することが必要な条件と考えられる．海外第 I 相試験（CA209003）で検討した PD-1 占有の結果では，本薬 0.3 mg/kg 以上が投与された全被験者で本薬による血中 CD3 陽性細胞の PD-1 占有が認められている [13]．腫瘍組織内に浸潤した T 細胞における PD-1 占有については検討できていないが，本結果より本薬の抗腫瘍効果は 0.3 mg/kg 以上の投与量で期待できると考えた．

根治切除不能又は転移性の RCC に対する本薬の用法・用量は，海外第 I 相試験（CA209003）における有効性及び安全性の成績を踏まえ，3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与を選択し，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）においてその有効性及び安全性を確認した．海外第 I 相試験（CA209003）では，本薬 1 及び 10 mg/kg の RCC に対する抗腫瘍効果を検討し，いずれの用量においても抗腫瘍効果が認められた．また，本試験の非小細胞肺がんでは，3 mg/kg 以上の用量で 1 mg/kg より高い抗腫瘍効果が認められたことから，抗腫瘍効果が 3 mg/kg 以上の用量でプラトーに達することが示唆された．本薬は，評価した最高用量である 10 mg/kg まで良好な忍容性を示し，最大耐量は特定されなかった．本薬との因果関係が否定できない有害事象の種類，発現頻度及び重症度は，評価した用量間で概ね近似していたが，治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象の発現頻度及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 10 mg/kg で数値上高かった．安全性及び有効性を総合的に勘案して，妥当なベネフィット／リスクバランスが期待できる用量として 2 週間間隔の 3 mg/kg の投与を選択した．

国内第 I 相試験（ONO-4538-01）及び海外第 I 相試験（CA209001）で得られた日本人と非日本人の薬物動態を比較した結果，日本人と非日本人の薬物動態パラメータの分布は重なっており，日本人と非日本人の薬物動態は概ね同様であった．

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の有効性の結果はこれまでに示したとおりであり，本薬 3 mg/kg の 2 週間間隔の反復静脈内投与の有効性はエベロリムスを上回ることが検証された．

RCC 患者での安全性に関して，国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）の本薬群において発現率の高かった副作用（10%以上）は，全体では疲労 33.0%（134/406 名），悪心及びそう痒症が各 14.0%（57/406 名），下痢 12.3%（50/406 名），食欲減退 11.8%（48/406 名）並びに発疹 10.1%（41/406 名）であり，日本人では疲労及び貧血が各 16.2%（6/37 名），下痢及び発熱が各 13.5%（5/37 名）並びに血中アルカリホスファターゼ増加

10.8%（4/37 名）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった副作用は，全体及び日本人のいずれもなく，発現率が 5%以上高かった副作用は，全体では甲状腺機能障害（本薬群：5.9%，エベロリムス群：0.5%，以下同順），日本人では下痢（13.5%，7.7%）及び高尿酸血症（5.4%，0%）であった．本薬群で認められた副作用のうち，全体と比較して日本人で発現率が 10%以上高かった副作用はなく，日本人のみに認められた副作用はいずれも 2 名（5.4%）以下であった．

本薬の副作用による死亡は認められなかった．本薬群において発現率が高かった重篤な副作用（全体は 1%以上，日本人では 2 名以上）は，全体で肺臓炎 1.7%（7/406 名）及び下痢 1.2%（5/406 名）であったが，日本人ではなかった．なお，日本人のみに認められた重篤な副作用は，器質化肺炎，多形紅斑及び頭蓋内出血（各 1/37 名，2.7%）であった．

本薬が投与された被験者で認められた発現頻度が高い副作用は他の抗がん剤治療においても比較的発現頻度が高い事象であり，発現頻度の高い副作用のうち本薬に特徴的な副作用は認められなかった．一方，本薬に起因する重大な副作用として肺疾患関連事象（間質性肺疾患，肺臓炎，肺障害など）の発現リスクがあると考えられるが，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとであれば本薬のリスクの最小化は可能と考えられ，本薬の投与対象患者が「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」であることを踏まえると，本薬のリスクは忍容可能と判断した．

以上の結果から，「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」における本薬の推奨用法・用量については，3 mg/kg（体重）の 2 週間間隔投与が妥当であると考えた．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

海外第 I 相試験（CA209003），海外第 II 相試験（CA209010）及び国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025）における腫瘍径の変化率の推移を図 2.7.3.3-9，図 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-11 に示した．腫瘍径の変化は RECIST ガイドライン 1.0 版又は 1.1 版に従い，実施施設の医師によって評価された．奏効がみられた被験者の多くで腫瘍が縮小した状態が持続する傾向が認められた．また，海外第 II 相試験（CA209010）及び国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，一定の条件を満たし，最初の進行以降も継続投与された被験者の一部では，最初の進行後に標的病変の縮小の持続又は安定が認められた．

本薬の有効性の評価項目には，OS，PFS，無増悪期間，奏効期間など，イベント発現までの時間を指標とした評価項目を設定しているが，これらの結果は 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析に示した．

2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.2 有害事象 47
2.7.4.3 臨床検査値の評価 220
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 224
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 224
2.7.4.6 市販後データ 230
2.7.4.7 付録 233

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 10
表 2.7.4.1-2 投与回数（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 13
表 2.7.4.1-3 総投与量（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 14
表 2.7.4.1-4 投与回数（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 16
表 2.7.4.1-6 投与状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 18
表 2.7.4.1-7 投与状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 19
表 2.7.4.1-8 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 21
表 2.7.4.1-9 患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 28
表 2.7.4.1-10 患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 34
表 2.7.4.1-11 患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 37
表 2.7.4.1-12 治療期を終了した被験者の理由（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 41
表 2.7.4.1-13 治療期を終了した被験者の理由（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 43
表 2.7.4.1-14 治療期を終了した被験者の理由（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 45
表 2.7.4.1-15 治療期を終了した被験者の理由（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 46
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者） 48

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....51
表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の要約（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....54
表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の要約（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....57
表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....60
表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....65
表 2.7.4.2-7　死亡理由の内訳（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....72
表 2.7.4.2-8　死亡理由の内訳（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....74
表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....75
表 2.7.4.2-10　死亡理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....78
表 2.7.4.2-11　死亡理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....79
表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度　（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....81
表 2.7.4.2-13　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....82
表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....84
表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....119
表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....133
表 2.7.4.2-17　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....136
表 2.7.4.2-18　投与中止の原因となった副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....137
表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....139

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 150
表 2.7.4.2-21　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 157
表 2.7.4.2-22　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 165
表 2.7.4.2-23　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 169
表 2.7.4.2-24　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 170
表 2.7.4.2-25　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 172
表 2.7.4.2-26　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 176
表 2.7.4.2-27　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 177
表 2.7.4.2-28　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 179
表 2.7.4.2-29　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 184
表 2.7.4.2-30　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 185
表 2.7.4.2-31　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 187
表 2.7.4.2-32　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 191
表 2.7.4.2-33　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 192
表 2.7.4.2-34　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010） 194
表 2.7.4.2-35　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 198

表 2.7.4.2-36　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）……199
表 2.7.4.2-37　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）……201
表 2.7.4.2-38　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）……209
表 2.7.4.2-39　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）……211
表 2.7.4.2-40　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）……213
表 2.7.4.2-41　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）……217
表 2.7.4.2-42　過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）……217
表 2.7.4.7-1　前治療薬の種類及び使用割合（海外第Ⅱ相試験：CA209010）……233
表 2.7.4.7-2　前治療薬の種類及び使用割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）……235
表 2.7.4.7-3　前治療薬の種類及び使用割合（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）……239
表 2.7.4.7-4　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）……241
表 2.7.4.7-5　副作用の SOC・PT 別発現頻度　（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）……246
表 2.7.4.7-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）……248
表 2.7.4.7-7　死亡例の一覧表（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）……278
表 2.7.4.7-8　死亡例の一覧表（海外第Ⅱ相試験：CA209010）……281
表 2.7.4.7-9　死亡例の一覧表（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）……290
表 2.7.4.7-10　最終投与後 30 日までに死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）……321
表 2.7.4.7-11　最終投与後 30 日までに死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）……322
表 2.7.4.7-12　重篤な有害事象一覧表（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）……323

表 2.7.4.7-13　重篤な有害事象の一覧表（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....339
表 2.7.4.7-14　重篤な有害事象の一覧表（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....370
表 2.7.4.7-15　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....517
表 2.7.4.7-16　投与中止の原因となった有害事象の一覧表（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....523
表 2.7.4.7-17　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....558
表 2.7.4.7-18　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....573
表 2.7.4.7-19　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....591
表 2.7.4.7-20　休薬に至った症例の一覧表（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....596
表2.7.4.7-21　留意すべき有害事象の定義.....654
表 2.7.4.7-22　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）.....659
表 2.7.4.7-23　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....669
表 2.7.4.7-24　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....678
表 2.7.4.7-25　ベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....688
表2.7.4.7-26 肝機能異常の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....698
表 2.7.4.7-27　肝機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....699
表 2.7.4.7-28　肝機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）.....700
表2.7.4.7-29 甲状腺機能異常の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）.....701
表 2.7.4.7-30　甲状腺機能異常の発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）.....702

表 2.7.4.7-31　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 703
表 2.7.4.7-32　年齢を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 751
表 2.7.4.7-33　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 764
表 2.7.4.7-34　年齢を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 820
表 2.7.4.7-35　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 835
表 2.7.4.7-36　性別を層別因子とした有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 883
表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 896
表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人） 952
表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 967
表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1018
表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1078
表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1129
表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1189
表 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1237
表 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1293
表 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025） 1341
表2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後） 1397

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
AE	有害事象
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMS	Bristol-Myers Squibb
CRC	大腸がん
CRP	C 反応性蛋白
CYP	チトクローム P450
DC	樹状細胞
DLT	用量制限毒性
PC	前立腺がん
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EU	欧州連合
free T3	遊離トリヨードサイロニン
free T4	遊離サイロキシン
IMAE	免疫介在性の有害事象
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
KPS	Karnofsky Perfomance Score
MAX	最大値
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEL	悪性黒色腫
MIN	最小値
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCI-CTCAE	米国 National Cancer Institute -有害事象共通用語規準
NSCLC	非小細胞肺がん
NSQ-NSCLC	非扁平上皮非小細胞肺がん
PBRER	定期ベネフィット・リスク評価報告
PT	基本語
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
Q2W	2 週間間隔投与
Q3W	3 週間間隔投与
RCC	腎細胞がん
SAE	重篤な有害事象
SAF	安全性解析対象集団
SD	安定
SOC	器官別大分類
SpO_2	経皮的酸素飽和度
SQ-NSCLC	扁平上皮非小細胞肺がん
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	正常値上限値
VEGF	血管内皮細胞成長因子

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

ニボルマブ（以下，本薬）の腎細胞がん（RCC）患者における安全性は，日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）並びに海外で実施した 2 試験［海外第Ⅰ相試験（CA209003）及び海外第Ⅱ相試験（CA209010）］の結果に基づき評価した．海外第Ⅱ相試験（CA209010）については最終報告書の作成後に，全生存期間（OS）などの結果が更新された追加報告書が作成されたことから，本項ではこの最新の結果を示した．また，海外第Ⅱ相試験（CA209010）では，本薬の QT 延長作用の可能性について検討しており，その結果は 2.7.2.4 特別な試験に示した.

なお，本薬の初期忍容性試験の国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01）及び海外第Ⅰ相試験（CA209001）の結果の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した．国内第Ⅰ相試験（ONO-4538-01）については，すべての被験者の観察が終了し，最終総括報告書が作成されたため，2.7.6 個々の試験のまとめを最終総括報告書に基づき作成した.

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験番号（評価／参考）	用法・用量	安全性評価対象者数	対象
国内試験				
第Ⅰ相	ONO-4538-01 評価資料	ニボルマブ（ONO-4538）： 1，3，10，20 mg/kg， Q2W， 静脈内投与	17 名	悪性腫瘍患者
海外試験				
第Ⅰ相	CA209001 評価資料	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，1，3，10 mg/kg， 静脈内投与	39 名 RCC 患者：1 名	悪性腫瘍患者
	CA209003 評価資料	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.1，0.3，1，3， 10 mg/kg，Q2W， 静脈内投与	306 名 RCC 患者：34 名	進行・再発の悪性腫瘍（RCC，NSCLC，PC，CRC 及び MEL）患者
第Ⅱ相	CA209010 評価資料	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，2，10 mg/kg， Q3W，静脈内投与	167 名	1 剤以上の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者
国際共同試験				
第Ⅲ相	ONO-4538-03/ CA209025 評価資料	ニボルマブ（ONO-4538）： 3 mg/kg，Q2W， 静脈内投与 エベロリムス：10 mg， 1 日 1 回，経口投与	803 名 （日本人 63 名） ニボルマブ：406 名 （日本人 37 名） エベロリムス：397 名 （日本人 26 名）	1 又は 2 剤の血管新生阻害剤の治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者

RCC：腎細胞がん，NSCLC：非小細胞肺がん，CRC：大腸がん，MEL：悪性黒色腫，　PC：前立腺がん，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験における安全性の観察項目は，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），ホルモン検査［甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）］，ECOG Performance Status，理学的検査，体重，バイタルサイン（血圧，体温及び脈拍数），心電図検査及び有害事象とした．

有害事象は MedDRA Ver. 15.1 を用いて PT に読替え，有害事象の Grade は CTCAE ver 3.0 に基づき評価した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定することとした．

有害事象の調査期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日までとした．

2） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における安全性の観察項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），ホルモン検査（TSH，free T3 及び free T4），ECOG Performance Status，体重，バイタルサイン（血圧，体温，脈拍数及び経皮的酸素飽和度），心電図検査及び理学的検査とした．

有害事象は MedDRA Ver. 17.1 を用いて PT に読替え，有害事象の Grade は NCI CTCAE Ver. 4.0 に基づき評価した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定することとした．

非重篤な有害事象の調査期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までとした．同意取得後に発現した重篤な有害事象の調査期間は治験薬との因果関係を問わず，スクリーニング期間及び治験薬投与を受けた被験者では最終投与後 90 日までとした．

なお，有害事象（非重篤又は重篤な有害事象）の調査期間は，Addendum では治験薬の最終投与後 100 日までとした．

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における安全性の観察項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），ホルモン検査（TSH，free T3 及び free T4），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温及び経皮的酸素飽和度），理学的検査，体重及び Karnofsky Performance Status などとした．

有害事象は，MedDRA ver 18.0 を用いて PT に読み替え，有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づき評価した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定することとした．有害事象の調査期間は，ONO-4538-03/CA209025 試験では治験薬の最終投与後 30 日及び 100 日までとした．被験者は，治験薬の最終投与後 100 日の間に，安全性の追跡調査のために 2 回来院することとした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験で本薬が投与された RCC 患者における投与回数及び総投与量をそれぞれ表 2.7.4.1-2 及び表 2.7.4.1-3 に示した．本試験では RCC 患者に対し，本薬 1 mg/kg 又は 10 mg/kg を 2

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

週間間隔で投与した．1 mg/kg 群（18 名）及び 10 mg/kg 群（16 名）の平均投与回数±標準偏差（中央値）はそれぞれ 18.3±14.93（12.0）及び 23.3±16.84（18.5）回であり，最大投与回数は両群とも 48 回であった．平均総投与量±標準偏差（中央値）はそれぞれ 18.1±14.74（12.0）及び 232.1±167.41（184.3）mg/kg であり，最大総投与量はそれぞれ 48 及び 476 mg/kg であった．

表 2.7.4.1-2　投与回数（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Duration of Therapy (weeks)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			37.9		49.1	43.1
MEDIAN			26.1		38.5	34.2
MIN , MAX			4 , 96		4 , 97	4 , 97
STANDARD DEVIATION			30.40		34.60	32.44
Number of Infusions						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			18.3		23.3	20.6
MEDIAN			12.0		18.5	16.0
MIN , MAX			2 , 48		2 , 48	2 , 48
STANDARD DEVIATION			14.93		16.84	15.82

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）TableS 4.1］

表 2.7.4.1-3　総投与量（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Cumulative dose per subject						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			18.1		232.1	118.8
MEDIAN			12.0		184.3	37.9
MIN , MAX			2 , 48		20 , 476	2 , 476
STANDARD DEVIATION			14.74		167.41	156.85
Dose intensity per subject						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			1.0		9.3	4.9
MEDIAN			1.0		9.5	1.0
MIN , MAX			1 , 1		8 , 10	1 , 10
STANDARD DEVIATION			0.06		0.66	4.26

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）TableS4.1］

2）　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で本薬が投与された被験者における投与回数及び総投与量をそれぞれ表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示した．本試験では RCC 患者に対し，本薬 0.3，2 又は 10 mg/kg を 3 週間間隔で投与した．0.3 mg/kg 群（59 名），2 mg/kg 群（54 名）及び 10 mg/kg 群（54 名）の平均投与回数±標準偏差（中央値）はそれぞれ 13.3±16.48（6.0），12.2±14.42（7.5）及び 14.5±16.43（8.0）回であり，最大投与回数はそれぞれ 57，57 及び 61 回であった．体重あたりの平均総投与量±標準偏差（中央値）はそれぞれ 3.98±4.942（1.80），24.37±28.847（15.0）及び 143.76±163.168（79.84）mg/kg であり，最大総投与量はそれぞれ 17.1，114.0 及び 609.8 mg/kg であった．

表 2.7.4.1-4　投与回数（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	13.3 (16.48)	12.2 (14.42)	14.5 (16.43)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 57)	7.5 (1 - 57)	8.0 (1 - 61)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table 6.1-1］

表 2.7.4.1-5　総投与量（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
CUMULATIVE DOSE (MG)			
MEAN (SD)	366.74 (469.880)	2239.03 (2755.518)	12877.22 (15424.321)
MEDIAN (MIN - MAX)	158.10 (24.1 - 1624.2)	1277.10 (96.2 - 12676.2)	6813.00 (513.0 - 68481.0)
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)			
MEAN (SD)	3.98 (4.942)	24.37 (28.847)	143.76 (163.168)
MEDIAN (MIN - MAX)	1.80 (0.3 - 17.1)	15.00 (2.0 - 114.0)	79.84 (10.0 - 609.8)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）TableS 4.2］

3）　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で本薬又はエベロリムスが投与された全被験者及び日本人被験者における投与状況を表 2.7.4.1-6 及び表 2.7.4.1-7 に示した．本試験では，本薬 3 mg/kg を 2 週間間隔又はエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回投与した．試験全体で本薬が投与された被験者 406 名の平均投与回数±標準偏差（中央値）は 19.2±16.25（12.0）回であり，最大投与回数は 65 回であった．平均総投与量±標準偏差（中央値）は 57.72±49.025（36.03）mg/kg であり，最大総投与量は 195.1 mg/kg であった．予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合が 90%以上 110%未満であった被験者の割合は，本薬群で 81.3%（330/406 名）及びエベロリムス群で 68.5%（272/397 名）であった．

日本人では，本薬が投与された被験者 37 名の平均投与回数±標準偏差（中央値）は 24.4±17.00（20.0）回であり，最大投与回数は 58 回であった．平均総投与量±標準偏差（中央値）は 73.28±51.085（60.19）mg/kg であり，最大総投与量は 174.1 mg/kg であった．予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合が 90%以上 110%未満であった被験者の割合は，本薬群で 78.4%（29/37 名）及びエベロリムス群で 42.3%（11/26 名）であった．

表 2.7.4.1-6　投与状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

All Treated Subjects

	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
RELATIVE DOSE INTENSITY		
>= 110%	3 (0.7)	0
90% TO < 110%	330 (81.3)	272 (68.5)
70% TO < 90%	64 (15.8)	49 (12.3)
50% TO < 70%	8 (2.0)	50 (12.6)
< 50%	1 (0.2)	26 (6.5)
AVERAGE DAILY DOSE (MG/DAY)		
MEAN (SD)	N.A.	8.80 (1.851)
MEDIAN (MIN - MAX)	N.A.	9.94 (2.1 - 10.0)
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	19.2 (16.25)	N.A.
MEDIAN (MIN - MAX)	12.0 (1 - 65)	N.A.
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)		
MEAN (SD)	57.72 (49.025)	N.A.
MEDIAN (MIN - MAX)	36.03 (0.5 - 195.1)	N.A.

Source: Table S.4.2

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 6-1］

表 2.7.4.1-7　投与状況（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
All Treated Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26
RELATIVE DOSE INTENSITY		
>= 110%	0	0
90% TO < 110%	29 (78.4)	11 (42.3)
70% TO < 90%	8 (21.6)	2 (7.7)
50% TO < 70%	0	6 (23.1)
< 50%	0	7 (26.9)
AVERAGE DAILY DOSE (MG/DAY)		
MEAN (SD)	N.A.	7.04 (2.710)
MEDIAN (MIN - MAX)	N.A.	6.19 (2.1 - 10.0)
NUMBER OF DOSES RECEIVED		
MEAN (SD)	24.4 (17.00)	N.A.
MEDIAN (MIN - MAX)	20.0 (2 - 58)	N.A.
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)		
MEAN (SD)	73.28 (51.085)	N.A.
MEDIAN (MIN - MAX)	60.19 (6.0 - 174.1)	N.A.

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.4.2-J］

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験で本薬が投与された RCC 患者の患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-8 に示した．

性別は男性が 76.5%（26/34 名）であった．年齢（中央値）は 57.5 歳であり，65 歳以上の被験者が 23.5%（8/34 名）であった．Performance Status（ECOG）は 0 が 50.0%（17 名）及び 1 が 50.0%（17 名）であった．

病期分類は StageⅠが 1 名，StageⅣが 33 名であった．すべての被験者に前治療歴があり，薬物療法による前治療歴が 3 レジメン以上の被験者は 44.1%であった．前治療で最も多かったものは血管新生阻害剤（70.6%）であり，次いで免疫療法（52.9%），mTOR 阻害剤（32.4%）及びその他の全身療法（47.1%）であった．

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
AGE (YEARS)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			56.8		56.8	56.8
MEDIAN			57.0		59.5	57.5
MIN , MAX			42 , 73		35 , 74	35 , 74
Q1 , Q3			52 , 59		49 , 67	50 , 63
STANDARD DEVIATION			7.91		12.01	9.89
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
>= 65	0	0	3 (16.7)	0	5 (31.3)	8 (23.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
AGE CATEGORIZATION (%)?						
< 75	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
>= 75	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第Ⅰ相試験：CA209003）Table S3.1A］

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 1）
All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
FEMALE AGE CATEGORIZATION (%)						
<= 50	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (5.9)
> 50	0	0	3 (16.7)	0	3 (18.8)	6 (17.6)
NOT Applicable (MALE)	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
GENDER (%)						
MALE	0	0	15 (83.3)	0	11 (68.8)	26 (76.5)
FEMALE	0	0	3 (16.7)	0	5 (31.3)	8 (23.5)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
RACE (%)						
WHITE	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0	0	0	0
ASIAN	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0
ETHNICITY (%)						
HISPANIC OR LATINO	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	0	0	17 (94.4)	0	16 (100.0)	33 (97.1)
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
Q1: The 25th percentile Q3: The 75th percentile

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S3.1A］

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 2）
All Treated Subjects

	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Baseline						
HEIGHT (CM)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			176.7		174.5	175.7
MEDIAN			176.5		178.0	177.5
MIN , MAX			161.0 , 191.0		160.0 , 185.0	160.0 , 191.0
Q1 , Q3			170.0 , 183.0		167.5 , 182.5	169.0 , 183.0
STANDARD DEVIATION			9.23		8.69	8.91
WEIGHT (KG)						
n	0	0	18	0	16	34
MEAN			97.4		83.9	91.0
MEDIAN			94.3		78.0	82.3
MIN , MAX			50.2 , 152.6		55.1 , 148.8	50.2 , 152.6
Q1 , Q3			80.5 , 116.8		73.3 , 86.0	74.4 , 106.0
STANDARD DEVIATION			27.52		22.88	25.98
PERFORMANCE STATUS (ECOG)						
0	0	0	7 (38.9)	0	10 (62.5)	17 (50.0)
1	0	0	11 (61.1)	0	6 (37.5)	17 (50.0)
2	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S.3.1B］

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 3）

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)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table 5.3.2 -1］

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 4）

Number of Prior Cancer Regimens
All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects							
	NSCLC-SQ N=54	NSCLC-NSQ N=74	NSCLC[a] N=129	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

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table 5.3.3.1-1］

表 2.7.4.1-8　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）（続き 5）

	Number (%) of Subjects					
	TRT A N=0	TRT B N=0	TRT C N=18	TRT D N=0	TRT E N=16	Total N=34
Previous Anti-Angiogenic						
No	0	0	4 (22.2)	0	6 (37.5)	10 (29.4)
Yes	0	0	14 (77.8)	0	10 (62.5)	24 (70.6)
Previous Immunotherapy						
No	0	0	11 (61.1)	0	5 (31.3)	16 (47.1)
Yes	0	0	7 (38.9)	0	11 (68.8)	18 (52.9)
Previous mTOR Inhibitor						
No	0	0	9 (50.0)	0	14 (87.5)	23 (67.6)
Yes	0	0	9 (50.0)	0	2 (12.5)	11 (32.4)
Previous Medications - Other						
No	0	0	9 (50.0)	0	9 (56.3)	18 (52.9)
Yes	0	0	9 (50.0)	0	7 (43.8)	16 (47.1)

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
RCC = RENAL CELL CARCINOMA
Prior therapy subgroups not captured on the CRF are based on Adjudication by Clinical from recorded prior therapy generic names.
Proportions of subjects with specific cancer therapy are over all treated subjects within that dose and tumor type.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第Ⅰ相試験：CA209003）Table S.3.2G］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で無作為化された被験者 168 名の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-9 に示した．

人種は白人が 93.5%（157 名）であり，アジア人は 4.2%（7 名）であった．性別は男性が 72.0%（121 名）であった．年齢（中央値）は 61.0 歳であり，65 歳未満の被験者が 67.3%（113 名）であった．3 用量群の背景因子は類似していたが，年齢分布で数値上，65 歳未満の被験者の割合が 2 mg/kg 群で高かった（0.3 mg/kg 群：61.7%，2 mg/kg 群：75.9%，10 mg/kg 群：64.8%）．

ベースライン時の MSKCC リスク分類及び前治療の全身療法の薬剤数は 3 用量群で類似していた．全体での MSKCC リスク分類では，favorable（0）が 33.3%，intermediate（1）が 41.7%及び poor（2/3）が 25.0%であった．

ベースライン時の Karnofsky Performance Status（KPS）は，80～100%が大部分（87.5%）であった．KPS が 90%又は 100%の被験者の割合は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 63.3%，44.4%及び 51.9%であり，KPS が 70%又は 80%の被験者の割合はそれぞれ 36.7%，55.6%及び 46.3%であった．

無作為化された被験者の前治療歴について，すべての被験者が進行性又は転移性がんに対する全身療法（2 レジメン以上の被験者が 70.2%）及び 1 剤以上の血管新生阻害剤（2 剤以上の被験者が 38.1%）の投与を受けていた．

前治療薬の種類，使用割合は 3 用量群間で類似しており，VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤（スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ及びアキシチニブ）が 98.2%，mTOR 阻害剤（エベロリムス及びテムシロリムスの単剤又は併用投与）が 38.1%，免疫療法（インターフェロン，IL-2 又は試験的免疫療法）が 24.4%であった（表 2.7.4.7-1）．

表 2.7.4.1-9　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
AGE (YEARS)				
N	60	54	54	168
MEAN	61.0	60.8	60.6	60.8
MEDIAN	61.0	61.0	60.5	61.0
MIN , MAX	39 , 80	37 , 81	38 , 81	37 , 81
Q1 , Q3	54.0 , 67.0	56.0 , 64.0	55.0 , 67.0	55.0 , 67.0
STANDARD DEVIATION	8.82	8.23	9.61	8.85
AGE CATEGORIZATION (%)				
<65	37 (61.7)	41 (75.9)	35 (64.8)	113 (67.3)
65-<75	20 (33.3)	9 (16.7)	15 (27.8)	44 (26.2)
>=75	3 (5.0)	4 (7.4)	4 (7.4)	11 (6.5)
GENDER (%)				
MALE	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
FEMALE	19 (31.7)	14 (25.9)	14 (25.9)	47 (28.0)
FEMALE AGE CATEGORY (%)				
<=50	2 (3.3)	0	2 (3.7)	4 (2.4)
>50	17 (28.3)	14 (25.9)	12 (22.2)	43 (25.6)
NOT APPLICABLE(MALE)	41 (68.3)	40 (74.1)	40 (74.1)	121 (72.0)
RACE (%)				
WHITE	58 (96.7)	48 (88.9)	51 (94.4)	157 (93.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (1.8)
ASIAN	2 (3.3)	3 (5.6)	2 (3.7)	7 (4.2)
OTHER	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010）Table 5.3.1-1］

表 2.7.4.1-9　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Baseline Stratification Factors (a)				
MSKCC RISK FACTORS (%)				
0	20 (33.3)	18 (33.3)	18 (33.3)	56 (33.3)
1	26 (43.3)	22 (40.7)	22 (40.7)	70 (41.7)
2-3	14 (23.3)	14 (25.9)	14 (25.9)	42 (25.0)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC THERAPIES IN ADVANCED SETTING (%)				
1	16 (26.7)	15 (27.8)	15 (27.8)	46 (27.4)
>1	44 (73.3)	39 (72.2)	39 (72.2)	122 (72.6)
Pretreatment Tumor Assessment				
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION(b) (%)	60 (100.0)	54 (100.0)	54 (100.0)	168 (100.0)
SITE OF LESION(b)(c) (%)				
VISCERAL, LUNG	46 (76.7)	39 (72.2)	39 (72.2)	124 (73.8)
LYMPH NODE	29 (48.3)	35 (64.8)	34 (63.0)	98 (58.3)
OTHER	14 (23.3)	21 (38.9)	19 (35.2)	54 (32.1)
VISCERAL, LIVER	15 (25.0)	13 (24.1)	19 (35.2)	47 (28.0)
SKIN/SOFT TISSUE	18 (30.0)	11 (20.4)	11 (20.4)	40 (23.8)
VISCERAL, ADRENAL	8 (13.3)	19 (35.2)	10 (18.5)	37 (22.0)
VISCERAL, OTHER	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)	33 (19.6)
KIDNEY	8 (13.3)	10 (18.5)	9 (16.7)	27 (16.1)
INTESTINE	0	0	2 (3.7)	2 (1.2)
BONE (d)	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION(c) (%)				
1	13 (21.7)	5 (9.3)	12 (22.2)	30 (17.9)
2	19 (31.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	43 (25.6)
3	18 (30.0)	22 (40.7)	9 (16.7)	49 (29.2)
4	6 (10.0)	13 (24.1)	14 (25.9)	33 (19.6)
>=5	4 (6.7)	3 (5.6)	6 (11.1)	13 (7.7)
SUM OF LONGEST DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)				
N	60	54	53	167
MEDIAN (MIN - MAX)	95.5 (12 - 380)	102.0 (16 - 384)	96.0 (22 - 266)	96.0 (12 - 384)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010）Table 5.3.2-1］

表 2.7.4.1-9　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

Randomized Subjects

Period	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
Performance Status				
SCREENING				
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)				
60	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
70	7 (11.7)	8 (14.8)	5 (9.3)	20 (11.9)
80	15 (25.0)	22 (40.7)	20 (37.0)	57 (33.9)
90	23 (38.3)	11 (20.4)	18 (33.3)	52 (31.0)
100	15 (25.0)	13 (24.1)	10 (18.5)	38 (22.6)

(a) IVRS source.
(b) Subjects may have lesions at more than one site.
(c) Includes both target and non-target lesions.
(d) Bone lesions were also captured as "other" or "skin/soft tissue."

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010）Table 5.3.2-1］

表 2.7.4.1-9　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 3）

Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
PRIOR RADIOTHERAPY (%)				
YES	18 (30.0)	21 (38.9)	22 (40.7)	61 (36.3)
NO	42 (70.0)	33 (61.1)	32 (59.3)	107 (63.7)
PRIOR SURGERY (%)				
YES	58 (96.7)	53 (98.1)	54 (100.0)	165 (98.2)
NO	2 (3.3)	1 (1.9)	0	3 (1.8)
PRIOR CYTOKINE REGIMEN IN METASTATIC SETTING (%)				
YES	16 (26.7)	11 (20.4)	13 (24.1)	40 (23.8)
NO	44 (73.3)	43 (79.6)	41 (75.9)	128 (76.2)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	16 (26.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	50 (29.8)
2	20 (33.3)	19 (35.2)	23 (42.6)	62 (36.9)
3	23 (38.3)	19 (35.2)	13 (24.1)	55 (32.7)
>3	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
NUMBER OF PRIOR SYSTEMIC ANTI-ANGIOGENIC REGIMENS IN METASTATIC SETTING (%) (a)				
1	34 (56.7)	35 (64.8)	35 (64.8)	104 (61.9)
2	22 (36.7)	16 (29.6)	18 (33.3)	56 (33.3)
3	4 (6.7)	3 (5.6)	1 (1.9)	8 (4.8)

(a) CRF source

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010）Table 5.3.3.2.1-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で無作為化された被験者（821 名）及び日本人（63 名）の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 及び表 2.7.4.1-11 に示した．前治療の治療薬の種類及び回数をそれぞれ表 2.7.4.7-2 及び表 2.7.4.7-3 に示した．

a)　全体

試験全体の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は，以下のとおりであった．

人種は白人が 87.7%（720 名）であり，アジア人が 9.0%（74 名）であった．性別は男性が 75.4%（619 名）であった．年齢（中央値）は 62.0 歳であり，65 歳以上の被験者が 39.5%（324 名）であった．

ベースライン時の MSKCC リスク分類は，favorable が 35.7%（293 名），intermediate が 49.2%（404 名）及び poor が 15.1%（124 名）であった．Heng リスク分類では，favorable が 15.2%（125 名），intermediate が 58.8%（483 名），poor が 21.8%（179 名）及び不明が 4.1%（34 名）であった．

ベースライン時の KPS は，80～100%が大部分（93.3%）であった．KPS が 90%又は 100%の被験者割合は，本薬及びエベロリムス群でそれぞれ 67.3%（276 名）及び 64.2%（264 名）であり，KPS が 70%又は 80%の被験者割合はそれぞれ 32.2%（132 名）及び 35.5%（146 名）であった．

前治療について，すべての被験者が進行性又は転移性がんに対して 1 剤又は 2 剤の血管新生阻害剤を投与されており，そのうち 2 剤投与されていた被験者は 28.0%（230 名）であった．

前治療の治療薬の種類，使用回数は 2 群間で類似しており，VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤のスニチニブが最も多く，次いでパゾパニブが多かった．

b)　日本人

日本人の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は，以下のとおりであった．

性別は男性が 74.6%（47 名）であった．年齢（中央値）は 66.0 歳であり，65 歳以上の被験者が 57.1%（36 名）であった．

ベースライン時の MSKCC リスク分類は，favorable が 46.0%（29 名），intermediate が 47.6%（30 名）及び poor が 6.3%（4 名）であった．Heng リスク分類は，favorable が 15.9%（10 名），intermediate が 54.0%（34 名），poor が 14.3%（9 名）及び不明が 15.9%（10 名）であった．

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

ベースライン時の KPS は，すべての被験者で 80～100%であった．KPS が 90%又は100%の被験者は本薬及びエベロリムス群でそれぞれ 86.5%（32 名）及び 92.3%（24 名）であり，KPS が 80%であった被験者はそれぞれ 13.5%（5 名）及び 7.7%（2 名）であった．

前治療歴について，1 剤の血管新生阻害剤を投与されていた被験者は 77.8%（49 名）であり，2 剤投与されていた被験者は 22.2%（14 名）であった．すべての日本人被験者が VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けていた．また，38.1%（24 名）の被験者がサイトカイン製剤による治療を，19.0%（12 名）が放射線療法をそれぞれ受けていた．

表 2.7.4.1-10　患者背景及び人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
AGE (YEARS)			
N	410	411	821
MEAN	60.6	61.9	61.3
MEDIAN	62.0	62.0	62.0
MIN , MAX	23 , 88	18 , 86	18 , 88
STANDARD DEVIATION	10.87	10.43	10.66
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	257 (62.7)	240 (58.4)	497 (60.5)
>= 65 AND < 75	119 (29.0)	131 (31.9)	250 (30.5)
>= 75	34 (8.3)	40 (9.7)	74 (9.0)
>= 65	153 (37.3)	171 (41.6)	324 (39.5)
GENDER (%)			
MALE	315 (76.8)	304 (74.0)	619 (75.4)
FEMALE	95 (23.2)	107 (26.0)	202 (24.6)
RACE (%)			
WHITE	353 (86.1)	367 (89.3)	720 (87.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (0.6)
ASIAN	42 (10.2)	32 (7.8)	74 (9.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	1 (0.2)	1 (0.1)
OTHER	13 (3.2)	7 (1.7)	20 (2.4)

Source: Table S.3.1

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 5.3.1-1］

表 2.7.4.1-10　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)			
100	126 (30.7)	134 (32.6)	260 (31.7)
90	150 (36.6)	130 (31.6)	280 (34.1)
80	110 (26.8)	116 (28.2)	226 (27.5)
70	22 (5.4)	30 (7.3)	52 (6.3)
< 70 (A)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
BASELINE MSKCC RISK GROUP (IVRS)			
FAVORABLE	145 (35.4)	148 (36.0)	293 (35.7)
INTERMEDIATE	201 (49.0)	203 (49.4)	404 (49.2)
POOR	64 (15.6)	60 (14.6)	124 (15.1)
HENG RISK GROUP (CRF)			
FAVORABLE	55 (13.4)	70 (17.0)	125 (15.2)
INTERMEDIATE	242 (59.0)	241 (58.6)	483 (58.8)
POOR	96 (23.4)	83 (20.2)	179 (21.8)
NOT REPORTED	17 (4.1)	17 (4.1)	34 (4.1)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	240 (58.5)	207 (50.4)	447 (54.4)
NEVER SMOKED	161 (39.3)	194 (47.2)	355 (43.2)
UNKNOWN	9 (2.2)	10 (2.4)	19 (2.3)
PD-L1 EXPRESSION			
N (B)	370	386	756
MEAN	3.5	3.0	3.2
MEDIAN	0.0	0.0	0.0
MIN , MAX	0 , 90	0 , 80	0 , 90
STANDARD DEVIATION	12.72	10.96	11.85
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (YEARS)			
N	410	411	821
MEDIAN (MIN - MAX)	2.60 (0.1 - 32.7)	2.59 (0.2 - 31.0)	2.59 (0.1 - 32.7)
TIME FROM INITIAL DIAGNOSIS (%)			
< 1 YEAR	70 (17.1)	77 (18.7)	147 (17.9)
1- < 2 YEARS	99 (24.1)	85 (20.7)	184 (22.4)
2- < 3 YEARS	51 (12.4)	57 (13.9)	108 (13.2)
3- < 4 YEARS	42 (10.2)	34 (8.3)	76 (9.3)
4- < 5 YEARS	22 (5.4)	32 (7.8)	54 (6.6)
>= 5 YEARS	126 (30.7)	126 (30.7)	252 (30.7)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 5.3.1-2］

表 2.7.4.1-10　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

All Randomized Subjects

	Number of Subjects (%)		
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
BASELINE MSKCC RISK GROUP			
FAVORABLE	145 (35.4)	148 (36.0)	293 (35.7)
INTERMEDIATE	201 (49.0)	203 (49.4)	404 (49.2)
POOR	64 (15.6)	60 (14.6)	124 (15.1)
NUMBER OF PRIOR ANTI-ANGIOGENIC THERAPY REGIMEN RECEIVED IN THE ADVANCED/METASTATIC SETTING			
1	294 (71.7)	297 (72.3)	591 (72.0)
2	116 (28.3)	114 (27.7)	230 (28.0)
REGION			
US/CANADA	174 (42.4)	172 (41.8)	346 (42.1)
WESTERN EUROPE	140 (34.1)	141 (34.3)	281 (34.2)
ROW	96 (23.4)	98 (23.8)	194 (23.6)

IVRS source.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S 2.7］

表 2.7.4.1-11　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
AGE (YEARS)			
N	37	26	63
MEAN	63.5	66.3	64.7
MEDIAN	65.0	67.0	66.0
MIN , MAX	39 , 81	43 , 81	39 , 81
STANDARD DEVIATION	10.64	8.09	9.70
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	17 (45.9)	10 (38.5)	27 (42.9)
>= 65 AND < 75	17 (45.9)	12 (46.2)	29 (46.0)
>= 75	3 (8.1)	4 (15.4)	7 (11.1)
>= 65	20 (54.1)	16 (61.5)	36 (57.1)
GENDER (%)			
MALE	26 (70.3)	21 (80.8)	47 (74.6)
FEMALE	11 (29.7)	5 (19.2)	16 (25.4)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	37 (100.0)	26 (100.0)	63 (100.0)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0

Program Source: [redacted] 20[redacted]:05:51:30

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.3.1-J］

表 2.7.4.1-11　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）
All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26	Total N = 63
PERFORMANCE STATUS (KARNOFSKY) (%)			
100	22 (59.5)	15 (57.7)	37 (58.7)
90	10 (27.0)	9 (34.6)	19 (30.2)
80	5 (13.5)	2 (7.7)	7 (11.1)
70	0	0	0
< 70	0	0	0
HENG RISK GROUP (CRF)			
FAVORABLE	5 (13.5)	5 (19.2)	10 (15.9)
INTERMEDIATE	22 (59.5)	12 (46.2)	34 (54.0)
POOR	6 (16.2)	3 (11.5)	9 (14.3)
NOT REPORTED	4 (10.8)	6 (23.1)	10 (15.9)
SMOKING STATUS			
CURRENT/FORMER	21 (56.8)	17 (65.4)	38 (60.3)
NEVER SMOKED	16 (43.2)	9 (34.6)	25 (39.7)
UNKNOWN	0	0	0
WEIGHT			
N	37	26	63
MEAN	61.3	64.8	62.7
MEDIAN	60.5	65.7	62.8
MIN , MAX	41 , 105	46 , 88	41 , 105
STANDARD DEVIATION	13.88	10.02	12.46
PD-L1 EXPRESSION			
N (A)	37	26	63
MEAN	0.7	1.2	0.9
MEDIAN	0.0	0.0	0.0
MIN , MAX	0 , 10	0 , 30	0 , 30
STANDARD DEVIATION	1.84	5.88	4.00

(A) N is the number of all Japanese randomized PD-L1 evaluable subjects.
If corrected calcium is missing due to albumin missing, calcium value is used for the corrected calcium.
Program Source: [redacted] [redacted]20[redacted]:05:51:28

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.3.2-J］

表 2.7.4.1-11　患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

All Randomized Subjects

項目	Nivolumab		Everolimus		Total	
対象者数	37		26		63	
BASELINE MSKCC RISK GROUP (IVRS)						
FAVORABLE	16	(43.2)	13	(50.0)	29	(46.0)
INTERMEDIATE	18	(48.6)	12	(46.2)	30	(47.6)
POOR	3	(8.1)	1	(3.8)	4	(6.3)
BASELINE MSKCC RISK GROUP (CRF)						
FAVORABLE	16	(43.2)	13	(50.0)	29	(46.0)
INTERMEDIATE	18	(48.6)	12	(46.2)	30	(47.6)
POOR	3	(8.1)	1	(3.8)	4	(6.3)

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.3.3-1］

2.7.4.1.4　　試験の中止・脱落理由の内訳

1)　　海外第 I 相試験（CA209003）

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.4.1-12 に示した．RCC 患者 34 名に本薬が投与され，そのうち 2.9%（1 名）はデータカットオフ時点で治療期を継続していた．治療期を終了した被験者 97.1%（33 名）のうち，「疾患進行」及び「有害事象」が理由で終了した被験者はそれぞれ 61.8%（21 名）及び 11.8%（4 名）であった．

表 2.7.4.1-12　治療期を終了した被験者の理由（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	TRT A	TRT B	TRT C	TRT D	TRT E	Total
Treated	0	0	18 (100.0)	0	16 (100.0)	34 (100.0)
Off-Treatment - Study Drug Discontinuation	0	0	17 (94.4)	0	16 (100.0)	33 (97.1)
On Treatment	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
Study Drug Discontinuation						
ADVERSE EVENT	0	0	1 (5.6)	0	3 (18.8)	4 (11.8)
COMPLETE RESPONSE	0	0	1 (5.6)	0	1 (6.3)	2 (5.9)
COMPLETION OF MAXIMUM CYCLES	0	0	2 (11.1)	0	3 (18.8)	5 (14.7)
DEATH	0	0	0	0	0	0
DISEASE PROGRESSION	0	0	12 (66.7)	0	9 (56.3)	21 (61.8)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0	0	0
PROTOCOL VIOLATION	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0

Treatment Codes: TRT A = 0.1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT B = 0.3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT C = 1 mg/kg NIVOLUMAB, TRT D = 3 mg/kg NIVOLUMAB, TRT E = 10 mg/kg NIVOLUMAB.
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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第Ⅰ相試験：CA209003）Table S2.3B］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.4.1-13 に示した．167 名に本薬が投与され，そのうち 7.2%（12 名）はデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で治療期を継続していた．治療期を終了した被験者 92.8%（155 名）のうち，「疾患進行」，「治験薬の毒性」及び「治験薬に関連のない有害事象」が理由で終了した被験者はそれぞれ 77.8%（130 名），7.8%（13 名）及び 4.2%（7 名）であった．

表 2.7.4.1-13　治療期を終了した被験者の理由（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg	NIVOLUMAB 2 mg/kg	NIVOLUMAB 10 mg/kg	Total
SUBJECTS	59	54	54	167
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	6 (10.2)	2 (3.7)	4 (7.4)	12 (7.2)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	53 (89.8)	52 (96.3)	50 (92.6)	155 (92.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)				
DISEASE PROGRESSION	49 (83.1)	40 (74.1)	41 (75.9)	130 (77.8)
STUDY DRUG TOXICITY	2 (3.4)	7 (13.0)	4 (7.4)	13 (7.8)
DEATH	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (1.7)	2 (3.7)	4 (7.4)	7 (4.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	4 (2.4)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	18 (30.5)	16 (29.6)	16 (29.6)	50 (29.9)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	41 (69.5)	38 (70.4)	38 (70.4)	117 (70.1)

Percentages based on subjects entering period.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table 6.2-1］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

治療期を終了した被験者の理由の全体の内訳を表 2.7.4.1-14 に，日本人の内訳を表 2.7.4.1-15 に示した．

a)　全体

無作為化された 821 名のうち 803 名（本薬群：406 名，エベロリムス群：397 名）に治験薬が投与され，データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 16.5%（67 名）及び 7.1%（28 名）であった．本薬群で治療期を終了した 83.5%（339 名）の被験者のうち，「疾患進行」，「治験薬による副作用」及び「治験薬と関連のない有害事象」が理由で終了したのはそれぞれ 70.2%（285 名），8.6%（35 名）及び 2.2%（9 名）であった．一方，エベロリムス群で治療期を終了した 92.9%（369 名）の被験者のうち，「疾患進行」，「治験薬による副作用」及び「治験薬と関連のない有害事象」が理由で終了したのはそれぞれ 68.8%（273 名），13.4%（53 名）及び 3.5%（14 名）であった．

b)　日本人

無作為化されたすべての日本人（63 名，本薬群：37 名，エベロリムス群：26 名）に治験薬が投与され，データカットオフ時点で治療期を継続していた被験者は，本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 27.0%（10 名）及び 15.4%（4 名）であった．本薬群で治療期を終了した 73.0%（27 名）のうち，「疾患進行」，「治験薬による副作用」及び「治験薬と関連のない有害事象」が理由で終了したのはそれぞれ 56.8%（21 名），13.5%（5 名）及び 2.7%（1 名）であった．一方，エベロリムス群で治療期を終了した 84.6%（22 名）の被験者のうち，「疾患進行」，「治験薬による副作用」及び「治験薬と関連のない有害事象」が理由で終了したのはそれぞれ 57.7%（15 名），23.1%（6 名）及び 3.8%（1 名）であった．

表 2.7.4.1-14　治療期を終了した被験者の理由（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

	Nivolumab	Everolimus	Total
SUBJECTS ENROLLED			1054
SUBJECTS RANDOMIZED	410	411	821
SUBJECTS NOT TREATED (%)	4 (1.0)	14 (3.4)	18 (2.2)
REASON FOR RANDOMIZED SUBJECTS NOT BEING TREATED (%)			
DISEASE PROGRESSION	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	3 (0.7)	3 (0.4)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.2)	8 (1.9)	9 (1.1)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (0.2)	0	1 (0.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
OTHER	0	1 (0.2)	1 (0.1)
SUBJECTS TREATED	406	397	803
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	67 (16.5)	28 (7.1)	95 (11.8)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	339 (83.5)	369 (92.9)	708 (88.2)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	285 (70.2)	273 (68.8)	558 (69.5)
STUDY DRUG TOXICITY	35 (8.6)	53 (13.4)	88 (11.0)
DEATH	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	9 (2.2)	14 (3.5)	23 (2.9)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	5 (1.2)	18 (4.5)	23 (2.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (0.6)
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	2 (0.5)	3 (0.8)	5 (0.6)
OTHER	0	4 (1.0)	4 (0.5)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	217 (53.4)	176 (44.3)	393 (48.9)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	189 (46.6)	221 (55.7)	410 (51.1)

Percentages based on subjects entering period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 5.1-1］

表 2.7.4.1-15　治療期を終了した被験者の理由（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

	Nivolumab	Everolimus	Total
SUBJECTS	37	26	63
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	10 (27.0)	4 (15.4)	14 (22.2)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	27 (73.0)	22 (84.6)	49 (77.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	21 (56.8)	15 (57.7)	36 (57.1)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (13.5)	6 (23.1)	11 (17.5)
DEATH	0	0	0
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (2.7)	1 (3.8)	2 (3.2)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	0	0	0
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	0	0
POOR/NON-COMPLIANCE	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	0	0
OTHER	0	0	0
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	25 (67.6)	21 (80.8)	46 (73.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	12 (32.4)	5 (19.2)	17 (27.0)

Percentages based on subjects entering period.

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.2.6-J］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．本薬が投与された RCC 患者において，有害事象は 100%［34/34 名：1 mg/kg 群 100%（18/18 名），10 mg/kg 群 100%（16/16 名），以下同順］に，副作用は 85.3%［29/34 名：83.3%（15/18 名），87.5%（14/16 名）］に認められた．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 日までに死亡した被験者は 17.6%［6/34 名：22.2%（4/18 名），12.5%（2/16 名）］であった．治験薬と関連のある死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 52.9%［18/34 名：44.4%（8/18 名），62.5%（10/16 名）］に，重篤な副作用は 14.7%［5/34 名：11.1%（2/18 名），18.8%（3/16 名）］に認められた．Grade 5 の有害事象は 8.8%［3/34 名：16.7%（3/18 名），0%（0/16 名）］に認められ，Grade 5 の副作用は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 52.9%［18/34 名：38.9%（7/18 名），68.8%（11/16 名）］に，Grade 3-4 の副作用は 17.6%［6/34 名：11.1%（2/18 名），25.0%（4/16 名）］に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 11.8%［4/34 名：5.6%（1/18 名），18.8%（3/16 名）］であり，副作用により投与を中止した被験者は 8.8%［3/34 名：5.6%（1/18 名），12.5%（2/16 名）］であった．

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の要約（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）
All Treated Subjects

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

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table 8.1-1］

本試験における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示した.

発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 85.3%（29/34 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 82.4%（28/34 名）及び「筋骨格系および結合組織障害」が 82.4%（28/34 名）であった. 発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 55.9%（19/34 名）であり，次いで「皮膚および皮下組織障害」が 41.2%（14/34 名）であった.

発現率が 20%以上の有害事象は，疲労が 55.9%（19/34 名），下痢及び食欲減退が各 38.2%（13/34 名），呼吸困難が 35.3%（12/34 名），便秘，悪心，咳嗽及び頭痛が各 32.4%（11/34 名），嘔吐，関節痛，背部痛，皮膚乾燥及び発疹が各 29.4%（10/34 名），体重減少が 26.5%（9/34 名），筋力低下，そう痒症及び不眠症が各 23.5%（8/34 名）並びに末梢性浮腫，発熱及び浮動性めまいが各 20.6%（7/34 名）であった.

発現率が 10%以上の副作用は，疲労が 41.2%（14/34 名），発疹が 26.5%（9/34 名），そう痒症及び下痢が各 17.6%（6/34 名）並びに皮膚乾燥及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 11.8%（4/34 名）であった.

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に示した．また，発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-6 に示した．

本試験において，有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 98.3%（58/59 名），100%（54/54 名）及び 98.1%（53/54 名）に，副作用はそれぞれ 76.3%（45/59 名），66.7%（36/54 名）及び 75.9%（41/54 名）に認められた．最終報告書のためのカットオフ日までに死亡した被験者は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 67.8%（40/59 名），64.8%（35/54 名）及び 10 mg/kg 群で 68.5%（37/54 名）であった．治験薬と関連のある死亡は認められなかった．重篤な有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 47.5%（28/59 名），64.8%（35/54 名）及び 40.7%（22/54 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 5.1%（3/59 名），11.1%（6/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．Grade 5 の有害事象はそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められたが，Grade 5 の副作用はいずれの群でも認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 42.4%（25/59 名），61.1%（33/54 名）及び 48.1%（26/54 名）に認められた．Grade 4 の副作用はいずれの群でも認められず，Grade 3 の副作用はそれぞれ 6.8%（4/59 名），16.7%（9/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），22.2%（12/54 名）及び 14.8%（8/54 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 3.4%（2/59 名），13.0%（7/54 名）及び 7.4%（4/54 名）であった．

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg (N = 59)	2 mg/kg (N = 54)	10 mg/kg (N = 54)
		n (%)		
Deaths		40 (67.8)	35 (64.8)	37 (68.5)
Drug-Related Deaths		0	0	0
Any SAEs	Any Grade	28 (47.5)	35 (64.8)	22 (40.7)
	Grade 3	11 (18.6)	22 (40.7)	13 (24.1)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	5 (9.3)	3 (5.6)
Drug-Related SAEs	Any Grade	3 (5.1)	6 (11.1)	3 (5.6)
	Grade 3	0	5 (9.3)	2 (3.7)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	4 (6.8)	12 (22.2)	8 (14.8)
	Grade 3	2 (3.4)	8 (14.8)	2 (3.7)
	Grade 4	1 (1.7)	0	1 (1.9)
	Grade 5	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Drug-Related AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	2 (3.4)	7 (13.0)	4 (7.4)
	Grade 3	1 (1.7)	4 (7.4)	0
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs	Any Grade	58 (98.3)	54 (100)	53 (98.1)
	Grade 3	19 (32.2)	27 (50.0)	22 (40.7)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	5 (9.3)	3 (5.6)
Drug-Related AEs	Any Grade	45 (76.3)	36 (66.7)	41 (75.9)
	Grade 3	4 (6.8)	9 (16.7)	9 (16.7)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: SAE = serious adverse event; AE = adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table8.1-1］

発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，0.3 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 59.3%（35/59 名）であり，次いで「胃腸障害」が 57.6%（34/59 名），2 mg/kg 群では「胃腸障害」が 70.4%（38/54 名）であり，次いで「筋骨格系および結合組織障害」が 68.5%（37/54 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%（36/54 名）であり，次いで「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が各 59.3%（32/54 名）であった．発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，0.3 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」が 32.2%（19/59 名）であり，次いで「皮膚および皮下組織障害」が 30.5%（18/59 名），2 mg/kg 群では「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が各 31.5%（17/54 名）であり，次いで「皮膚および皮下組織障害」27.8%（15/54 名），10 mg/kg 群では「一般・全身障害および投与部位の状態」51.9%（28/54 名）であり，次いで「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 33.3%（18/54 名）であった．

発現率が 20%以上の有害事象は，0.3 mg/kg 群では疲労 40.7%（24/59 名），咳嗽が 32.2%（19/59 名），悪心及び呼吸困難が各 27.1%（16/59 名）並びに末梢性浮腫及び便秘が各 22.0%（13/59 名）であった．2 mg/kg 群では疲労が 44.4%（24/54 名），咳嗽が 37.0%（20/54 名），便秘が 35.2%（19/54 名），悪心，背部痛及び関節痛が各 29.6%（16/54 名），四肢痛及び食欲減退が各 27.8%（15/54 名），末梢性浮腫が 22.2%（12/54 名）並びに呼吸困難及び上気道感染が各 20.4%（11/54 名）であった．10 mg/kg 群では疲労が 51.9%（28/54 名），背部痛が 31.5%（17/54 名），下痢が 29.6%（16/54 名），関節痛が 27.8%（15/54 名），悪心及び呼吸困難が各 24.1%（13/54 名），発疹が 22.2%（12/54 名）並びに嘔吐，咳嗽及び食欲減退が各 20.4%（11/54 名）であった．発現率が 10%以上の副作用は，0.3 mg/kg 群では疲労が 23.7%（14/59 名），そう痒症，発疹及び悪心が各 10.2%（6/59 名），2 mg/kg 群では疲労が 24.1%（13/54 名），食欲減退が 16.7%（9/54 名）並びに下痢及び悪心が各 13.0%（7/54 名）であり，10 mg/kg 群では疲労が 37.0%（20/54 名），下痢及び過敏症が各 16.7%（9/54 名），発疹及び関節痛が各 14.8%（8/54 名），悪心，皮膚乾燥症及びそう痒症が各 13.0%（7/54 名）並びに口内乾燥及び味覚異常が各 11.1%（6/54 名）であった．

3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における全体の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 に，日本人の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-4 に示した．また，試験全体で発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に，日本人で発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

a） 全体

有害事象は本薬群で 97.8%（397/406 名）及びエベロリムス群で 97.2%（386/397 名）に，副作用はそれぞれ 78.6%（319/406 名）及び 87.9%（349/397 名）に認められた．データベースロック（2015 年 6 月 18 日）までに死亡した被験者は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 44.6%（181/406 名）及び 53.7%（213/397 名）であり，最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はそれぞれ 4.7%（19/406 名）及び 8.6%（34/397 名）であった．治験薬と関連のある死亡（最終投与からの期間は問わない）は本薬群では認められなかったが，エベロリムス群では 0.5%（2/397 名）に認められた．重篤な有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 47.8%（194/406 名）及び 43.6%（173/397 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 11.6%（47/406 名）及び 13.4%（53/397 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 17.7%（72/406 名）及び 20.7%（82/397 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 7.6%（31/406 名）及び 13.1%（52/397 名）

であった．Grade 5 の有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 3.4%（14/406 名）及び 6.8%（27/397 名）に認められた．Grade 5 の副作用は本薬群では認められず，エベロリムス群で 0.5%（2/397 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 53.2%（216/406 名）及び 56.4%（224/397 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.7%（76/406 名）及び 36.5%（145/397 名）に認められた．

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の要約（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

All Treated Subjects

ALL DEATHS:

Number (%) Subjects

	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	181 (44.6)	213 (53.7)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	19 (4.7)	34 (8.6)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	56 (13.8)	80 (20.2)
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.5)

SAEs /AEs / AEs LEADING TO DISCONINUATION (ALL-CAUSALITY, DRUG-RELATED):

Number (%) Subjects

	Nivolumab N = 406			Everolimus N = 397		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
All SAEs TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	194 (47.8)	148 (36.5)	14 (3.4)	173 (43.6)	116 (29.2)	27 (6.8)
ALL DRUG-RELATED SAEs TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	47 (11.6)	32 (7.9)	0	53 (13.4)	37 (9.3)	2 (0.5)
ALL AEs LEADING TO DC TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	72 (17.7)	45 (11.1)	7 (1.7)	82 (20.7)	45 (11.3)	6 (1.5)
ALL DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	31 (7.6)	19 (4.7)	0	52 (13.1)	28 (7.1)	2 (0.5)
All AEs (REGARDLESS OF CAUSALITY) TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	397 (97.8)	216 (53.2)	14 (3.4)	386 (97.2)	224 (56.4)	27 (6.8)
ALL DRUG-RELATED AEs TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	319 (78.6)	76 (18.7)	0	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)

All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 8.1-1］

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，本薬群，エベロリムス群ともに「一般・全身障害および投与部位の状態」［本薬群 70.9%（288/406 名），エベロリムス群 74.8%（297/397 名）］であり，次いで「胃腸障害」［本薬群 64.8%（263/406 名），エベロリムス群 73.3%（291/397 名）］であった．本薬群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 47.8%（194/406 名），次いで「皮膚および皮下組織障害」が 32.8%（133/406 名）であり，エベロリムス群では「胃腸障害」が 58.4%（232/397 名），次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 56.2%（223/397 名）であった．

本薬群で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労が 48.0%（195/406 名），咳嗽が 31.8%（129/406 名），悪心が 28.3%（115/406 名），下痢が 23.6%（96/406 名），呼吸困難が 23.2%（94/406 名），食欲減退が 22.9%（93/406 名），便秘が 22.7%（92/406 名）及び背部痛が 21.4%（87/406 名）であり，発現率が 10%以上の副作用は，疲労が 33.0%（134/406 名），悪心及びそう痒症が各 14.0%（57/406 名），下痢が 12.3%（50/406 名），食欲減退が 11.8%（48/406 名）並びに発疹が 10.1%（41/406 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労が 44.8%（178/397 名），咳嗽が 35.5%（141/397 名），貧血が 35.0%（139/397 名），口内炎が 31.7%（126/397 名），下痢が 31.2%（124/397 名），食欲減退が 30.5%（121/397 名），悪心が 28.7%（114/397 名），呼吸困難が 26.7%（106/397 名），末梢性浮腫が 25.7%（102/397 名），発疹が 23.2%（92/397 名），粘膜の炎症が 20.7%（82/397 名）及び発熱が 20.2%（80/397 名）であり，発現率が 10%以上の副作用は，疲労が 33.8%（134/397 名），口内炎が 29.5%（117/397 名），貧血が 23.7%（94/397 名），下痢が 21.2%（84/397 名），食欲減退が 20.7%（82/397 名），発疹が 19.9%（79/397 名），咳嗽が 19.4%（77/397 名），粘膜の炎症が 18.9%（75/397 名），悪心が 16.6%（66/397 名），高トリグリセリド血症が 16.1%（64/397 名），肺臓炎が 14.6%（58/397 名），末梢性浮腫が 14.1%（56/397 名），呼吸困難及び味覚異常が各 12.8%（51/397 名），高血糖が 11.6%（46/397 名）並びに鼻出血が 10.3%（41/397 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は，背部痛（本薬群：21.4%，エベロリムス群：15.6%，以下同順），関節痛（19.7%，14.4%），そう痒症（18.5%，12.6%），筋肉痛（9.6%，3.5%）及び甲状腺機能低下症（6.9%，1.5%）であり，エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった副作用は，甲状腺機能低下症（5.9%，0.5%）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，貧血（本薬群：19.2%，エベロリムス群：35.0%，以下同順），口内炎（4.9%，31.7%），末梢性浮腫

（14.3%，25.7%），粘膜の炎症（3.7%，20.7%），高トリグリセリド血症（5.2%，18.9%），肺臓炎（4.7%，15.4%），鼻出血（2.5%，14.1%）及び味覚異常（3.4%，13.4%）であり，その他に本薬群で発現率が 5%以上低かった有害事象は，下痢（23.6%，31.2%），食欲減退（22.9%，30.5%），発疹（15.8%，23.2%），無力症（8.9%，16.4%），高血糖（8.4%，15.6%），高コレステロール血症（0.5%，9.3%）及び血中コレステロール増加（1.7%，7.8%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった副作用は，口内炎（2.0%，29.5%），貧血（7.9%，23.7%），咳嗽（8.9%，19.4%），粘膜の炎症（2.7%，18.9%），高トリグリセリド血症（1.2%，16.1%），肺臓炎（3.9%，14.6%）及び味覚異常（2.7%，12.8%）であり，その他に本薬群で発現率が 5%以上低かった副作用は，下痢（12.3%，21.1%），食欲減退（11.8%，20.7%），発疹（10.1%，19.9%），末梢性浮腫（4.2%，14.1%），呼吸困難（7.4%，12.8%），高血糖（2.2%，11.6%），鼻出血（0.7%，10.3%），高コレステロール血症（0.5%，7.3%）及び血中コレステロール増加（0.2%，6.0%）であった．

b） 日本人

有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 97.3%（36/37 名）及び 100%（26/26 名）に，副作用はそれぞれ 78.4%（29/37 名）及び 100%（26/26 名）に認められた．

データベースロック（2015 年 6 月 18 日）までに死亡した被験者は本薬群及びエベロリムス群それぞれ 29.7%（11/37 名）及び 19.2%（5/26 名）であり，最終投与後 30 日までに死亡した被験者は本薬群の 2.7%（1/37 名）であった（表 2.7.4.2-11）．治験薬と関連のある死亡（最終投与からの期間は問わない）はいずれの群でも認められなかった．

重篤な有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 35.1%（13/37 名）及び 30.8%（8/26 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 16.2%（6/37 名）及び 26.9%（7/26 名）に認められた．有害事象により投与を中止した被験者は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 13.5%（5/37 名）及び 30.8%（8/26 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 10.8%（4/37 名）及び 23.1%（6/26 名）であった．Grade 3-4 の有害事象は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 56.8%（21/37 名）及び 69.2%（18/26 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 18.9%（7/37 名）及び 53.8%（14/26 名）に認められた．

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の要約（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

All Treated Subjects

投与群	NIVOLUMAB 3 mg/kg			EVEROLIMUS		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
重篤な有害事象	13 (35.1)	10 (27.0)	1 (2.7)	8 (30.8)	4 (15.4)	0 (0.0)
重篤な副作用	6 (16.2)	3 (8.1)	0 (0.0)	7 (26.9)	3 (11.5)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	5 (13.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	8 (30.8)	5 (19.2)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用	4 (10.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (23.1)	3 (11.5)	0 (0.0)
有害事象	36 (97.3)	21 (56.8)	1 (2.7)	26 (100.0)	18 (69.2)	0 (0.0)
副作用	29 (78.4)	7 (18.9)	0 (0.0)	26 (100.0)	14 (53.8)	0 (0.0)

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.3-J，Table S.6.5-J，Table S.6.66-J，Table S.6.68-J，Table S.6.117-J を改変］

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，本薬群では「臨床検査」が 67.6%（25/37 名）であり，次いで「感染症および寄生虫症」が 59.5%（22/37 名），エベロリムス群では「臨床検査」が 96.2%（25/26 名）であり，次いで「胃腸障害」が 84.6%（22/26 名）であった．

本薬群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「臨床検査」が 37.8%（14/37 名）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 32.4%（12/37 名），エベロリムス群では「胃腸障害」が 84.6%（22/26 名）であり，次いで「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 76.9%（20/26 名）であった．

本薬群で発現率が 20%以上であった有害事象は鼻咽頭炎が 32.4%（12/37 名），発疹が 27.0%（10/37 名）並びに下痢，倦怠感，発熱及び貧血が各 21.6%（8/37 名）であった．本薬群で発現頻度が 10%以上であった副作用は，疲労及び貧血が各 16.2%（6/37 名），下痢及び発熱が各 13.5%（5/37 名）並びに血中アルカリホスファターゼ増加が 10.8%（4/37 名）であった．

エベロリムス群で発現率が 20%以上であった有害事象は口内炎が 76.9%（20/26 名），血小板数減少及び貧血が各 53.8%（14/26 名），高トリグリセリド血症，発熱及び末梢性浮腫が各 34.6%（9/26 名），鼻咽頭炎及び悪心が各 30.8%（8/26 名），血中コレステロール増加，高血糖，発疹，そう痒症，間質性肺疾患，高血圧及び蛋白尿が各 26.9%（7/26 名）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群，皮膚乾燥，疲労及び頭痛が各 23.1%（6/26 名）であった．エベロリムス群で発現頻度が 10%以上であった副作用は，口内炎が 76.9%（20/26 名），血小板数減少が 50.0%（13/26 名），貧血が 46.2%（12/26 名），高トリグリセリド血症が 30.8%（8/26 名），高血糖及び間質性肺炎が各 26.9%（7/26 名），血中コレステロール増加，発疹，そう痒症及び発熱が各 23.1%（6/26 名），便秘，手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労，肺臓炎及び蛋白尿が各 19.2%（5/26 名），血中クレアチニン増加，白血球数減少，食欲減退，皮膚乾燥，爪破損，鼻出血及び味覚異常が各 15.4%（4/26 名）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，悪心，倦怠感，末梢性浮腫，湿性咳嗽，頭痛及び高血圧が各 11.5%（3/26 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は，嘔吐（本薬群：16.2%，エベロリムス群：3.8%，以下同順），高尿酸血症（16.2%，3.8%），筋肉痛（16.2%，3.8%）及び浮動性めまい（10.8%，0%）であり，その他に本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は，倦怠感（21.6%，15.4%），リンパ球数減少（18.9%，11.5%），咳嗽（16.2%，7.7%），尿路感染（8.1%，0%），アミラーゼ増加（5.4%，0%），体重増加（5.4%，0%），足部白癬（5.4%，0%），腹部膨満（5.4%，0%），水疱性皮膚炎（5.4%，0%），関節痛（5.4%，0%），関節周囲炎（5.4%，0%），注入に伴う反応（5.4%，0%），頭蓋内出血（5.4%，0%），中枢神経系転移（5.4%，0%），耳鳴（5.4%，

0%）及び譫妄（5.4%，0%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった副作用はなく，発現率が 5%以上高かった副作用は，下痢（13.5%，7.7%），高尿酸血症（5.4%，0%），注入に伴う反応（5.4%，0%）及び浮動性めまい（5.4%，0%）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，口内炎（本薬群：13.5%，エベロリムス群：76.9%，以下同順），血小板数減少（13.5%，53.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%，23.1%），貧血（21.6%，53.8%），末梢性浮腫（5.4%，34.6%），高トリグリセリド血症（8.1%，34.6%），発熱（21.6%，34.6%），悪心（18.9%，30.8%），血中コレステロール増加（0%，26.9%），間質性肺疾患（5.4%，26.9%），蛋白尿（5.4%，26.9%），高血糖（13.5%，26.9%），高血圧（13.5%，26.9%），そう痒症（16.2%，26.9%），皮膚乾燥（5.4%，23.1%），頭痛（8.1%，23.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.8%，23.1%），肺臓炎（0%，19.2%），便秘（5.4%，19.2%），不眠症（5.4%，19.2%），背部痛（8.1%，19.2%），爪破損（2.7%，15.4%），鼻出血（0%，15.4%），味覚異常（5.4%，15.4%）及び胃炎（0%，11.5%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上低かった副作用は，口内炎（2.7%，76.9%），血小板数減少（2.7%，50.0%），貧血（16.2%，46.2%），高トリグリセリド血症（5.4%，30.8%），高血糖（2.7%，26.9%），間質性肺疾患（5.4%，26.9%），血中コレステロール増加（0%，23.1%），そう痒症（5.4%，23.1%），発疹（8.1%，23.1%），便秘（0%，19.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，19.2%），肺臓炎（0%，19.2%），蛋白尿（0%，19.2%），皮膚乾燥（0%，15.4%），爪破損（0%，15.4%），鼻出血（0%，15.4%），味覚異常（2.7%，15.4%）及び血中クレアチニン増加（2.7%，15.4%）であった．

表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	397 (97.8)	216 (53.2)	14 (3.4)	319 (78.6)	76 (18.7)	0 (0.0)	386 (97.2)	224 (56.4)	27 (6.8)	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	288 (70.9)	37 (9.1)	1 (0.2)	194 (47.8)	15 (3.7)		297 (74.8)	57 (14.4)		223 (56.2)	31 (7.8)	
疲労	195 (48.0)	18 (4.4)		134 (33.0)	10 (2.5)		178 (44.8)	19 (4.8)		134 (33.8)	11 (2.8)	
発熱	67 (16.5)	3 (0.7)		34 (8.4)			80 (20.2)	3 (0.8)		37 (9.3)	2 (0.5)	
末梢性浮腫	58 (14.3)	2 (0.5)		17 (4.2)			102 (25.7)	4 (1.0)		56 (14.1)	2 (0.5)	
無力症	36 (8.9)	6 (1.5)		18 (4.4)	1 (0.2)		65 (16.4)	11 (2.8)		33 (8.3)	7 (1.8)	
悪寒	29 (7.1)			20 (4.9)			23 (5.8)			11 (2.8)		
疼痛	23 (5.7)	7 (1.7)		5 (1.2)	2 (0.5)		19 (4.8)	2 (0.5)		3 (0.8)		
粘膜の炎症	15 (3.7)			11 (2.7)			82 (20.7)	14 (3.5)		75 (18.9)	12 (3.0)	
胃腸障害	263 (64.8)	27 (6.7)		130 (32.0)	10 (2.5)		291 (73.3)	44 (11.1)	1 (0.3)	232 (58.4)	28 (7.1)	1 (0.3)
悪心	115 (28.3)	2 (0.5)		57 (14.0)	1 (0.2)		114 (28.7)	5 (1.3)		66 (16.6)	3 (0.8)	
下痢	96 (23.6)	5 (1.2)		50 (12.3)	5 (1.2)		124 (31.2)	6 (1.5)		84 (21.2)	5 (1.3)	
便秘	92 (22.7)	2 (0.5)		24 (5.9)	1 (0.2)		73 (18.4)	2 (0.5)		21 (5.3)		
嘔吐	66 (16.3)	2 (0.5)		24 (5.9)			63 (15.9)	2 (0.5)		36 (9.1)	1 (0.3)	
腹痛	36 (8.9)	4 (1.0)		8 (2.0)			32 (8.1)	1 (0.3)		11 (2.8)		
口内乾燥	26 (6.4)			16 (3.9)			18 (4.5)			14 (3.5)		
上腹部痛	25 (6.2)	2 (0.5)		8 (2.0)			15 (3.8)	1 (0.3)		4 (1.0)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 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	20 (4.9)			8 (2.0)			126 (31.7)	18 (4.5)		117 (29.5)	17 (4.3)	
筋骨格系および結合組織障害	240 (59.1)	38 (9.4)		74 (18.2)	7 (1.7)		186 (46.9)	20 (5.0)		39 (9.8)		
背部痛	87 (21.4)	14 (3.4)		7 (1.7)	1 (0.2)		62 (15.6)	11 (2.8)		4 (1.0)		
関節痛	80 (19.7)	4 (1.0)		27 (6.7)	1 (0.2)		57 (14.4)	2 (0.5)		14 (3.5)		
四肢痛	49 (12.1)	5 (1.2)		8 (2.0)			35 (8.8)			8 (2.0)		
筋骨格痛	41 (10.1)	4 (1.0)		6 (1.5)	1 (0.2)		21 (5.3)	1 (0.3)		2 (0.5)		
筋肉痛	39 (9.6)			23 (5.7)			14 (3.5)			5 (1.3)		
筋骨格系胸痛	25 (6.2)						18 (4.5)			3 (0.8)		
側腹部痛	21 (5.2)			2 (0.5)			15 (3.8)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	232 (57.1)	34 (8.4)		87 (21.4)	10 (2.5)		260 (65.5)	48 (12.1)		169 (42.6)	18 (4.5)	
咳嗽	129 (31.8)			36 (8.9)			141 (35.5)	2 (0.5)		77 (19.4)		
呼吸困難	94 (23.2)	11 (2.7)		30 (7.4)	3 (0.7)		106 (26.7)	8 (2.0)		51 (12.8)	2 (0.5)	
発声障害	25 (6.2)			7 (1.7)			18 (4.5)	1 (0.3)		3 (0.8)		
喀血	23 (5.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		13 (3.3)	1 (0.3)		3 (0.8)		
鼻閉	23 (5.7)			4 (1.0)			12 (3.0)			2 (0.5)		
胸水	20 (4.9)	11 (2.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		26 (6.5)	14 (3.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
労作性呼吸困難	19 (4.7)	1 (0.2)		7 (1.7)	1 (0.2)		22 (5.5)			14 (3.5)		
肺臓炎	19 (4.7)	6 (1.5)		16 (3.9)	6 (1.5)		61 (15.4)	12 (3.0)		58 (14.6)	11 (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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	12 (3.0)			1 (0.2)			24 (6.0)			10 (2.5)		
鼻出血	10 (2.5)			3 (0.7)			56 (14.1)			41 (10.3)		
皮膚および皮下組織障害	194 (47.8)	8 (2.0)		133 (32.8)	4 (1.0)		219 (55.2)	7 (1.8)		180 (45.3)	5 (1.3)	
そう痒症	75 (18.5)			57 (14.0)			50 (12.6)			39 (9.8)		
発疹	64 (15.8)	3 (0.7)		41 (10.1)	2 (0.5)		92 (23.2)	3 (0.8)		79 (19.9)	3 (0.8)	
皮膚乾燥	41 (10.1)	1 (0.2)		26 (6.4)			44 (11.1)			33 (8.3)		
斑状丘疹状皮疹	19 (4.7)	2 (0.5)		16 (3.9)	1 (0.2)		20 (5.0)			19 (4.8)		
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)			12 (3.0)			21 (5.3)			20 (5.0)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (2.5)			4 (1.0)			25 (6.3)			22 (5.5)		
臨床検査	182 (44.8)	49 (12.1)		100 (24.6)	18 (4.4)		171 (43.1)	17 (4.3)		110 (27.7)	9 (2.3)	
血中クレアチニン増加	56 (13.8)	4 (1.0)		27 (6.7)	1 (0.2)		50 (12.6)	1 (0.3)		33 (8.3)		
体重減少	45 (11.1)	2 (0.5)		19 (4.7)	1 (0.2)		58 (14.6)	3 (0.8)		29 (7.3)	1 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (7.6)	11 (2.7)		19 (4.7)	6 (1.5)		25 (6.3)	3 (0.8)		17 (4.3)	2 (0.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	27 (6.7)	1 (0.2)		17 (4.2)	1 (0.2)		14 (3.5)	1 (0.3)		5 (1.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (6.4)	12 (3.0)		16 (3.9)	7 (1.7)		23 (5.8)	1 (0.3)		14 (3.5)	1 (0.3)	
血中コレステロール増加	7 (1.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		31 (7.8)	1 (0.3)		24 (6.0)	1 (0.3)	
代謝および栄養障害	172 (42.4)	48 (11.8)		72 (17.7)	10 (2.5)		239 (60.2)	72 (18.1)		181 (45.6)	42 (10.6)	
食欲減退	93 (22.9)	5 (1.2)		48 (11.8)	2 (0.5)		121 (30.5)	6 (1.5)		82 (20.7)	4 (1.0)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
高血糖	34 (8.4)	14 (3.4)		9 (2.2)	5 (1.2)		62 (15.6)	25 (6.3)		46 (11.6)	15 (3.8)	
高カルシウム血症	29 (7.1)	12 (3.0)		2 (0.5)			12 (3.0)	2 (0.5)		2 (0.5)		
高カリウム血症	24 (5.9)	4 (1.0)		2 (0.5)			15 (3.8)	3 (0.8)		4 (1.0)	1 (0.3)	
低ナトリウム血症	22 (5.4)	10 (2.5)		5 (1.2)	2 (0.5)		18 (4.5)	12 (3.0)		2 (0.5)	1 (0.3)	
高トリグリセリド血症	21 (5.2)	3 (0.7)		5 (1.2)			75 (18.9)	24 (6.0)		64 (16.1)	20 (5.0)	
高コレステロール血症	2 (0.5)			2 (0.5)			37 (9.3)			29 (7.3)		
感染症および寄生虫症	167 (41.1)	37 (9.1)	1 (0.2)	28 (6.9)	3 (0.7)		187 (47.1)	40 (10.1)	1 (0.3)	69 (17.4)	9 (2.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	37 (9.1)			3 (0.7)			18 (4.5)			1 (0.3)		
上気道感染	30 (7.4)			3 (0.7)			22 (5.5)			7 (1.8)		
尿路感染	21 (5.2)	4 (1.0)					21 (5.3)	5 (1.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
肺炎	15 (3.7)	8 (2.0)	1 (0.2)	3 (0.7)			28 (7.1)	15 (3.8)	1 (0.3)	11 (2.8)	5 (1.3)	1 (0.3)
神経系障害	147 (36.2)	20 (4.9)	1 (0.2)	55 (13.5)			140 (35.3)	6 (1.5)	2 (0.5)	86 (21.7)	1 (0.3)	
頭痛	57 (14.0)	1 (0.2)		24 (5.9)			55 (13.9)	1 (0.3)		19 (4.8)	1 (0.3)	
浮動性めまい	35 (8.6)			11 (2.7)			31 (7.8)			9 (2.3)		
味覚異常	14 (3.4)			11 (2.7)			53 (13.4)			51 (12.8)		
血液およびリンパ系障害	90 (22.2)	24 (5.9)		39 (9.6)	7 (1.7)		154 (38.8)	58 (14.6)		108 (27.2)	35 (8.8)	
貧血	78 (19.2)	24 (5.9)		32 (7.9)	7 (1.7)		139 (35.0)	52 (13.1)		94 (23.7)	31 (7.8)	
血管障害	79 (19.5)	13 (3.2)		18 (4.4)	3 (0.7)		57 (14.4)	14 (3.5)		11 (2.8)	4 (1.0)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-5　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血圧	35 (8.6)	9 (2.2)		6 (1.5)	3 (0.7)		28 (7.1)	12 (3.0)		9 (2.3)	4 (1.0)	
低血圧	22 (5.4)	1 (0.2)		7 (1.7)			6 (1.5)	1 (0.3)				
精神障害	78 (19.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	8 (2.0)			68 (17.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	11 (2.8)		
不眠症	28 (6.9)			4 (1.0)			26 (6.5)			5 (1.3)		
不安	27 (6.7)			2 (0.5)			20 (5.0)			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）	63 (15.5)	35 (8.6)	8 (2.0)				40 (10.1)	13 (3.3)	20 (5.0)			
悪性新生物進行	22 (5.4)	12 (3.0)	8 (2.0)				24 (6.0)	4 (1.0)	20 (5.0)			
内分泌障害	40 (9.9)	4 (1.0)		33 (8.1)	3 (0.7)		9 (2.3)	1 (0.3)		4 (1.0)		
甲状腺機能低下症	28 (6.9)	1 (0.2)		24 (5.9)	1 (0.2)		6 (1.5)			2 (0.5)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S 6.3 及び Table S 6.5 を改変］

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
全体	36 (97.3)	21 (56.8)	1 (2.7)	29 (78.4)	7 (18.9)	0 (0.0)	26 (100.0)	18 (69.2)	0 (0.0)	26 (100.0)	14 (53.8)	0 (0.0)
臨床検査	25 (67.6)	12 (32.4)		14 (37.8)	4 (10.8)		25 (96.2)	2 (7.7)		20 (76.9)	2 (7.7)	
リンパ球数減少	7 (18.9)	3 (8.1)		3 (8.1)	1 (2.7)		3 (11.5)	1 (3.8)		2 (7.7)	1 (3.8)	
血中クレアチニン増加	5 (13.5)			1 (2.7)			4 (15.4)			4 (15.4)		
血小板数減少	5 (13.5)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)		14 (53.8)	1 (3.8)		13 (50.0)	1 (3.8)	
体重減少	5 (13.5)			3 (8.1)			4 (15.4)			1 (3.8)		
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (10.8)	1 (2.7)		4 (10.8)	1 (2.7)		3 (11.5)			2 (7.7)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.1)	1 (2.7)		2 (5.4)	1 (2.7)		4 (15.4)			1 (3.8)		
白血球数減少	3 (8.1)			3 (8.1)			4 (15.4)	1 (3.8)		4 (15.4)	1 (3.8)	
アミラーゼ増加	2 (5.4)	2 (5.4)										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)			2 (5.4)			6 (23.1)			3 (11.5)		
血圧上昇	2 (5.4)			1 (2.7)			1 (3.8)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)	1 (2.7)		2 (5.4)	1 (2.7)		1 (3.8)			1 (3.8)		
リパーゼ増加	2 (5.4)	2 (5.4)					1 (3.8)			1 (3.8)		
好中球数減少	2 (5.4)			2 (5.4)			2 (7.7)	1 (3.8)		2 (7.7)	1 (3.8)	
体重増加	2 (5.4)	1 (2.7)		1 (2.7)								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	1 (2.7)					2 (7.7)			2 (7.7)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中コレステロール増加							7 (26.9)			6 (23.1)		
感染症および寄生虫症	22 (59.5)	1 (2.7)		3 (8.1)			20 (76.9)	2 (7.7)		9 (34.6)	2 (7.7)	
鼻咽頭炎	12 (32.4)						8 (30.8)			1 (3.8)		
上気道感染	3 (8.1)			1 (2.7)			2 (7.7)					
尿路感染	3 (8.1)											
帯状疱疹	2 (5.4)						1 (3.8)			1 (3.8)		
歯周炎	2 (5.4)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
肺炎	2 (5.4)	1 (2.7)		1 (2.7)			1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
足部白癬	2 (5.4)											
毛包炎	1 (2.7)						2 (7.7)			1 (3.8)		
副鼻腔炎	1 (2.7)						2 (7.7)			1 (3.8)		
歯肉炎							2 (7.7)			2 (7.7)		
口腔カンジダ症							2 (7.7)			1 (3.8)		
胃腸障害	21 (56.8)	1 (2.7)		10 (27.0)	1 (2.7)		22 (84.6)	2 (7.7)		22 (84.6)	2 (7.7)	
下痢	8 (21.6)	1 (2.7)		5 (13.5)	1 (2.7)		6 (23.1)			2 (7.7)		
悪心	7 (18.9)			3 (8.1)			8 (30.8)			3 (11.5)		
嘔吐	6 (16.2)			2 (5.4)			1 (3.8)			1 (3.8)		
口内炎	5 (13.5)			1 (2.7)			20 (76.9)	2 (7.7)		20 (76.9)	2 (7.7)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
齲歯	3 (8.1)						1 (3.8)					
腹部膨満	2 (5.4)			1 (2.7)								
便秘	2 (5.4)						5 (19.2)			5 (19.2)		
腹痛							2 (7.7)			1 (3.8)		
胃炎							3 (11.5)			1 (3.8)		
代謝および栄養障害	20 (54.1)	4 (10.8)		9 (24.3)	1 (2.7)		19 (73.1)	9 (34.6)		18 (69.2)	6 (23.1)	
食欲減退	7 (18.9)	2 (5.4)		3 (8.1)	1 (2.7)		5 (19.2)			4 (15.4)		
高尿酸血症	6 (16.2)	1 (2.7)		2 (5.4)			1 (3.8)					
高血糖	5 (13.5)			1 (2.7)			7 (26.9)	3 (11.5)		7 (26.9)	2 (7.7)	
高カリウム血症	3 (8.1)						2 (7.7)	1 (3.8)		1 (3.8)		
高トリグリセリド血症	3 (8.1)	1 (2.7)		2 (5.4)			9 (34.6)	3 (11.5)		8 (30.8)	3 (11.5)	
低アルブミン血症	3 (8.1)						2 (7.7)	1 (3.8)		1 (3.8)		
脂質異常症	2 (5.4)			2 (5.4)			1 (3.8)			1 (3.8)		
低リン酸血症	2 (5.4)						1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
皮膚および皮下組織障害	19 (51.4)			8 (21.6)			21 (80.8)	1 (3.8)		20 (76.9)	1 (3.8)	
発疹	10 (27.0)			3 (8.1)			7 (26.9)			6 (23.1)		
そう痒症	6 (16.2)			2 (5.4)			7 (26.9)			6 (23.1)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (10.8)						6 (23.1)			5 (19.2)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
水疱性皮膚炎	2 (5.4)			1 (2.7)								
皮膚乾燥	2 (5.4)						6 (23.1)			4 (15.4)		
爪破損	1 (2.7)						4 (15.4)			4 (15.4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (45.9)			12 (32.4)			18 (69.2)	1 (3.8)		14 (53.8)	1 (3.8)	
倦怠感	8 (21.6)			2 (5.4)			4 (15.4)			3 (11.5)		
発熱	8 (21.6)			5 (13.5)			9 (34.6)			6 (23.1)		
疲労	7 (18.9)			6 (16.2)			6 (23.1)	1 (3.8)		5 (19.2)	1 (3.8)	
末梢性浮腫	2 (5.4)			1 (2.7)			9 (34.6)			3 (11.5)		
筋骨格系および結合組織障害	14 (37.8)			2 (5.4)			8 (30.8)			1 (3.8)		
筋肉痛	6 (16.2)			1 (2.7)			1 (3.8)					
背部痛	3 (8.1)						5 (19.2)			1 (3.8)		
関節痛	2 (5.4)			1 (2.7)								
関節周囲炎	2 (5.4)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (35.1)			5 (13.5)			18 (69.2)	2 (7.7)		15 (57.7)	2 (7.7)	
咳嗽	6 (16.2)						2 (7.7)			2 (7.7)		
発声障害	3 (8.1)						4 (15.4)					
呼吸困難	3 (8.1)			1 (2.7)			3 (11.5)			2 (7.7)		
無気肺	2 (5.4)			1 (2.7)			1 (3.8)					

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
間質性肺疾患	2 (5.4)			2 (5.4)			7 (26.9)	2 (7.7)		7 (26.9)	2 (7.7)	
湿性咳嗽	1 (2.7)			1 (2.7)			3 (11.5)			3 (11.5)		
鼻出血							4 (15.4)			4 (15.4)		
肺臓炎							5 (19.2)			5 (19.2)		
傷害、中毒および処置合併症	10 (27.0)			2 (5.4)			2 (7.7)					
転倒	3 (8.1)						1 (3.8)					
注入に伴う反応	2 (5.4)			2 (5.4)								
神経系障害	10 (27.0)			5 (13.5)			10 (38.5)			7 (26.9)		
浮動性めまい	4 (10.8)			2 (5.4)								
頭痛	3 (8.1)			1 (2.7)			6 (23.1)			3 (11.5)		
味覚異常	2 (5.4)			1 (2.7)			4 (15.4)			4 (15.4)		
頭蓋内出血	2 (5.4)			1 (2.7)								
感覚鈍麻	2 (5.4)						1 (3.8)					
血液およびリンパ系障害	9 (24.3)	3 (8.1)		6 (16.2)	2 (5.4)		14 (53.8)	2 (7.7)		12 (46.2)	1 (3.8)	
貧血	8 (21.6)	3 (8.1)		6 (16.2)	2 (5.4)		14 (53.8)	2 (7.7)		12 (46.2)	1 (3.8)	
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）	7 (18.9)	6 (16.2)					4 (15.4)	3 (11.5)				
癌疼痛	3 (8.1)	3 (8.1)					1 (3.8)					
中枢神経系転移	2 (5.4)	2 (5.4)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血管障害	7 (18.9)	1 (2.7)		2 (5.4)			8 (30.8)	3 (11.5)		3 (11.5)		
高血圧	5 (13.5)	1 (2.7)		2 (5.4)			7 (26.9)	3 (11.5)		3 (11.5)		
腎および尿路障害	5 (13.5)	1 (2.7)					9 (34.6)	4 (15.4)		8 (30.8)	3 (11.5)	
蛋白尿	2 (5.4)	1 (2.7)					7 (26.9)	3 (11.5)		5 (19.2)	2 (7.7)	
腎機能障害	2 (5.4)						2 (7.7)	1 (3.8)		2 (7.7)	1 (3.8)	
耳および迷路障害	3 (8.1)			2 (5.4)								
耳鳴	2 (5.4)			1 (2.7)								
肝胆道系障害	3 (8.1)			1 (2.7)			4 (15.4)	1 (3.8)		3 (11.5)		
肝機能異常	2 (5.4)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
肝障害							2 (7.7)			2 (7.7)		
精神障害	3 (8.1)			1 (2.7)			5 (19.2)			1 (3.8)		
譫妄	2 (5.4)											
不眠症	2 (5.4)			1 (2.7)			5 (19.2)			1 (3.8)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.6.3-J 及び Table S.6.5-J を改変］

2.7.4.2.1.2　　死亡

1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験における死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-7 に，死亡例の一覧を表 2.7.4.7-7 に示した．RCC 患者で最終投与後 100 日までに認められた死亡例は，17.6%（6/34 名）であった．死因はすべて悪性疾患であり，因果関係の否定できない死亡は認められなかった．

悪性疾患で死亡に至った被験者 6 名の死因について，Grade 5 の有害事象として悪性新生物進行が 3 名に報告された．その他の 3 名に Grade 5 の有害事象は報告されなかった．

表 2.7.4.2-7　死亡理由の内訳（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects

	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.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table 8.2.1］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-8 に，死亡例の一覧を表 2.7.4.7-8 に示した．また，最終投与後 100 日までに発現した死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した．死亡に至った有害事象及び副作用は，Grade 5 又は転帰が死亡の有害事象及び副作用とした．

本治験のカットオフ日までに認められた死亡例は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で 67.8%（40/59 名），64.8%（35/54 名）及び 68.5%（37/54 名）であり，治験薬との因果関係の否定できない死亡は認められなかった．死亡した被験者の割合は各用量群で同程度であった．各用量群の死因について，0.3 mg/kg 群は病勢進行が 62.7%（37 名），不明が 3.4%（2 名）及びその他が 1.7%（1 名：肺炎／低酸素症），2 mg/kg 群は病勢進行が 59.3%（32 名）及び不明が 5.6%（3 名），10 mg/kg 群は病勢進行が 63.0%（34 名），不明が 3.7%（2 名）及びその他が 1.9%（1 名：敗血症を伴う可能性のある多臓器不全）であった．

本試験における死亡例と死亡に至った有害事象との関連について以下に記載した．0.3 mg/kg 群で死亡した 40 名（病勢進行 37 名，不明 2 名，肺炎／低酸素症 1 名）について，病勢進行の 37 名中 7 名の死因は死亡に至った有害事象のうち，悪性新生物進行の 3 名，腎細胞癌の 2 名並びに疾患進行及び全身健康状態低下の各 1 名に該当し，肺炎／低酸素症で死亡した 1 名は最終投与後 100 日より後に死亡したため有害事象の集計には含まれていない．2 mg/kg 群で死亡した 35 名（病勢進行 32 名，不明 3 名）について，病勢進行の 32 名中 5 名の死因は死亡に至った有害事象のうち，悪性新生物進行の 3 名並びに悪性新生物及び腎細胞癌の各 1 名に該当し，不明の 1 名の死因は有害事象［医師記載：原因不明の死亡］に該当する．10 mg/kg 群で死亡した 37 名（病勢進行 34 名，不明 2 名，敗血症を伴う可能性のある多臓器不全 1 名）について，病勢進行 32 名中 3 名の死因は死亡に至った有害事象のうち，悪性新生物進行の 2 名及び呼吸困難の 1 名に該当し，敗血症を伴う可能性のある多臓器不全で死亡した 1 名は多臓器不全に該当する．なお，各群の上記以外の症例については，死亡に至った有害事象は報告されなかった．

表 2.7.4.2-8　死亡理由の内訳（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

All Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	40 (67.8)	35 (64.8)	37 (68.5)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)			
DISEASE PROGRESSION	37 (62.7)	32 (59.3)	34 (63.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	2 (3.4)	3 (5.6)	2 (3.7)
OTHER	1 (1.7)	0	1 (1.9)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table8.2-1］

表 2.7.4.2-9　死亡に至った有害事象及び副作用の発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg				NIVOLUMAB 2 mg/kg				NIVOLUMAB 10 mg/kg			
因果関係	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
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	59		59		54		54		54		54	
全体	7	(11.9)	0	(0.0)	6	(11.1)	0	(0.0)	4	(7.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.4)			1	(1.9)			1	(1.9)		
多臓器不全									1	(1.9)		
全身健康状態低下	1	(1.7)										
有害事象					1	(1.9)						
疾患進行	1	(1.7)										
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）	5	(8.5)			5	(9.3)			2	(3.7)		
悪性新生物					1	(1.9)						
悪性新生物進行	3	(5.1)			3	(5.6)			2	(3.7)		
腎細胞癌	2	(3.4)			1	(1.9)						
呼吸器、胸郭および縦隔障害									1	(1.9)		
呼吸困難									1	(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．

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における全体の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-10 に，日本人の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-11 に，死亡例の一覧を表 2.7.4.7-9 に示した．最終投与後 30 日までに死亡した被験者の死因及び死亡に至った有害事象の全体の一覧を表 2.7.4.7-10 に，日本人の一覧を表 2.7.4.7-11 に示した．死亡に至った有害事象は，Grade 5 又は転帰が死亡の有害事象とした．

a)　全体

本薬群で最終投与後 30 日までに認められた死亡例は 4.7%（19/406 名）であり，最終投与後 100 日までに認められた死亡例は 13.8%（56/406 名）であった．本薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった．本薬群で最終投与後 30 日までに認められた死亡例の死因は，病勢進行が 3.7%（15/406 名）及びその他が 1.0%（4/406 名：死因詳細は虚血性心不全，心筋梗塞，肺炎及び自殺が各 1 名）であった．

本薬群における死亡例と死亡に至った有害事象との関連について以下に記載した．本薬群で最終投与後 30 日までに死亡した 19 名（病勢進行 15 名，虚血性心不全，心筋梗塞，肺炎及び自殺が各 1 名）について，病勢進行の全 15 名の死因は死亡に至った有害事象のうち，悪性新生物進行の 12 名並びに悪性新生物，多臓器不全及び脳出血の各 1 名として報告され，その他の 4 名（虚血性心不全，心筋梗塞，肺炎，自殺）の死因は死亡に至った有害事象のうち，それぞれ心不全，心筋梗塞，肺炎及び自殺既遂として報告された．なお，死亡に至った有害事象が複数件報告された被験者は認められなかった．

エベロリムス群で最終投与後 30 日までに認められた死亡例は 8.6%（34/397 名）であり，最終投与後 100 日までに認められた死亡例は 20.2%（80/397 名）であった．エベロリムスとの因果関係が否定できない死亡は 2 名に認められた．エベロリムス群で最終投与後 30 日までに認められた死亡例の死因は，病勢進行が 6.8%（27/397 名），副作用が 0.5%（2/397 名：腸管虚血及び肺炎が各 1 名）及びその他が 1.3%（5 名：自殺，卒中発作，脳卒中，下気道感染／肺炎及び感染が各 1 名）であった．

エベロリムス群における死亡例と死亡に至った有害事象との関連について以下に記載した．エベロリムス群で最終投与後 30 日までに死亡した 34 名［病勢進行 27 名，治験薬の副作用 2 名（死因詳細は腸管虚血及び肺炎が各 1 名），その他 5 名（死因詳細は自殺，卒中発作，脳卒中，下気道感染／肺炎及び感染が各 1 名）］のうち，病勢進行 27 名の死因は死亡に至った有害事象のうち，悪性新生物進行の 21 名並びに急性腎不全，腸閉塞，全身健康状態低下，痙攣発作，心肺停止及び腹腔内出血の各 1 名として報告された．その他の 5 名（自殺，卒中発作，脳卒中，下気道感染／肺炎，感染）はそれぞれ自殺既遂，脳血管発作，脳血管発作，肺炎及び鼻径部感染として報告された．エベロリムスとの因果関係が否定されなかった

有害事象は，腸管虚血及び肺炎の各 1 名であった．なお，死亡に至った有害事象が複数件報告された被験者は認められなかった．

b） 日本人

本薬群で最終投与後 30 日までに認められた死亡例は 2.7%（1/37 名）であり，最終投与後 100 日までに認められた死亡例は本被験者のみであった．本被験者の死因はその他の理由（心不全）であり，死亡に至った有害事象として心不全が報告された．

エベロリムス群で最終投与後 30 日までに死亡例は認められず，最終投与後 100 日までに認められた死亡例は 3.8%（1/26 名）であった．本被験者の死因は病勢進行であり，死亡に至った有害事象は報告されなかった．

表 2.7.4.2-10　死亡理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

	Nivolumab N = 406	Everolimus N = 397
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	181 (44.6)	213 (53.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	162 (39.9)	192 (48.4)
STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.5)
UNKNOWN	5 (1.2)	9 (2.3)
OTHER	14 (3.4)	10 (2.5)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	19 (4.7)	34 (8.6)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	15 (3.7)	27 (6.8)
STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.5)
UNKNOWN	0	0
OTHER	4 (1.0)	5 (1.3)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	56 (13.8)	80 (20.2)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	49 (12.1)	71 (17.9)
STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.5)
UNKNOWN	0	1 (0.3)
OTHER	7 (1.7)	6 (1.5)

Source: Table S.6.62

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table 8.2-1］

表 2.7.4.2-11　死亡理由の内訳（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

All Treated Subjects

	Nivolumab N = 37	Everolimus N = 26
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	11 (29.7)	5 (19.2)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	9 (24.3)	5 (19.2)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	2 (5.4)	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (2.7)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	1 (2.7)	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (2.7)	1 (3.8)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	1 (3.8)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	1 (2.7)	0

Program Source: [redacted] [redacted]20[redacted]:05:51:37

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.62-J］

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

1）　海外第 I 相試験（CA209003）

本試験の RCC 患者で認められた重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-12 に示した．RCC 患者（34 名）で重篤な有害事象を発現した被験者は 52.9%（18/34 名）であった．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，呼吸困難及び悪性新生物進行が各 11.8%（4/34 名），痙攣 8.8%（3/34 名）並びに胸水及び急性腎不全が各 5.9%（2/34 名）であった．重篤な副作用を発現した被験者は，全 RCC 患者で 14.7%（5/34 名）であった．2 名以上に認められた重篤な副作用はなかった．

Grade 3-4 の重篤な副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，急性呼吸不全，高炭酸ガス血症，低酸素症，そう痒症及び斑状皮疹が各 2.9%（1/34 名）であった．Grade 5 の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度　（海外第 I 相試験：CA209003, RCC 患者）

解析対象集団：RCC患者

Grade	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(%)
対象者数	34		34		34	
全体	18	(52.9)	15	(44.1)	3	(8.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(23.5)	8	(23.5)	0	
呼吸困難	4	(11.8)	3	(8.8)	0	
胸水	2	(5.9)	2	(5.9)	0	
急性呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
喀血	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
高炭酸ガス血症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
低酸素症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
肺塞栓症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(17.6)	3	(8.8)	3	(8.8)
悪性新生物進行	4	(11.8)	1	(2.9)	3	(8.8)
悪性胸水	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
腹膜転移	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
胃腸障害	4	(11.8)	1	(2.9)	0	
大腸炎	1	(2.9)	0		0	
便秘	1	(2.9)	0		0	
消化管穿孔	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
小腸閉塞	1	(2.9)	0		0	
嘔吐	1	(2.9)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	4	(11.8)	4	(11.8)	0	
背部痛	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
側腹部痛	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
筋力低下	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
筋骨格痛	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
神経系障害	4	(11.8)	3	(8.8)	0	
痙攣	3	(8.8)	2	(5.9)	0	
不全片麻痺	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
末梢性ニューロパチー	1	(2.9)	0		0	
腎および尿路障害	2	(5.9)	2	(5.9)	0	
急性腎不全	2	(5.9)	2	(5.9)	0	
心臓障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
心タンポナーデ	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
心嚢液貯留	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
肝胆道系障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
胆汁うっ滞性黄疸	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
感染症および寄生虫症	1	(2.9)	0		0	
歯膿瘍	1	(2.9)	0		0	
臨床検査	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.9)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(2.9)	0		0	
食欲減退	1	(2.9)	0		0	
精神障害	1	(2.9)	0		0	
錯乱状態	1	(2.9)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
そう痒症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
斑状皮疹	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
血管障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
深部静脈血栓症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S 6.2A］

表 2.7.4.2-13　重篤な副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

解析対象集団：RCC患者

Grade	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(%)
対象者数	34		34		34
全体	5	(14.7)	3	(8.8)	0
胃腸障害	1	(2.9)	0		0
大腸炎	1	(2.9)	0		0
臨床検査	1	(2.9)	1	(2.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	1	(2.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.9)	0		0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.9)	0		0
神経系障害	1	(2.9)	0		0
末梢性ニューロパチー	1	(2.9)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0
急性呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0
高炭酸ガス血症	1	(2.9)	1	(2.9)	0
低酸素症	1	(2.9)	1	(2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	1	(2.9)	0
そう痒症	1	(2.9)	1	(2.9)	0
斑状皮疹	1	(2.9)	1	(2.9)	0

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S 6.2D］

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-13 に示した．重篤な有害事象を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 47.5%（28/59 名），64.8%（35/54 名）及び 40.7%（22/54 名）に認められた．各用量群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，0.3 mg/kg 群では悪性新生物進行，高カルシウム血症及び貧血が各 5.1%（3/59 名）並びに肺塞栓症，腎細胞癌，脊髄圧迫，痙攣，悪心，便秘，疼痛及び急性腎不全が各 3.4%（2/59 名），2 mg/kg 群では脊髄圧迫が 7.4%（4/54 名），悪性新生物進行が 5.6%（3/54 名）並びに喀血，胸水，錯感覚，膵炎，末梢性浮腫，肺炎，脱水，高血糖，貧血，急性腎不全及び低血圧が各 3.7%（2/54 名），10 mg/kg 群では肺塞栓症及び呼吸困難が各 5.6%（3/54 名）並びに悪性新生物進行，中枢神経系転移，腹痛及び肺炎が各 3.7%（2/54 名）であった．重篤な副作用を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5.1%（3/59 名），11.1%（6/54 名）及び 10 mg/kg 群 5.6%（3/54 名）に認められた．各用量群で 2 名以上に認められた重篤な副作用はなかった．

Grade 3-4 の重篤な副作用は 2 mg/kg 群で 9.3%（5/59 名）及び 10 mg/kg 群で 3.7%（2/54 名）に認められたが，0.3 mg/kg 群では認められなかった．Grade 5 以上の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	59		59		59		59		59		59	
全体	28	(47.5)	17	(28.8)	6	(10.2)	3	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(13.6)	5	(8.5)			1	(1.7)				
肺塞栓症	2	(3.4)	2	(3.4)								
呼吸困難	1	(1.7)	1	(1.7)								
喀血												
胸水	1	(1.7)	1	(1.7)								
誤嚥												
慢性閉塞性肺疾患												
器質化肺炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
胸膜炎												
誤嚥性肺炎												
肺臓炎												
気胸	1	(1.7)										

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
肺出血												
気道出血	1	(1.7)										
喘鳴	1	(1.7)	1	(1.7)								
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）	8	(13.6)	3	(5.1)	4	(6.8)						
悪性新生物進行	3	(5.1)	1	(1.7)	2	(3.4)						
中枢神経系転移	1	(1.7)	1	(1.7)								
腎細胞癌	2	(3.4)			2	(3.4)						
腺癌	1	(1.7)	1	(1.7)								
結腸腺癌	1	(1.7)	1	(1.7)								
基底細胞癌												
脳新生物												
慢性骨髄性白血病												
悪性新生物												
遠隔転移を伴う腎癌												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
扁平上皮癌	1	(1.7)										
腫瘍疼痛												
神経系障害	8	(13.6)	5	(8.5)								
脊髄圧迫	2	(3.4)	2	(3.4)								
痙攣	2	(3.4)	1	(1.7)								
頭蓋内出血	1	(1.7)										
錯感覚												
運動失調												
中枢神経系病変	1	(1.7)	1	(1.7)								
脳血管発作	1	(1.7)										
意識レベルの低下												
構語障害												
脳症												
頭痛	1	(1.7)	1	(1.7)								

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 3）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
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（%）
同名性半盲												
末梢性ニューロパチー	1	(1.7)										
部分発作												
末梢性運動ニューロパチー												
声帯麻痺	1	(1.7)	1	(1.7)								
胃腸障害	3	(5.1)	3	(5.1)								
悪心	2	(3.4)	2	(3.4)								
腹痛												
便秘	2	(3.4)	1	(1.7)								
膵炎												
小腸閉塞												
下腹部痛												
上腹部痛												
大腸炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 4）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
下痢												
腸炎												
胃出血												
消化器痛												
小腸潰瘍												
嘔吐												
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(6.8)	2	(3.4)	2	(3.4)						
末梢性浮腫												
疼痛	2	(3.4)	2	(3.4)								
有害事象												
疾患進行	1	(1.7)			1	(1.7)						
疲労	1	(1.7)	1	(1.7)								
歩行障害												
全身健康状態低下	1	(1.7)			1	(1.7)						

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 5）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
インフルエンザ様疾患												
限局性浮腫												
粘膜の炎症												
多臓器不全												
発熱												
感染症および寄生虫症	5	(8.5)	4	(6.8)								
肺炎	1	(1.7)	1	(1.7)								
敗血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
尿路感染												
腹部感染												
虫垂炎	1	(1.7)	1	(1.7)								
胆道性敗血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
胆道感染												
蜂巣炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 6）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
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（%）
感染性胆嚢炎												
インフルエンザ	1	(1.7)										
クレブシエラ性菌血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
腎盂腎炎												
代謝および栄養障害	4	(6.8)	4	(6.8)								
高カルシウム血症	3	(5.1)	3	(5.1)								
脱水	1	(1.7)	1	(1.7)								
高血糖												
成長障害												
高カリウム血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
低ナトリウム血症												
過小食												
血液およびリンパ系障害	4	(6.8)	3	(5.1)								
貧血	3	(5.1)	2	(3.4)								

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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 7）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
好中球減少症	1	(1.7)	1	(1.7)								
腎および尿路障害	3	(5.1)	2	(3.4)								
急性腎不全	2	(3.4)	1	(1.7)								
腎不全	1	(1.7)	1	(1.7)								
血尿												
尿閉												
尿生殖器出血	1	(1.7)	1	(1.7)								
心臓障害	2	(3.4)	1	(1.7)			1	(1.7)				
急性心筋梗塞												
心房細動												
心不全												
心筋虚血												
心嚢液貯留	1	(1.7)	1	(1.7)								
心膜炎	1	(1.7)					1	(1.7)				

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 8）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
上室性頻脈												
傷害、中毒および処置合併症	3	(5.1)	3	(5.1)								
骨折												
処置後出血												
硬膜下血腫	1	(1.7)	1	(1.7)								
胸椎骨折	1	(1.7)	1	(1.7)								
上肢骨折	1	(1.7)	1	(1.7)								
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
筋力低下	1	(1.7)	1	(1.7)								
背部痛												
側腹部痛												
病的骨折												
肝胆道系障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
胆管炎	1	(1.7)	1	(1.7)								

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 9）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
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（%）
胆嚢炎						
胆嚢閉塞						
高ビリルビン血症						
血管障害	2　(3.4)			2　(3.4)		
低血圧	1　(1.7)			1　(1.7)		
深部静脈血栓症	1　(1.7)			1　(1.7)		
内分泌障害						
副腎機能不全						
甲状腺腫						
甲状腺機能低下症						
臨床検査						
血中アルカリホスファターゼ増加						
肝機能検査異常						
トランスアミナーゼ上昇						

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 10）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
外科および内科処置												
腸切除												
膝関節形成												
精神障害												
錯乱状態												
精神状態変化												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 11）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	54		54		54		54		54		54	
全体	35	(64.8)	28	(51.9)	5	(9.3)	6	(11.1)	5	(9.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(18.5)	8	(14.8)								
肺塞栓症	1	(1.9)	1	(1.9)								
呼吸困難	1	(1.9)	1	(1.9)								
喀血	2	(3.7)	2	(3.7)								
胸水	2	(3.7)	1	(1.9)								
誤嚥	1	(1.9)	1	(1.9)								
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.9)										
器質化肺炎												
胸膜炎												
誤嚥性肺炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
肺臓炎												
気胸												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 12）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
肺出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
気道出血												
喘鳴												
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）	7	(13.0)	3	(5.6)	4	(7.4)						
悪性新生物進行	3	(5.6)	1	(1.9)	2	(3.7)						
中枢神経系転移												
腎細胞癌	1	(1.9)			1	(1.9)						
腺癌												
結腸腺癌												
基底細胞癌												
脳新生物												
慢性骨髄性白血病												
悪性新生物	1	(1.9)			1	(1.9)						
遠隔転移を伴う腎癌	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 13）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
扁平上皮癌												
腫瘍疼痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
神経系障害	9	(16.7)	7	(13.0)								
脊髄圧迫	4	(7.4)	4	(7.4)								
痙攣												
頭蓋内出血												
錯感覚	2	(3.7)	1	(1.9)								
運動失調												
中枢神経系病変												
脳血管発作												
意識レベルの低下												
構語障害	1	(1.9)										
脳症	1	(1.9)	1	(1.9)								
頭痛												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 14）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
同名性半盲												
末梢性ニューロパチー												
部分発作	1	(1.9)	1	(1.9)								
末梢性運動ニューロパチー												
声帯麻痺												
胃腸障害	7	(13.0)	7	(13.0)			1	(1.9)	1	(1.9)		
悪心	1	(1.9)	1	(1.9)								
腹痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
便秘												
膵炎	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
小腸閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
下腹部痛												
上腹部痛												
大腸炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 15）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
下痢												
腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
胃出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
消化器痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
小腸潰瘍	1	(1.9)										
嘔吐												
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(11.1)	2	(3.7)	1	(1.9)	1	(1.9)				
末梢性浮腫	2	(3.7)	2	(3.7)								
疼痛												
有害事象	1	(1.9)			1	(1.9)						
疾患進行												
疲労												
歩行障害	1	(1.9)										
全身健康状態低下												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 16）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
インフルエンザ様疾患	1	(1.9)										
限局性浮腫	1	(1.9)	1	(1.9)								
粘膜の炎症												
多臓器不全												
発熱	1	(1.9)					1	(1.9)				
感染症および寄生虫症	5	(9.3)	5	(9.3)								
肺炎	2	(3.7)	2	(3.7)								
敗血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
尿路感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
腹部感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
虫垂炎												
胆道性敗血症												
胆道感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
蜂巣炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 17）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
感染性胆嚢炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
インフルエンザ												
クレブシエラ性菌血症												
腎盂腎炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
代謝および栄養障害	5	(9.3)	5	(9.3)			1	(1.9)	1	(1.9)		
高カルシウム血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
脱水	2	(3.7)	2	(3.7)								
高血糖	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
成長障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
高カリウム血症												
低ナトリウム血症												
過小食	1	(1.9)	1	(1.9)								
血液およびリンパ系障害	2	(3.7)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
貧血	2	(3.7)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 18）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg								
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
好中球減少症												
腎および尿路障害	4	(7.4)	3	(5.6)								
急性腎不全	2	(3.7)	2	(3.7)								
腎不全	1	(1.9)										
血尿	1	(1.9)	1	(1.9)								
尿閉	1	(1.9)										
尿生殖器出血												
心臓障害	3	(5.6)	3	(5.6)								
急性心筋梗塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
心房細動												
心不全	1	(1.9)	1	(1.9)								
心筋虚血	1	(1.9)	1	(1.9)								
心嚢液貯留												
心膜炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 19）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
上室性頻脈	1	(1.9)	1	(1.9)								
傷害、中毒および処置合併症	2	(3.7)	1	(1.9)								
骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
処置後出血	1	(1.9)										
硬膜下血腫												
胸椎骨折												
上肢骨折												
筋骨格系および結合組織障害	3	(5.6)	3	(5.6)								
筋力低下												
背部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
側腹部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
病的骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
肝胆道系障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
胆管炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 20）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
胆嚢炎												
胆嚢閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
高ビリルビン血症												
血管障害	2	(3.7)	1	(1.9)								
低血圧	2	(3.7)	1	(1.9)								
深部静脈血栓症												
内分泌障害	3	(5.6)	3	(5.6)			2	(3.7)	2	(3.7)		
副腎機能不全	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
甲状腺腫	1	(1.9)	1	(1.9)								
甲状腺機能低下症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
臨床検査	1	(1.9)	1	(1.9)								
血中アルカリホスファターゼ増加												
肝機能検査異常	1	(1.9)	1	(1.9)								
トランスアミナーゼ上昇												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 21）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
外科および内科処置												
腸切除												
膝関節形成												
精神障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
錯乱状態	1	(1.9)	1	(1.9)								
精神状態変化	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 22）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	54		54		54		54		54		54	
全体	22	(40.7)	17	(31.5)	3	(5.6)	3	(5.6)	2	(3.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(14.8)	7	(13.0)			2	(3.7)	1	(1.9)		
肺塞栓症	3	(5.6)	3	(5.6)								
呼吸困難	3	(5.6)	3	(5.6)			1	(1.9)	1	(1.9)		
喀血	1	(1.9)	1	(1.9)								
胸水												
誤嚥												
慢性閉塞性肺疾患												
器質化肺炎												
胸膜炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
誤嚥性肺炎												
肺臓炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
気胸												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 23）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
肺出血												
気道出血												
喘鳴												
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）	7	(13.0)	4	(7.4)	2	(3.7)						
悪性新生物進行	2	(3.7)			2	(3.7)						
中枢神経系転移	2	(3.7)	1	(1.9)								
腎細胞癌												
腺癌												
結腸腺癌												
基底細胞癌	1	(1.9)	1	(1.9)								
脳新生物	1	(1.9)	1	(1.9)								
慢性骨髄性白血病	1	(1.9)	1	(1.9)								
悪性新生物												
遠隔転移を伴う腎癌												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 24）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
扁平上皮癌												
腫瘍疼痛												
神経系障害	5	(9.3)	4	(7.4)			1	(1.9)	1	(1.9)		
脊髄圧迫												
痙攣												
頭蓋内出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
錯感覚												
運動失調	1	(1.9)	1	(1.9)								
中枢神経系病変												
脳血管発作												
意識レベルの低下	1	(1.9)	1	(1.9)								
構語障害												
脳症												
頭痛												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 25）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
同名性半盲	1	(1.9)										
末梢性ニューロパチー												
部分発作												
末梢性運動ニューロパチー	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
声帯麻痺												
胃腸障害	5	(9.3)	4	(7.4)								
悪心	1	(1.9)										
腹痛	2	(3.7)	2	(3.7)								
便秘												
膵炎												
小腸閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
下腹部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
上腹部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
大腸炎	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 26）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
下痢	1	(1.9)										
腸炎												
胃出血												
消化器痛												
小腸潰瘍												
嘔吐	1	(1.9)										
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(5.6)	2	(3.7)	1	(1.9)	2	(3.7)	2	(3.7)		
末梢性浮腫	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
疼痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
有害事象												
疾患進行												
疲労												
歩行障害												
全身健康状態低下												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 27）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
インフルエンザ様疾患												
限局性浮腫												
粘膜の炎症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
多臓器不全	1	(1.9)			1	(1.9)						
発熱												
感染症および寄生虫症	3	(5.6)	3	(5.6)								
肺炎	2	(3.7)	2	(3.7)								
敗血症												
尿路感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
腹部感染												
虫垂炎												
胆道性敗血症												
胆道感染												
蜂巣炎	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 28）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
感染性胆嚢炎												
インフルエンザ												
クレブシエラ性菌血症												
腎盂腎炎												
代謝および栄養障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
高カルシウム血症												
脱水												
高血糖												
成長障害												
高カリウム血症												
低ナトリウム血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
過小食												
血液およびリンパ系障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
貧血	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 29）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
好中球減少症												
腎および尿路障害												
急性腎不全												
腎不全												
血尿												
尿閉												
尿生殖器出血												
心臓障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
急性心筋梗塞												
心房細動	1	(1.9)	1	(1.9)								
心不全												
心筋虚血												
心嚢液貯留												
心膜炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 30）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
上室性頻脈												
傷害、中毒および処置合併症												
骨折												
処置後出血												
硬膜下血腫												
胸椎骨折												
上肢骨折												
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
筋力低下	1	(1.9)	1	(1.9)								
背部痛												
側腹部痛												
病的骨折												
肝胆道系障害	2	(3.7)	2	(3.7)								
胆管炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 31）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
胆嚢炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
胆嚢閉塞												
高ビリルビン血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
血管障害												
低血圧												
深部静脈血栓症												
内分泌障害												
副腎機能不全												
甲状腺腫												
甲状腺機能低下症												
臨床検査	1	(1.9)	1	(1.9)								
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)	1	(1.9)								
肝機能検査異常												
トランスアミナーゼ上昇	1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-14　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 32）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
外科および内科処置	2	(3.7)	2	(3.7)								
腸切除	1	(1.9)	1	(1.9)								
膝関節形成	1	(1.9)	1	(1.9)								
精神障害												
錯乱状態												
精神状態変化												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験，Addendum）Table S 6.3 及び Table S 6.5 を改変］

3)　国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における全体の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に，日本人の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した．また，重篤な有害事象の一覧表（最終投与後 30 日以内）を表 2.7.4.7-14 に示した．

a)　全体

本薬群で重篤な有害事象は 47.8%（194/406 名）に認められた．発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，悪性新生物進行が 5.4%（22/406 名），胸水が 3.4%（14/406 名），肺炎が 2.7%（11/406 名），高カルシウム血症が 2.5%（10/406 名），肺臓炎，脊髄圧迫及び急性腎不全が各 2.0%（8/406 名），背部痛及び貧血が各 1.7%（7/406 名），中枢神経系転移，呼吸困難，下痢及び心筋梗塞が各 1.5%（6/406 名），敗血症，便秘及び腎不全が各 1.2%（5/406 名）並びに癌疼痛，遠隔転移を伴う腎細胞癌，喀血，肺塞栓症，腹痛，疼痛，発熱及び高血糖が各 1.0%（4/406 名）であった．本薬群で重篤な副作用は 11.6%（47/406 名）に認められた．発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肺臓炎が 1.7%（7/406 名）及び下痢が 1.2%（5/406 名）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は 7.9%（32/406 名）に認められた．発現率が 1%以上の Grade 3-4 の重篤な副作用は，肺臓炎が 1.5%（6/406 名）及び下痢が 1.0%（4/406 名）であった．Grade 5 の重篤な副作用は認められなかった．

エベロリムス群で重篤な有害事象は 43.6%（173/397 名）に認められた．発現率が 1%以上の重篤な有害事象は，悪性新生物進行が 6.0%（24/397 名），肺炎が 3.8%（15/397 名），胸水が 3.3%（13/397 名），肺臓炎及び貧血が各 3.0%（12/397 名），肺塞栓症が 1.8%（7/397 名），小腸閉塞，背部痛，発熱，全身健康状態低下，高血糖及び急性腎不全が各 1.3%（5/397 名）並びに呼吸困難が 1.0%（4/397 名）であった．エベロリムス群で重篤な副作用は 13.4%（53/397 名）に認められた．発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肺臓炎が 3.0%（12/397 名）並びに肺炎及び貧血が各 1.3%（5/397 名）であった．Grade 5 の重篤な副作用は 0.5%（2/397 名）に認められ，肺炎及び腸管虚血が各 0.3%（1/397 名）であった．Grade 3-4 の重篤な副作用は 9.3%（37/397 名）に認められ，1%以上に認められた Grade 3-4 の重篤な副作用は，肺臓炎 2.0%（8/397 名），貧血 1.3%（5/397 名）及び肺炎 1.0%（4/397 名）であった．

エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は，高カルシウム血症（本薬群：2.5%，エベロリムス群：0.5%）であった．エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な副作用はなかった．

一方，エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 2%以上低かった重篤な有害事象及び副作用はなかった．

b） 日本人

本薬群で重篤な有害事象は 35.1%（13/37 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，癌疼痛が 8.1%（3/37 名）及び中枢神経系転移が 5.4%（2/37 名）であった．重篤な副作用は 16.2%（6/37 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な副作用はなく，下痢，貧血，食欲減退，頭蓋内出血，器質化肺炎及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）に認められた．Grade 3-4 の重篤な副作用は 8.1%（3/37 名）に認められ，下痢，貧血及び食欲減退が各 2.7%（1/37 名）に認められた．Grade 5 の重篤な副作用は認められなかった．

エベロリムス群で重篤な有害事象は 30.8%（8/26 名）に認められた．2 名以上に認められた重篤な有害事象は，間質性肺疾患が 7.7%（2/26 名）であった．重篤な副作用は 26.9%（7/26 名）に認められ，間質性肺疾患が 7.7%（2/26 名）並びに肺炎，マイコプラズマ性肺炎，敗血症，視床出血，肺臓炎，多形紅斑及び腎機能障害が各 3.8%（1/26 名）に認められた．Grade 3-4 の重篤な副作用は 11.5%（3/26 名）に認められ，間質性肺疾患が 7.7%（2/26 名）並びに肺炎，敗血症及び腎機能障害が各 3.8%（1/26 名）に認められた．Grade 5 の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	194 (47.8)	148 (36.5)	14 (3.4)	47 (11.6)	32 (7.9)	0 (0.0)	173 (43.6)	116 (29.2)	27 (6.8)	53 (13.4)	37 (9.3)	2 (0.5)
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）	50 (12.3)	33 (8.1)	8 (2.0)				34 (8.6)	12 (3.0)	20 (5.0)			
悪性新生物進行	22 (5.4)	12 (3.0)	8 (2.0)				24 (6.0)	4 (1.0)	20 (5.0)			
中枢神経系転移	6 (1.5)	5 (1.2)										
癌疼痛	4 (1.0)	4 (1.0)										
遠隔転移を伴う腎細胞癌	4 (1.0)	4 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.3)				
基底細胞癌	3 (0.7)											
膵転移	2 (0.5)	2 (0.5)										
腫瘍疼痛	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺腺癌	1 (0.2)											
悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)											
副腎転移	1 (0.2)	1 (0.2)										
骨転移	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
肺転移	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
転移部痛	1 (0.2)	1 (0.2)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
扁平上皮癌	1 (0.2)											
十二指腸新生物							1 (0.3)	1 (0.3)				
癌性リンパ管症							1 (0.3)	1 (0.3)				
脊椎転移							1 (0.3)	1 (0.3)				
遠隔転移を伴う新生物							2 (0.5)	1 (0.3)				
食道腺癌							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (9.9)	27 (6.7)		10 (2.5)	8 (2.0)		46 (11.6)	33 (8.3)		18 (4.5)	12 (3.0)	
胸水	14 (3.4)	11 (2.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		13 (3.3)	11 (2.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
肺臓炎	8 (2.0)	6 (1.5)		7 (1.7)	6 (1.5)		12 (3.0)	8 (2.0)		12 (3.0)	8 (2.0)	
呼吸困難	6 (1.5)	5 (1.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (1.0)	1 (0.3)		1 (0.3)		
喀血	4 (1.0)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)	1 (0.3)				
肺塞栓症	4 (1.0)	3 (0.7)					7 (1.8)	5 (1.3)				
低酸素症	2 (0.5)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
気管支閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
咳嗽	1 (0.2)						1 (0.3)					
器質化肺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胸膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気胸	1 (0.2)											
肺出血	1 (0.2)											
急性肺水腫							1 (0.3)	1 (0.3)				
急性呼吸不全							1 (0.3)	1 (0.3)				
慢性閉塞性肺疾患							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
間質性肺疾患							3 (0.8)	2 (0.5)		3 (0.8)	2 (0.5)	
肺障害							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
自然気胸							1 (0.3)	1 (0.3)				
肺梗塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸窮迫							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸不全							2 (0.5)	2 (0.5)				
感染症および寄生虫症	38 (9.4)	32 (7.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.5)		34 (8.6)	28 (7.1)	1 (0.3)	9 (2.3)	6 (1.5)	1 (0.3)
肺炎	11 (2.7)	7 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)			15 (3.8)	14 (3.5)	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)
敗血症	5 (1.2)	5 (1.2)					3 (0.8)	3 (0.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
尿路感染	3 (0.7)	3 (0.7)					3 (0.8)	3 (0.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
気管支炎	2 (0.5)											
蜂巣炎	2 (0.5)	2 (0.5)										
脊髄感染	2 (0.5)	2 (0.5)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)										
細気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
熱性感染症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
感染	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.2)	1 (0.2)										
インフルエンザ	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺感染	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
気道感染	1 (0.2)											
皮膚感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
気管支肺炎							1 (0.3)	1 (0.3)				

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
単径部感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
帯状疱疹							1 (0.3)	1 (0.3)				
下気道感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
細菌性腹膜炎							1 (0.3)					
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
脾感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
上気道感染							1 (0.3)					
胃腸障害	26 (6.4)	20 (4.9)		7 (1.7)	6 (1.5)		22 (5.5)	17 (4.3)	1 (0.3)	6 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.3)
下痢	6 (1.5)	4 (1.0)		5 (1.2)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
便秘	5 (1.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
腹痛	4 (1.0)	2 (0.5)					3 (0.8)					
大腸炎	2 (0.5)	2 (0.5)		2 (0.5)	2 (0.5)							
大腸穿孔	2 (0.5)	2 (0.5)										
悪心	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	1 (0.3)				
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)										
腸炎	1 (0.2)											

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)										
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
メレナ	1 (0.2)	1 (0.2)										
食道閉塞症	1 (0.2)	1 (0.2)										
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					5 (1.3)	5 (1.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
臍ヘルニア	1 (0.2)											
嘔吐	1 (0.2)	1 (0.2)										
上腹部痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腸管虚血							1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)
腸閉塞							2 (0.5)	1 (0.3)				
腹腔内出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
気腹							1 (0.3)	1 (0.3)				
直腸出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
口内炎							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
上部消化管出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
筋骨格系および結合組織障害	26 (6.4)	21 (5.2)		2 (0.5)	2 (0.5)		15 (3.8)	9 (2.3)		1 (0.3)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	7 (1.7)	7 (1.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		5 (1.3)	4 (1.0)				
骨痛	3 (0.7)	2 (0.5)					1 (0.3)	1 (0.3)				
四肢痛	3 (0.7)	3 (0.7)										
病的骨折	3 (0.7)	3 (0.7)					1 (0.3)	1 (0.3)				
関節痛	2 (0.5)	2 (0.5)					1 (0.3)	1 (0.3)				
骨障害	1 (0.2)											
筋力低下	1 (0.2)						3 (0.8)	2 (0.5)				
筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
頚部痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
骨溶解	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
顎骨壊死	1 (0.2)	1 (0.2)										
骨粗鬆症	1 (0.2)											
筋骨格系胸痛							2 (0.5)			1 (0.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.4)	9 (2.2)	1 (0.2)	7 (1.7)	1 (0.2)		19 (4.8)	13 (3.3)		4 (1.0)	2 (0.5)	
疼痛	4 (1.0)	3 (0.7)					2 (0.5)	2 (0.5)				
発熱	4 (1.0)	1 (0.2)		3 (0.7)			5 (1.3)	3 (0.8)		3 (0.8)	2 (0.5)	
疲労	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)					

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身健康状態低下	2 (0.5)	2 (0.5)					5 (1.3)	5 (1.3)				
非心臓性胸痛	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.5)	2 (0.5)				
末梢性浮腫	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)					
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)										
異常高熱	1 (0.2)											
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
多臓器不全	1 (0.2)		1 (0.2)									
ヘルニア							1 (0.3)					
治癒不良							1 (0.3)			1 (0.3)		
活動状態低下							1 (0.3)	1 (0.3)				
代謝および栄養障害	18 (4.4)	16 (3.9)		6 (1.5)	4 (1.0)		13 (3.3)	12 (3.0)		4 (1.0)	3 (0.8)	
高カルシウム血症	10 (2.5)	9 (2.2)		1 (0.2)			2 (0.5)	2 (0.5)				
高血糖	4 (1.0)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		5 (1.3)	5 (1.3)		2 (0.5)	2 (0.5)	
食欲減退	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
低ナトリウム血症	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
悪液質							1 (0.3)	1 (0.3)				

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脱水							3 (0.8)	2 (0.5)				
糖尿病							1 (0.3)			1 (0.3)		
コントロール不良の糖尿病							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
神経系障害	18 (4.4)	12 (3.0)	1 (0.2)	1 (0.2)			8 (2.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)		
脊髄圧迫	8 (2.0)	8 (2.0)					2 (0.5)	2 (0.5)				
脳出血	2 (0.5)		1 (0.2)									
脳虚血	2 (0.5)	1 (0.2)										
頭蓋内出血	2 (0.5)			1 (0.2)								
中枢神経系出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)			
硬膜動静脈瘻	1 (0.2)											
脳室内出血	1 (0.2)											
傾眠	1 (0.2)											
失神	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管原性脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
神経圧迫							1 (0.3)					
痙攣発作							1 (0.3)					
視床出血							1 (0.3)			1 (0.3)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎および尿路障害	18 (4.4)	12 (3.0)		5 (1.2)	4 (1.0)		12 (3.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	
急性腎不全	8 (2.0)	5 (1.2)		2 (0.5)	2 (0.5)		5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
腎不全	5 (1.2)	3 (0.7)		1 (0.2)								
腎機能障害	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
腎腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
尿路閉塞	1 (0.2)											
排尿困難							1 (0.3)	1 (0.3)				
血尿							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎仙痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎尿細管壊死							1 (0.3)	1 (0.3)				
尿失禁							1 (0.3)	1 (0.3)				
心臓障害	16 (3.9)	12 (3.0)	2 (0.5)				12 (3.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	
心筋梗塞	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
狭心症	3 (0.7)	2 (0.5)										
心不全	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
急性冠動脈症候群	2 (0.5)	2 (0.5)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
心房細動	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
心房粗動	1 (0.2)						1 (0.3)	1 (0.3)				
房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)										
心臓内血栓	1 (0.2)											
左室機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心停止							1 (0.3)	1 (0.3)				
慢性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
うっ血性心不全							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心肺停止							1 (0.3)		1 (0.3)			
心嚢液貯留							1 (0.3)	1 (0.3)				
上室性頻脈							1 (0.3)	1 (0.3)				
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.0)	5 (1.2)					8 (2.0)	4 (1.0)				
鎖骨骨折	1 (0.2)											
薬剤誤投与	1 (0.2)	1 (0.2)										
転倒	1 (0.2)											
上腕骨骨折	1 (0.2)											
処置後合併症	1 (0.2)	1 (0.2)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1 (0.2)										
各種物質毒性	1 (0.2)	1 (0.2)										
創合併症	1 (0.2)	1 (0.2)										
事故							1 (0.3)					
頚椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
大腿骨骨折							2 (0.5)	1 (0.3)				
瘢痕ヘルニア							1 (0.3)	1 (0.3)				
過量投与							1 (0.3)					
処置による疼痛							1 (0.3)					
脊椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
血液およびリンパ系障害	7 (1.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.5)		12 (3.0)	12 (3.0)		5 (1.3)	5 (1.3)	
貧血	7 (1.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.5)		12 (3.0)	12 (3.0)		5 (1.3)	5 (1.3)	
臨床検査	7 (1.7)	4 (1.0)					2 (0.5)			2 (0.5)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.2)										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.2)										
血中クレアチニン増加	2 (0.5)						2 (0.5)			2 (0.5)		
血液培養陽性	1 (0.2)	1 (0.2)										
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1 (0.2)										

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 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 (0.2)	1 (0.2)										
肝胆道系障害	4 (1.0)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		3 (0.8)	3 (0.8)				
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)										
胆管閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆嚢炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆嚢痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
血管障害	4 (1.0)	3 (0.7)		1 (0.2)			3 (0.8)	2 (0.5)				
低血圧	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)	1 (0.3)				
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)										
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
循環虚脱							1 (0.3)	1 (0.3)				
リンパ浮腫							1 (0.3)					
内分泌障害	3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
副腎機能不全	3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	2 (0.5)		1 (0.2)			3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.3)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-15　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多形紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)										
皮膚病変	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管浮腫							2 (0.5)	2 (0.5)				
眼障害	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)								
角膜障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
霧視	1 (0.2)			1 (0.2)								
視力低下	1 (0.2)	1 (0.2)										
精神障害	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)				2 (0.5)		1 (0.3)			
自殺既遂	1 (0.2)		1 (0.2)				1 (0.3)		1 (0.3)			
精神状態変化	1 (0.2)	1 (0.2)										
錯乱状態							1 (0.3)					
耳および迷路障害	1 (0.2)											
鼓膜穿孔	1 (0.2)											
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)					
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
過敏症							1 (0.3)					

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.64，Table S.6.66 及び Table S.6.68 を改変］

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
全体	13 (35.1)	10 (27.0)	1 (2.7)	6 (16.2)	3 (8.1)	0 (0.0)	8 (30.8)	4 (15.4)	0 (0.0)	7 (26.9)	3 (11.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (18.9)	6 (16.2)					2 (7.7)	2 (7.7)				
癌疼痛	3 (8.1)	3 (8.1)										
中枢神経系転移	2 (5.4)	2 (5.4)										
肺腺癌	1 (2.7)											
悪性新生物進行	1 (2.7)	1 (2.7)					1 (3.8)	1 (3.8)				
遠隔転移を伴う新生物							1 (3.8)	1 (3.8)				
心臓障害	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)									
心不全	1 (2.7)		1 (2.7)									
心臓内血栓	1 (2.7)											
心筋梗塞	1 (2.7)	1 (2.7)										
胃腸障害	2 (5.4)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
下痢	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
腸炎	1 (2.7)											
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
貧血	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
感染症および寄生虫症	1 (2.7)	1 (2.7)					2 (7.7)	1 (3.8)		2 (7.7)	1 (3.8)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-16　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	1 (2.7)	1 (2.7)					1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
マイコプラズマ性肺炎							1 (3.8)			1 (3.8)		
敗血症							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
代謝および栄養障害	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
食欲減退	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
神経系障害	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
頭蓋内出血	1 (2.7)			1 (2.7)								
視床出血							1 (3.8)			1 (3.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)			1 (2.7)			3 (11.5)	2 (7.7)		3 (11.5)	2 (7.7)	
器質化肺炎	1 (2.7)			1 (2.7)								
間質性肺疾患							2 (7.7)	2 (7.7)		2 (7.7)	2 (7.7)	
肺臓炎							1 (3.8)			1 (3.8)		
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
多形紅斑	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
傷害、中毒および処置合併症							1 (3.8)					
過量投与							1 (3.8)					
腎および尿路障害							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
腎機能障害							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.66-J 及び Table S.6.68-J を改変］

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

1）　投与中止の原因となった有害事象

（1）　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験における RCC 患者の投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 及び表 2.7.4.2-18 に示した．有害事象により投与を中止した被験者は 11.8%（4/34 名）であり，副作用により投与を中止した被験者は 8.8%（3/34 名）であった．2 名以上に認められた投与中止の原因となった有害事象はなかった．

表 2.7.4.2-17　投与中止の原因となった有害事象の SOC・PT 別発現頻度（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects（N=34）

Grade	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5		Grade 不明		全Grade	
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（%）
対象者数	34		34		34		34		34		34		34	
全体	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	0		0		4	(11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.9)	0		1	(2.9)	0		0		0		2	(5.9)
急性呼吸不全	0		0		1	(2.9)	0		0		0		1	(2.9)
高炭酸ガス血症	0		0		1	(2.9)	0		0		0		1	(2.9)
低酸素症	0		0		1	(2.9)	0		0		0		1	(2.9)
肺臓炎	1	(2.9)	0		0		0		0		0		1	(2.9)
内分泌障害	0		1	(2.9)	0		0		0		0		1	(2.9)
副腎機能不全	0		1	(2.9)	0		0		0		0		1	(2.9)
肝胆道系障害	0		0		0		1	(2.9)	0		0		1	(2.9)
胆汁うっ滞性黄疸	0		0		0		1	(2.9)	0		0		1	(2.9)

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S 6.3A］

表 2.7.4.2-18　投与中止の原因となった副作用の SOC・PT 別発現頻度（海外第 I 相試験：CA209003，RCC 患者）

All Treated Subjects（N=34）

Grade	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 （%）
対象者数	34		34		34	
全体	3	(8.8)	1	(2.9)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.9)	1	(2.9)	0	
急性呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
高炭酸ガス血症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
低酸素症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
肺臓炎	1	(2.9)	0		0	
内分泌障害	1	(2.9)	0		0	
副腎機能不全	1	(2.9)	0		0	

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S 6.3B］

（2） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した．また，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-15 に示した．有害事象により投与を中止した被験者は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），22.2%（12/54 名）及び 14.8%（8/54 名）であり，副作用により投与を中止した被験者はそれぞれ 3.4%（2/59 名），13.0%（7/54 名）及び 7.4%（4/54 名）であった．2 名以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，2 mg/kg 群で肺臓炎が 2 名に認められ，いずれも副作用であった．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	59		59		59		59		59		59	
全体	4	(6.8)	3	(5.1)	0	(0.0)	2	(3.4)	1	(1.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
肺臓炎												
呼吸困難	1	(1.7)	1	(1.7)								
胸水	1	(1.7)	1	(1.7)								
咳嗽												
肺塞栓症												
喘鳴												
神経系障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
平衡障害												
中枢神経系病変	1	(1.7)	1	(1.7)								
頭蓋内出血												
末梢性ニューロパチー												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
錯感覚												
脊髄圧迫												
一般・全身障害および投与部位の状態												
有害事象												
疲労												
多臓器不全												
温度変化不耐症												
胃腸障害												
腸炎												
悪心												
膵炎												
小腸潰瘍												
内分泌障害												
副腎機能不全												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
甲状腺機能低下症												
臨床検査												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加												
血中アルカリホスファターゼ増加												
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)	1	(1.7)		
関節炎	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)	1	(1.7)		
背部痛												
心臓障害	1	(1.7)					1	(1.7)				
心膜炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
皮膚および皮下組織障害												
発疹												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 3）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	54		54		54		54		54		54	
全体	12	(22.2)	8	(14.8)	1	(1.9)	7	(13.0)	4	(7.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.7)					2	(3.7)				
肺臓炎	2	(3.7)					2	(3.7)				
呼吸困難												
胸水												
咳嗽	1	(1.9)					1	(1.9)				
肺塞栓症												
喘鳴	1	(1.9)					1	(1.9)				
神経系障害	2	(3.7)	2	(3.7)								
平衡障害												
中枢神経系病変												
頭蓋内出血												
末梢性ニューロパチー												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 4）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
錯感覚	1	(1.9)	1	(1.9)								
脊髄圧迫	1	(1.9)	1	(1.9)								
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.7)	1	(1.9)	1	(1.9)						
有害事象	1	(1.9)			1	(1.9)						
疲労	1	(1.9)	1	(1.9)								
多臓器不全												
温度変化不耐症												
胃腸障害	3	(5.6)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
悪心	1	(1.9)	1	(1.9)								
膵炎	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
小腸潰瘍	1	(1.9)										
内分泌障害	2	(3.7)	2	(3.7)			2	(3.7)	2	(3.7)		
副腎機能不全	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 5）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
甲状腺機能低下症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
臨床検査	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加												
血中アルカリホスファターゼ増加												
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
関節炎												
背部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
心臓障害												
心膜炎												
皮膚および皮下組織障害	1	(1.9)					1	(1.9)				
発疹	1	(1.9)					1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 6）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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	54		54		54		54		54		54	
全体	8	(14.8)	3	(5.6)	1	(1.9)	4	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(7.4)	2	(3.7)			2	(3.7)				
肺臓炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
呼吸困難	1	(1.9)	1	(1.9)								
胸水	1	(1.9)					1	(1.9)				
咳嗽												
肺塞栓症	1	(1.9)	1	(1.9)								
喘鳴												
神経系障害	3	(5.6)	1	(1.9)			2	(3.7)				
平衡障害	1	(1.9)					1	(1.9)				
中枢神経系病変												
頭蓋内出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
末梢性ニューロパチー	1	(1.9)					1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 7）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
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（%）
錯感覚												
脊髄圧迫												
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)				
有害事象												
疲労												
多臓器不全	1	(1.9)			1	(1.9)						
温度変化不耐症	1	(1.9)					1	(1.9)				
胃腸障害												
腸炎												
悪心												
膵炎												
小腸潰瘍												
内分泌障害												
副腎機能不全												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-19　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（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 8）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
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（%）
甲状腺機能低下症						
臨床検査	1　(1.9)			1　(1.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1　(1.9)			1　(1.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1　(1.9)			1　(1.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1　(1.9)			1　(1.9)		
筋骨格系および結合組織障害						
関節炎						
背部痛						
心臓障害						
心膜炎						
皮膚および皮下組織障害						
発疹						

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table S.6.7 及び Table S.6.8 を改変］

（3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に，日本人における投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した．また，投与中止の原因となった有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-16 に示した．

a） 全体

本薬群で投与中止の原因となった有害事象は 17.7%（72/406 名）に認められた．1%以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，悪性新生物進行が 3.9%（16/406 名），肺臓炎が 1.5%（6/406 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.2%（5/406 名）であった．本薬群で投与中止の原因となった副作用は 7.6%（31/406 名）に認められた．1%以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎が 1.2%（5/406 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.0%（4/406 名）であった．Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 4.7%（19/406 名）に認められた．1%以上に認められた Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎が 1.2%（5/406 名）であった．Grade 5 の投与中止の原因となった副作用は認められなかった．

エベロリムス群で投与中止の原因となった有害事象は 20.7%（82/397 名）に認められた．1%以上に認められた投与中止の原因となった有害事象は，肺臓炎が 3.3%（13/397 名），肺炎及び疲労が各 1.3%（5/397 名）並びに悪性新生物進行及び咳嗽が各 1.0%（4/397 名）であった．エベロリムス群で投与中止の原因となった副作用は 13.1%（52/397 名）に認められた．1%以上に認められた投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎が 3.0%（12/397 名）並びに咳嗽及び疲労が各 1.0%（4/397 名）であった．Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は 7.1%（28/397 名）に認められた．1%以上に認められた Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は，肺臓炎が 1.3%（5/397 名）であった．Grade 5 の投与中止の原因となった副作用は，腸管虚血及び肺炎が各 0.3%（1/397 名）であった．

b） 日本人

本薬群で投与中止の原因となった有害事象は 13.5%（5/37 名）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は，貧血，心不全，頭蓋内出血，間質性肺疾患及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であった．投与中止の原因となった副作用は 10.8%（4/37 名）に認められた．投与中止の原因となった副作用は，貧血，頭蓋内出血，間質性肺疾患及び多形紅斑が各 2.7%（1/37 名）であった．このうち Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は貧血であった．Grade 5 の投与中止の原因となった副作用は認められなかった．

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

エベロリムス群で投与中止の原因となった有害事象は 30.8%（8/26 名）に認められた．投与中止の原因となった有害事象は視床出血，肺臓炎，薬疹，マイコプラズマ性肺炎，敗血症，悪性新生物進行，腫瘍疼痛及び蛋白尿が各 3.8%（1/26 名）であった．投与中止の原因となった副作用は 23.1%（6/26 名）に認められた．投与中止の原因となった副作用は視床出血，肺臓炎，薬疹，マイコプラズマ性肺炎，敗血症及び蛋白尿が各 3.8%（1/26 名）であった．このうち Grade 3-4 の投与中止の原因となった副作用は薬疹，敗血症及び蛋白尿であった．Grade 5 の投与中止の原因となった副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	72 (17.7)	45 (11.1)	7 (1.7)	31 (7.6)	19 (4.7)	0 (0.0)	82 (20.7)	45 (11.3)	6 (1.5)	52 (13.1)	28 (7.1)	2 (0.5)
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）	20 (4.9)	13 (3.2)	4 (1.0)				7 (1.8)	4 (1.0)	2 (0.5)			
悪性新生物進行	16 (3.9)	10 (2.5)	4 (1.0)				4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)			
良性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
中枢神経系転移	1 (0.2)											
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
癌性リンパ管症							1 (0.3)	1 (0.3)				
遠隔転移を伴う新生物							1 (0.3)					
腫瘍疼痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3.2)	8 (2.0)		7 (1.7)	6 (1.5)		24 (6.0)	10 (2.5)		18 (4.5)	8 (2.0)	
肺臓炎	6 (1.5)	5 (1.2)		5 (1.2)	5 (1.2)		13 (3.3)	5 (1.3)		12 (3.0)	5 (1.3)	
呼吸困難	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
労作性呼吸困難	1 (0.2)						1 (0.3)					
喀血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
低酸素症	1 (0.2)											
間質性肺疾患	1 (0.2)			1 (0.2)								

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 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	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
喘鳴	1 (0.2)											
アレルギー性胞隔炎							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
咳嗽							4 (1.0)			4 (1.0)		
鼻出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
肺障害							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
呼吸不全							1 (0.3)	1 (0.3)				
神経系障害	9 (2.2)	6 (1.5)		1 (0.2)			7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)		
脊髄圧迫	3 (0.7)	3 (0.7)					1 (0.3)	1 (0.3)				
健忘	1 (0.2)											
平衡障害	1 (0.2)											
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳虚血	1 (0.2)											
浮動性めまい	1 (0.2)											
頭蓋内出血	1 (0.2)			1 (0.2)								
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管原性脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳血管発作							3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)			

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
認知障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
味覚異常							1 (0.3)			1 (0.3)		
視床出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
臨床検査	7 (1.7)	6 (1.5)		6 (1.5)	5 (1.2)		3 (0.8)	2 (0.5)		2 (0.5)	1 (0.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	4 (1.0)		4 (1.0)	3 (0.7)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.5)		3 (0.7)	2 (0.5)							
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血中トリグリセリド増加							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
体重減少							2 (0.5)	1 (0.3)		1 (0.3)		
胃腸障害	6 (1.5)	5 (1.2)		4 (1.0)	3 (0.7)		11 (2.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	10 (2.5)	3 (0.8)	1 (0.3)
大腸炎	3 (0.7)	2 (0.5)		3 (0.7)	2 (0.5)							
下痢	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)			2 (0.5)		
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)										
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)										
腸管虚血							1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)
腸閉塞							1 (0.3)					
悪心							3 (0.8)			3 (0.8)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
小腸閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
口内炎							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
嘔吐							3 (0.8)			3 (0.8)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.0)	2 (0.5)		3 (0.7)	1 (0.2)		4 (1.0)			1 (0.3)		
関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
関節炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
背部痛	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
開口障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋力低下							1 (0.3)					
頚部痛							1 (0.3)					
四肢痛							1 (0.3)			1 (0.3)		
腎および尿路障害	4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
急性腎不全	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
蛋白尿							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	2 (0.5)	
多形紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)								

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
苔癬様角化症	1 (0.2)			1 (0.2)								
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
発疹							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
丘疹性皮疹							1 (0.3)			1 (0.3)		
心臓障害	2 (0.5)		2 (0.5)				3 (0.8)	3 (0.8)		2 (0.5)	2 (0.5)	
心不全	1 (0.2)		1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
心筋梗塞	1 (0.2)		1 (0.2)									
慢性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
左室機能不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
眼障害	2 (0.5)			1 (0.2)								
羞明	1 (0.2)											
霧視	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝胆道系障害	2 (0.5)	2 (0.5)		2 (0.5)	2 (0.5)							
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)				10 (2.5)	7 (1.8)	1 (0.3)	6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.2)		1 (0.2)				5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
鼻径部感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
肝感染							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
上気道感染							1 (0.3)					
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.8)	2 (0.5)		3 (0.8)	2 (0.5)	
貧血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
血小板減少症							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
内分泌障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
副腎機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.2)					9 (2.3)	3 (0.8)		7 (1.8)	2 (0.5)	
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
無力症							3 (0.8)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
疲労							5 (1.3)			4 (1.0)		
倦怠感							1 (0.3)			1 (0.3)		
粘膜の炎症							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
疼痛							1 (0.3)			1 (0.3)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-20　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱							2 (0.5)			2 (0.5)		
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)			1 (0.2)								
注入に伴う反応	1 (0.2)			1 (0.2)								
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
低血圧							1 (0.3)	1 (0.3)				
代謝および栄養障害							5 (1.3)	3 (0.8)		5 (1.3)	3 (0.8)	
食欲減退							1 (0.3)			1 (0.3)		
高トリグリセリド血症							3 (0.8)	3 (0.8)		3 (0.8)	3 (0.8)	
２型糖尿病							1 (0.3)			1 (0.3)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.75 及び Table S.6.81 を改変］

表 2.7.4.2-21　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
全体	5 (13.5)	1 (2.7)	1 (2.7)	4 (10.8)	1 (2.7)	0 (0.0)	8 (30.8)	5 (19.2)	0 (0.0)	6 (23.1)	3 (11.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
貧血	1 (2.7)	1 (2.7)		1 (2.7)	1 (2.7)							
心臓障害	1 (2.7)		1 (2.7)									
心不全	1 (2.7)		1 (2.7)									
神経系障害	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
頭蓋内出血	1 (2.7)			1 (2.7)								
視床出血							1 (3.8)			1 (3.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
間質性肺疾患	1 (2.7)			1 (2.7)								
肺臓炎							1 (3.8)			1 (3.8)		
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
多形紅斑	1 (2.7)			1 (2.7)								
薬疹							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
感染症および寄生虫症							2 (7.7)	1 (3.8)		2 (7.7)	1 (3.8)	
マイコプラズマ性肺炎							1 (3.8)			1 (3.8)		
敗血症							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-21　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（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
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 (7.7)	2 (7.7)				
悪性新生物進行							1 (3.8)	1 (3.8)				
腫瘍疼痛							1 (3.8)	1 (3.8)				
腎および尿路障害							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	
蛋白尿							1 (3.8)	1 (3.8)		1 (3.8)	1 (3.8)	

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-29］

2） Grade 3 以上の有害事象

（1） 海外第 I 相試験（CA209003）

本試験の RCC 患者における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示した．

Grade 5 の有害事象は 8.8%（3/34 名）で認められた．Grade 5 の有害事象はすべて悪性新生物進行であった．Grade 5 の副作用は認められなかった．

Grade 3-4 の有害事象は 52.9%（18/34 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は呼吸困難が 8.8%（3/34 名）並びに疲労，筋力低下，咳嗽，胸水，低リン酸血症，痙攣及び急性腎不全が各 5.9%（2/34 名）であった．Grade 3-4 の副作用は 17.6%（6/34 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，低リン酸血症が 5.9%（2/34 名）であった．

（2） 海外第 II 相試験（CA209010）

本試験における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-4 に示した．

Grade 5 の有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．Grade 5 の有害事象は，0.3 mg/kg 群で悪性新生物進行及び腎細胞癌が各 3.4%（2/59 名）並びに疾患進行及び全身健康状態低下が各 1.7%（1/59 名），2 mg/kg 群で悪性新生物進行が 3.7%（2/54 名）並びに腎細胞癌，悪性新生物及び有害事象が各 1.9%（1/54 名），10 mg/kg 群で悪性新生物進行が 3.7%（2/54 名）及び多臓器不全が 1.9%（1/54 名）であった．Grade 5 の副作用は認められなかった．

Grade 3-4 の有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 42.4%（25/59 名），61.1%（33/54 名）及び 48.1%（26/54 名）に認められた．Grade3-4 の副作用は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），16.7%（9/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．各用量群で 2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は，0.3 mg/kg 群で呼吸困難及び貧血が各 8.5%（5/59 名），疲労が 6.8%（4/59 名），疼痛及び高カルシウム血症が各 5.1%（3/59 名）並びに悪心，筋力低下，肺塞栓症，脊髄圧迫及び脱水が各 3.4%（2/59 名），2 mg/kg 群で脊髄圧迫が 7.4%（4/54 名），疲労，呼吸困難，脱水，高血糖，低ナトリウム血症及び貧血が各 5.6%（3/54 名）並びに末梢性浮腫，悪心，腹痛，膵炎，背部痛，喀血，胸水，肺炎，低血圧及び急性腎不全が各 3.7%（2/54 名），10 mg/kg 群で腹痛，呼吸困難，肺塞栓症及び貧血が各 5.6%（3/54 名）並びに疲労，上腹部痛，低ナトリウム血症，肺炎及び塞栓症が各 3.7%（2/54 名）であった．

各用量群で2名以上に認められたGrade 3-4の副作用はなく，0.3 mg/kg群では悪心，関節炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び小球性貧血が各1.7%（1/59名），2 mg/kg群では悪心，腸炎，膵炎，疲労，そう痒症，斑状皮疹，高血糖，高カリウム血症，脱水，1型糖尿病，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，甲状腺機能低下症，副腎機能不全，貧血，白血球減少症，好中球減少症，片頭痛及び低血圧が各1.9%（1/54名），10 mg/kg群では疲労，末梢性浮腫，粘膜の炎症，下痢，呼吸困難，関節痛，筋肉痛，末梢性運動ニューロパチー，体重増加，リンパ球数減少，低ナトリウム血症，深部静脈血栓症，塞栓症及び上腕骨骨折が各1.9%（1/54名）であった．

（3） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における全体の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.8-5に，日本人の有害事象及び副作用のSOC・PT別発現頻度を表2.7.4.7-17に示した．

a） 全体

本薬群でGrade 5の有害事象は3.4%（14/406名）に認められた．1%以上に認められたGrade 5の有害事象は，悪性新生物進行が2.0%（8/406名）であった．Grade 5の副作用は認められなかった．Grade 3-4の有害事象は53.2%（216/406名）に認められた．発現率が1%以上のGrade 3-4の有害事象は，貧血が5.9%（24/406名），疲労が4.4%（18/406名），背部痛及び高血糖が各3.4%（14/406名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，高カルシウム血症及び悪性新生物進行が各3.0%（12/406名），呼吸困難，胸水及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各2.7%（11/406名），低ナトリウム血症2.5%（10/406名），脊髄圧迫及び高血圧が各2.2%（9/406名），肺炎が2.0%（8/406名），疼痛及び急性腎不全が各1.7%（7/406名），無力症，筋力低下及び肺臓炎が各1.5%（6/406名），全身健康状態低下，下痢，四肢痛，肺塞栓症，リンパ球数減少，食欲減退，脱水，敗血症，中枢神経系転移及び心筋梗塞が各1.2%（5/406名）並びに腹痛，関節痛，筋骨格痛，血中クレアチニン増加，高カリウム血症，尿路感染，癌疼痛及び遠隔転移を伴う腎細胞癌が各1.0%（4/406名）であった．Grade 3-4の副作用は18.7%（76/406名）に認められた．発現率が1%以上のGrade 3-4の副作用は，疲労が2.5%（10/406名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び貧血が各1.7%（7/406名），肺臓炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1.5%（6/406名）並びに下痢及び高血糖が各1.2%（5/406名）であった．

エベロリムス群でGrade 5の有害事象は6.8%（27/397名）に認められた．1%以上に認められたGrade 5の有害事象は，悪性新生物進行5.0%（20/397名）であった．Grade 5の副作用は0.5%（2/397名）に認められた．Grade 5の副作用は，腸管虚血及び肺炎が各0.3%

（1/397 名）であった．Grade 3-4 の有害事象は 56.4%（224/397 名）に認められた．発現率が 1%以上の Grade 3-4 の有害事象は，貧血が 13.1%（52/397 名），高血糖が 6.3%（25/397 名），高トリグリセリド血症が 6.0%（24/397 名），疲労が 4.8%（19/397 名），口内炎が 4.5%（18/397 名），肺炎が 3.8%（15/397 名），粘膜の炎症及び胸水が各 3.5%（14/397 名），肺臓炎，低ナトリウム血症及び高血圧が各 3.0%（12/397 名），無力症及び背部痛が各 2.8%（11/397 名），呼吸困難が 2.0%（8/397 名），全身健康状態低下，下痢，肺塞栓症及び食欲減退が各 1.5%（6/397 名），悪心，小腸閉塞，血中トリグリセリド増加，尿路感染及び心房細動が各 1.3%（5/397 名）並びに末梢性浮腫，骨痛，敗血症，血小板減少症，急性腎不全及び悪性新生物進行が各 1.0%（4/397 名）であった．Grade 3-4 の副作用は 36.5%（145/397 名）に認められた．発現率が 1%以上の Grade 3-4 の副作用は，貧血が 7.8%（31/397 名），高トリグリセリド血症が 5.0%（20/397 名），口内炎が 4.3%（17/397 名），高血糖が 3.8%（15/397 名），粘膜の炎症が 3.0%（12/397 名），疲労及び肺臓炎が各 2.8%（11/397 名），無力症が 1.8%（7/397 名），下痢及び肺炎が各 1.3%（5/397 名）並びに食欲減退及び高血圧が各 1.0%（4/397 名）であった．

b） 日本人

本薬群で Grade 5 の有害事象は心不全が 2.7%（1/37 名）に認められた．Grade 5 の副作用は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 56.8%（21/37 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象はリンパ球数減少，貧血及び癌疼痛が各 8.1%（3/37 名）並びにアミラーゼ増加，リパーゼ増加，食欲減退及び中枢神経系転移が各 5.4%（2/37 名）であった．Grade 3-4 の副作用は 18.9%（7/37 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は貧血が 5.4%（2/37 名）であった．

エベロリムス群で Grade 5 の有害事象は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象は 69.2%（18/26 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の有害事象は高血糖，高トリグリセリド血症，高血圧及び蛋白尿が各 11.5%（3/26 名）並びに口内炎，間質性肺疾患及び貧血が各 7.7%（2/26 名）であった．Grade 3-4 の副作用は 53.8%（14/26 名）に認められた．2 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は高トリグリセリド血症が 11.5%（3/26 名）並びに口内炎，高血糖，間質性肺疾患及び蛋白尿が各 7.7%（2/26 名）であった．

3） 休薬又は減量に至った有害事象

（1） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

休薬又は減量に至った有害事象の全体の集計を表 2.7.4.7-18 に，日本人の集計を表 2.7.4.7-19 に示した．また，休薬に至った被験者の全体の一覧を表 2.7.4.7-20 に示した．

a） 全体

本薬群では，少なくとも 1 回の休薬があった被験者は 51.0%（207/406 名）であり，有害事象による休薬が 43.6%（177/406 名）に，Grade 3-4 の有害事象による休薬が 27.1%（110/406 名）に認められた．また，副作用による休薬が 21.4%（87/406 名）に，Grade 3-4 の副作用による休薬が 8.6%（35/406 名）に認められた．休薬に至った被験者のほとんど（29.6%，120/406 名）が 1 回のみの休薬であり，休薬期間のほとんどは 14 日以内であった．発現率が 1%以上の休薬に至った有害事象は，下痢 3.7%（15/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.2%（13/406 名），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クレアチニン増加が各 2.7%（11/406 名），肺臓炎 2.2%（9/406 名），呼吸困難及び疲労が各 1.7%（7/406 名），肺炎，食欲減退及び貧血が各 1.2%（5/406 名）並びに咳嗽，胸水，腹痛，悪心，筋力低下，インフルエンザ様疾患，高カルシウム血症，高血糖，心筋梗塞，急性腎不全及び副腎機能不全が各 1.0%（4/406 名）であった．また，発現率が 1%以上の休薬に至った副作用は，下痢 3.4%（14/406 名），肺臓炎 2.0%（8/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.7%（7/406 名），疲労 1.5%（6/406 名），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クレアチニン増加が各 1.2%（5/406 名）並びに食欲減退及び副腎機能不全が各 1.0%（4/406 名）であった．

エベロリムス群では，少なくとも 1 回の休薬，投与延期又は投与中断があった被験者は 66.0%（262/397 名）であり，少なくとも 1 回の減量があった被験者は 25.7%（102/397 名）であった．有害事象による休薬（服薬漏れを含む）又は減量が 55.9%（222/397 名）に，Grade 3-4 の有害事象による休薬又は減量が 28.7%（114/397 名）に認められた．また，副作用による休薬・減量が 41.3%（164/397 名）に，Grade 3-4 の副作用による休薬又は減量が 17.9%（71/397 名）に認められた．発現率が 1%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，肺臓炎 7.8%（31/397 名），口内炎 6.8%（27/397 名），粘膜の炎症 6.0%（24/397 名），疲労 4.8%（19/397 名），貧血 3.8%（15/397 名），下痢 3.5%（14/397 名），呼吸困難及び発熱が各 3.3%（13/397 名），無力症及び血中クレアチニン増加が各 2.8%（11/397 名），肺炎，末梢性浮腫及び発疹が各 2.5%（10/397 名），咳嗽，間質性肺疾患，嘔吐及び食欲減退が各 2.0%（8/397 名），高血糖 1.8%（7/397 名），悪心及び高トリグリセリド血症が各 1.3%（5/397 名）並びに体重減少，鼻咽頭炎，上気道感染及び胸水が各 1.0%（4/397 名）であった．発現率が 1%以上の休薬又は減量に至った副作用は，肺臓炎 7.3%（29/397 名），口内炎 6.8%（27/397 名），粘膜の炎症 5.5%（22/397 名），疲労 4.5%（18/397 名），下痢 3.3%（13/397 名），発疹 2.5%（10/397 名），血中クレアチニン増加及び無力症が各 2.3%（9/397 名），間質性肺疾患 2.0%（8/397 名），咳嗽，発熱，末梢性浮腫，食欲減退，高血

糖及び貧血が各 1.8%（7/397 名），嘔吐 1.5%（6/397 名），肺炎及び高トリグリセリド血症が各 1.3%（5/397 名）並びに体重減少及び呼吸困難が各 1.0%（4/397 名）であった．

b） 日本人

本薬群では，有害事象による休薬が 48.6%（18/37 名）に，Grade 3-4 の有害事象による休薬が 29.7%（11/37 名）に認められた．また，副作用による休薬が 37.8%（14/37 名）に，Grade 3-4 の副作用による休薬が 13.5%（5/37 名）に認められた．2 名以上に認められた休薬に至った有害事象は，下痢 8.1%（3/26 名）並びにアミラーゼ増加，無気肺，鼻咽頭炎，肺炎及び食欲減退が各 5.4%（2/26 名）であった．また，2 名以上に認められた休薬に至った副作用は，下痢 8.1%（3/26 名）及び食欲減退 5.4%（2/26 名）であった．

エベロリムス群では，有害事象による休薬又は減量が 88.5%（23/26 名）に，Grade 3-4 の有害事象による休薬又は減量が 38.5%（10/26 名）に認められた．また，副作用による休薬又は減量が 76.9%（20/26 名）に，Grade 3-4 の副作用による休薬又は減量が 38.5%（10/26 名）であった．2 名以上に認められた休薬又は減量に至った副作用は，間質性肺疾患 19.2%（5/26 名），口内炎 15.4%（4/26 名），血中クレアチニン増加及び肺臓炎が各 11.5%（3/26 名）並びに血小板数減少，疲労及び腎機能障害が各 7.7%（2/26 名）であった．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

以下の 4 項目に合致する事象を留意すべき有害事象と定義し，検討した．

- 免疫療法以外によって引き起こされる有害事象とは種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象
- 管理の一環として免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象
- 早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象
- 単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象

これらの基準及びこれまでに本薬の単剤投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果，内分泌障害，下痢・大腸炎，肝炎，肺臓炎，腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた．これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象カテゴリーとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた．更に，過敏症／infusion reaction も留意すべき有害事象カテゴリーに従って検討した．各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定

義）は表 2.7.4.7-21 に示した．なお，以下は最新の総括報告書（ONO-4538-03/CA209025 試験）における留意すべき有害事象［MedDRA 用語（v18.0）］の定義に基づき集計した結果であり，各試験の総括報告書に添付した結果とは異なる場合がある．

1） 内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには，内分泌障害を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，副腎障害，糖尿病，下垂体障害及び甲状腺障害を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では甲状腺障害及び糖尿病のサブカテゴリーに属する内分泌障害をモニタリングするために，本薬の投与期間中，ホルモン検査［甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードサイロニン（free T3）及び遊離サイロキシン（free T4）］及び血中ブドウ糖の定期検査を実施した．

（1） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-22 に示した．

内分泌障害の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 8.5%（5/59 名），14.8%（8/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．内分泌障害の有害事象の中で高頻度で認められた事象は甲状腺機能低下症であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5.1%（3/59 名），7.4%（4/54 名）及び 9.3%（5/54 名）に認められた．Grade 3-4 の内分泌障害の有害事象は甲状腺機能低下症，副腎機能不全及び 1 型糖尿病が各 1.9%（1/54 名）であった（いずれも 2 mg/kg 群）．

内分泌障害の中で高頻度で認められた副作用は甲状腺機能低下症であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 3.4%（2/59 名），7.4%（4/54 名）及び 9.3%（5/54 名）に認められた．Grade 3-4 の内分泌障害の有害事象はすべて副作用と判断された．

表 2.7.4.2-22　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	59		59		59		59		59		59	
内分泌障害	5	(8.5)					4	(6.8)				
甲状腺障害	5	(8.5)					4	(6.8)				
甲状腺機能低下症	3	(5.1)					2	(3.4)				
甲状腺機能亢進症	1	(1.7)					1	(1.7)				
自己免疫性甲状腺炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
甲状腺炎												
副腎障害												
副腎機能不全												
副腎抑制												
糖尿病	1	(1.7)										
糖尿病	1	(1.7)										
１型糖尿病												

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-22　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
内分泌障害	8	(14.8)	3	(5.6)			8	(14.8)	3	(5.6)		
甲状腺障害	5	(9.3)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
甲状腺機能低下症	4	(7.4)	1	(1.9)			4	(7.4)	1	(1.9)		
甲状腺機能亢進症	1	(1.9)					1	(1.9)				
自己免疫性甲状腺炎												
甲状腺炎												
副腎障害	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
副腎機能不全	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
副腎抑制												
糖尿病	2	(3.7)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
糖尿病	1	(1.9)										
１型糖尿病	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(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．

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-22　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
内分泌障害	9	(16.7)					7	(13.0)				
甲状腺障害	6	(11.1)					5	(9.3)				
甲状腺機能低下症	5	(9.3)					5	(9.3)				
甲状腺機能亢進症												
自己免疫性甲状腺炎												
甲状腺炎	1	(1.9)										
副腎障害	2	(3.7)					1	(1.9)				
副腎機能不全	1	(1.9)										
副腎抑制	1	(1.9)					1	(1.9)				
糖尿病	1	(1.9)					1	(1.9)				
糖尿病	1	(1.9)					1	(1.9)				
１型糖尿病												

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table S.6.10.2 及び Table S.6.14.2 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-23 に，日本人で発現した内分泌障害の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した．

a） 全体

本薬群で内分泌障害の有害事象は 12.3%（50/406 名）に認められた．認められた事象は，甲状腺障害が 10.3%（42/406 名），副腎障害が 1.7%（7/406 名），糖尿病が 0.7%（3/406 名）及び下垂体障害が 0.5%（2/406 名）であった．内分泌障害の副作用は 9.6%（39/406 名）に認められた．認められた事象は，甲状腺障害が 8.4%（34/406 名），副腎障害が 1.5%（6/406 名），下垂体障害が 0.5%（2/406 名）及び糖尿病が 0.2%（1/406 名）であった．Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は副腎障害が 0.5%（2/406 名）並びに甲状腺障害，糖尿病及び下垂体障害が各 0.2%（1/406 名）に認められた．

エベロリムス群で内分泌障害の有害事象は 4.8%（19/397 名）に認められた．認められた事象は，甲状腺障害が 2.8%（11/397 名），糖尿病が 1.8%（7/397 名）及び副腎障害が 0.3%（1/397 名）であった．内分泌障害の副作用は 2.8%（11/397 名）に認められた．認められた事象は甲状腺障害が 1.8%（7/397 名）及び糖尿病が 1.0%（4/397 名）であった．Grade 3-4 の内分泌障害の副作用は糖尿病が 0.3%（1/397 名）に認められた．

本薬群の内分泌障害の有害事象及び副作用の発現率はエベロリムス群と比較して数値的に高かった．

b） 日本人

本薬群で内分泌障害の有害事象は 5.4%（2/37 名）に認められた．認められた事象は甲状腺障害が 5.4%（2/37 名）であった．認められた事象はすべて副作用であり，Grade 3 以上の有害事象は認められなかった．

エベロリムス群で内分泌障害の有害事象は 7.7%（2/26 名）に認められた．認められた事象は，甲状腺障害及び糖尿病が各 3.8%（1/26 名）であり，糖尿病は Grade 3-4 であった．内分泌障害の副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-23　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
内分泌障害	50 (12.3)	5 (1.2)	0 (0.0)	39 (9.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	19 (4.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺障害	42 (10.3)	1 (0.2)		34 (8.4)	1 (0.2)		11 (2.8)			7 (1.8)		
甲状腺機能低下症	28 (6.9)	1 (0.2)		24 (5.9)	1 (0.2)		6 (1.5)			2 (0.5)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (2.7)			7 (1.7)			1 (0.3)			1 (0.3)		
甲状腺機能亢進症	9 (2.2)			7 (1.7)			1 (0.3)			1 (0.3)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)		
甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
遊離サイロキシン増加	1 (0.2)											
サイロキシン増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
副腎障害	7 (1.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
副腎機能不全	7 (1.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
糖尿病	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		7 (1.8)	2 (0.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
糖尿病	1 (0.2)						7 (1.8)	2 (0.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
１型糖尿病	1 (0.2)											
下垂体障害	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
下垂体炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.14 及び Table S.6.16 を改変］

表 2.7.4.2-24　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
内分泌障害	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺障害	2 (5.4)			2 (5.4)			1 (3.8)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.7)			1 (2.7)								
甲状腺機能亢進症	1 (2.7)			1 (2.7)								
甲状腺機能低下症	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)					
糖尿病							1 (3.8)	1 (3.8)				
糖尿病							1 (3.8)	1 (3.8)				

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-1］

2)　胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，下痢又は大腸炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性大腸炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎，腸炎，排便回数増加及び消化管穿孔を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1）　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-25 に示した．

胃腸毒性の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 13.6%（8/59 名），18.5%（10/54 名）及び 10 mg/kg 群で 31.5%（17/54 名）に認められた．最も高頻度に見られたのは下痢であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 13.6%（8/59 名），18.5%（10/54 名）及び 29.6%（16/54 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象は 2 mg/kg 群で腸炎が 1.9%（1/54 名），10 mg/kg 群で下痢及び大腸炎が各 1.9%（1/54 名）に認められた．

胃腸毒性で高頻度に見られた副作用は下痢であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5.1%（3/59 名），13.0%（7/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は 2 mg/kg 群で腸炎が 1.7%（1/54 名），10 mg/kg 群で下痢が 1.9%（1/54 名）に認められた．

表 2.7.4.2-25　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	59		59		59		59		59		59	
胃腸毒性	8	(13.6)					4	(6.8)				
下痢	8	(13.6)					3	(5.1)				
大腸炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
腸炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-25　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
胃腸毒性	10	(18.5)	1	(1.9)			7	(13.0)	1	(1.9)		
下痢	10	(18.5)					7	(13.0)				
大腸炎												
腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(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．
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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-25　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
胃腸毒性	17	(31.5)	2	(3.7)			9	(16.7)	1	(1.9)		
下痢	16	(29.6)	1	(1.9)			9	(16.7)	1	(1.9)		
大腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
腸炎												

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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table S.6.10.1 及び Table S.6.14.1 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-26 に，日本人で発現した胃腸毒性の留意すべき有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した．

a） 全体

本薬群で胃腸毒性の有害事象は 24.4%（99/406 名）に認められた．認められた事象は，下痢が 23.6%（96/406 名），大腸炎が 2.0%（8/406 名）及び腸炎が 0.2%（1/406 名）であった．胃腸毒性の副作用は 12.6%（51/406 名）に認められた．認められた事象は，下痢が 12.3%（50/406 名）及び大腸炎が 1.7%（7/406 名）であった．Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は 12.6%（51/406 名）に認められ，下痢が 1.2%（5/406 名）及び大腸炎が 0.7%（3/406 名）に認められた．

エベロリムス群では胃腸毒性の有害事象は 31.2%（124/397 名）に認められた．認められた事象は，全て下痢であった．胃腸毒性の副作用は 21.2%（84/397 名）に認められた．Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は 1.3%（5/397 名）に認められた．

本薬群の胃腸毒性の有害事象及び副作用の発現率はエベロリムス群と比較して数値的に低かった．その差は主に下痢の発現率に起因していた．

b） 日本人

本薬群で胃腸毒性の有害事象は 24.3%（9/37 名）に認められた．認められた事象は，下痢が 21.6%（8/37 名）並びに大腸炎及び腸炎が各 2.7%（1/37 名）であった．胃腸毒性の副作用は 13.5%（5/37 名）に認められた．認められた事象は，下痢が 13.5%（5/37 名）及び大腸炎が 2.7%（1/37 名）であった．Grade 3-4 の胃腸毒性の副作用は 2.7%（1/37 名）に認められ，すべて下痢であった．

エベロリムス群では胃腸毒性の有害事象は 23.1%（6/26 名）に認められ，全て下痢であった．胃腸毒性の副作用は 7.7%（2/26 名）に認められ，Grade 3-4 の胃腸毒性は認められなかった．

表 2.7.4.2-26　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
胃腸毒性	99 (24.4)	8 (2.0)	0 (0.0)	51 (12.6)	8 (2.0)	0 (0.0)	124 (31.2)	6 (1.5)	0 (0.0)	84 (21.2)	5 (1.3)	0 (0.0)
下痢	96 (23.6)	5 (1.2)		50 (12.3)	5 (1.2)		124 (31.2)	6 (1.5)		84 (21.2)	5 (1.3)	
大腸炎	8 (2.0)	3 (0.7)		7 (1.7)	3 (0.7)							
腸炎	1 (0.2)											

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.10 及び Table S.6.12 を改変］

表 2.7.4.2-27　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
胃腸毒性	9 (24.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	5 (13.5)	1 (2.7)	0 (0.0)	6 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	8 (21.6)	1 (2.7)		5 (13.5)	1 (2.7)		6 (23.1)			2 (7.7)		
大腸炎	1 (2.7)			1 (2.7)								
腸炎	1 (2.7)											

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-2］

3)　肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，急性肝不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，抱合ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症，肝障害，肝機能検査異常，肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では肝毒性の有害事象をモニタリングするために，本薬の投与期間中，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの定期検査を実施した．

(1)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-28 に示した．

肝毒性の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 6.8%（4/59 名），13.0%（7/54 名）及び 14.8%（8/54 名）に認められた．肝毒性の有害事象の中で高頻度で認められた事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 6.8%（4/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 6.8%（4/59 名），7.4%（4/54 名）及び 5.6%（3/54 名）であった．また，10 mg/kg 群で血中アルカリホスファターゼ増加が 11.1%（6/54 名）であった．Grade 3-4 の有害事象は，0.3 mg/kg 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1.7%（1/59 名），2 mg/kg 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常が各 1.9%（1/54 名），10 mg/kg 群で血中アルカリホスファターゼ増加，高ビリルビン血症及びトランスアミナーゼ上昇が各 1.9%（1/54 名）に認められた．

肝毒性の副作用は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 3.4%（2/59 名），9.3%（5/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．肝毒性の有害事象の中で高頻度で認められた事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 3.4%（2/59 名），9.3%（5/54 名）及び 3.7%（2/54 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 3.4%（2/59 名），5.6%（3/54 名）及び 5.6%（3/54 名）であった．Grade 3-4 の副作用は 0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1.7%（1/59 名），2 mg/kg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.9%（1/54 名）に認められた．

表 2.7.4.2-28　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	59		59		59		59		59		59	
肝毒性	4	(6.8)	1	(1.7)			2	(3.4)	1	(1.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.8)	1	(1.7)			2	(3.4)	1	(1.7)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.8)	1	(1.7)			2	(3.4)	1	(1.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.7)										
高ビリルビン血症												
トランスアミナーゼ上昇												
血中ビリルビン増加	1	(1.7)					1	(1.7)				
肝機能検査異常												

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-28　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
肝毒性	7	(13.0)	3	(5.6)			5	(9.3)	2	(3.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(9.3)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(7.4)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)										
高ビリルビン血症	1	(1.9)										
トランスアミナーゼ上昇												
血中ビリルビン増加												
肝機能検査異常	1	(1.9)	1	(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．

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-28　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
肝毒性	8	(14.8)	1	(1.9)			3	(5.6)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(5.6)					2	(3.7)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(5.6)					3	(5.6)				
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(11.1)	1	(1.9)			2	(3.7)				
高ビリルビン血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
トランスアミナーゼ上昇	2	(3.7)	1	(1.9)								
血中ビリルビン増加												
肝機能検査異常												

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table S.6.10.1 及び Table S.6.14.1 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で発現した肝毒性の留意すべき有害事象について，全体の結果を表 2.7.4.2-29，日本人の結果を表 2.7.4.2-30 に示した．

a） 全体

本薬群で肝毒性の有害事象は 16.0%（65/406 名）に認められた．1%以上に認められた事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 7.6%（31/406 名），血中アルカリホスファターゼ増加が 6.7%（27/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 6.4%（26/406 名），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1.7%（7/406 名）及び血中ビリルビン増加が 1.5%（6/406 名）であった．肝毒性の副作用は 11.3%（46/406 名）に認められた．1%以上に認められた副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 4.7%（19/406 名），血中アルカリホスファターゼ増加が 4.2%（17/406 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.9%（16/406 名）並びにγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 1.2%（5/406 名）であった．Grade 3-4 の肝毒性の副作用は 2.7%（11/406 名）に認められた．1%以上に認められた Grade 3-4 の肝毒性の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.7%（7/406 名）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1.5%（6/406 名）であった．

エベロリムス群では肝毒性の有害事象は 11.3%（45/397 名）に認められた．1%以上に認められた事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 6.3%（25/397 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5.8%（23/397 名）及び血中アルカリホスファターゼ増加が 3.5%（14/397 名）であった．肝毒性の副作用は 7.1%（28/397 名）に認められた．1%以上に認められた事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 4.3%（17/397 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.5%（14/397 名）及び血中アルカリホスファターゼ増加が 1.3%（5/397 名）であった．Grade 3-4 の肝毒性の副作用は 0.5%（2/397 名）に認められた．認められた事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.5%（2/397 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.3%（1/397 名）であった．

本薬群の肝毒性の有害事象及び副作用の発現率はエベロリムス群と比較して数値的に高かった．その差は主に血中アルカリホスファターゼ増加の発現率に起因していた．

b） 日本人

本薬群で肝毒性の有害事象は 21.6%（8/37 名）に認められた．5%以上に認められた事象は血中アルカリホスファターゼ増加が 10.8%（4/37 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 8.1%（3/37 名）並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グ

ルタミルトランスフェラーゼ増加が各 5.4%（2/37 名）であった．肝毒性の有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 1 件を除いて，すべて副作用であると判断された．Grade 3-4 の肝毒性の副作用は 5.4%（2/37 名）に認められた．認められた事象は，血中アルカリホスファターゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2.7%（1/37 名）であった．

エベロリムス群で肝毒性の有害事象は 42.3%（11/26 名）に認められた．5%以上に認められた事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 23.1%（6/26 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 15.4%（4/26 名），血中アルカリホスファターゼ増加が 11.5%（3/26 名）及び肝障害が 7.7%（2/26 名）であった．肝毒性の副作用は 26.9%（7/26 名）に認められた．5%以上に認められた副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 11.5%（3/26 名）並びに血中アルカリホスファターゼ増加及び肝障害が各 7.7%（2/26 名）であった．Grade 3-4 の肝毒性の副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-29　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
肝毒性	65 (16.0)	19 (4.7)	0 (0.0)	46 (11.3)	11 (2.7)	0 (0.0)	45 (11.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	28 (7.1)	2 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (7.6)	11 (2.7)		19 (4.7)	6 (1.5)		25 (6.3)	3 (0.8)		17 (4.3)	2 (0.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	27 (6.7)	1 (0.2)		17 (4.2)	1 (0.2)		14 (3.5)	1 (0.3)		5 (1.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (6.4)	12 (3.0)		16 (3.9)	7 (1.7)		23 (5.8)	1 (0.3)		14 (3.5)	1 (0.3)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	3 (0.7)		5 (1.2)	2 (0.5)		1 (0.3)			1 (0.3)		
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.2)		5 (1.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.3)			1 (0.3)		
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝酵素上昇	1 (0.2)			1 (0.2)								
高ビリルビン血症	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)										
薬物性肝障害							1 (0.3)	1 (0.3)				
肝障害							2 (0.5)			2 (0.5)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.10 及び Table S.6.12 を改変］

表 2.7.4.2-30　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによる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	37	37	37	37	37	37	26	26	26	26	26	26
肝毒性	8 (21.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	8 (21.6)	2 (5.4)	0 (0.0)	11 (42.3)	1 (3.8)	0 (0.0)	7 (26.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (10.8)	1 (2.7)		4 (10.8)	1 (2.7)		3 (11.5)			2 (7.7)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.1)	1 (2.7)		2 (5.4)	1 (2.7)		4 (15.4)			1 (3.8)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)			2 (5.4)			6 (23.1)			3 (11.5)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.4)	1 (2.7)		2 (5.4)	1 (2.7)		1 (3.8)			1 (3.8)		
血中ビリルビン増加	1 (2.7)			1 (2.7)								
肝酵素上昇	1 (2.7)			1 (2.7)								
薬物性肝障害							1 (3.8)	1 (3.8)				
肝障害							2 (7.7)			2 (7.7)		

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 18.0J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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-3］

4） 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，間質性肺疾患，肺浸潤及び肺臓炎を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，低酸素症及び呼吸困難は，肺臓炎の随伴症状として認められることもあるが，必ずしも肺臓炎に起因したものであるかどうかを明確にできないため，含めなかった．肺炎は，本対象疾患では発現頻度が高いことが予想されるが，主として感染性疾患を意味する事象名 [1) 2)] であり，また，肺炎を含めると肺臓炎の真の発現頻度の評価が難しくなると考え，含めなかった．

（1） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-31 に示した．

肺毒性の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5.1%（3/59 名），5.6%（3/54 名）及び 9.3%（5/54 名）に認められた．認められた事象は，肺臓炎が 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 5.1%（3/59 名），5.6%（3/54 名）及び 7.4%（4/54 名）であり，間質性肺疾患が 10 mg/kg 群で 3.7%（2/54 名）に認められた．Grade3 以上の有害事象は認められなかった．

肺毒性の有害事象はすべて副作用と判断された．

表 2.7.4.2-31　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	59	59	59	59	59	59
肺毒性	3　(5.1)			3　(5.1)		
肺臓炎	3　(5.1)			3　(5.1)		
間質性肺疾患						

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-31　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 1）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	54	54	54	54	54	54
肺毒性	3　(5.6)			3　(5.6)		
肺臓炎	3　(5.6)			3　(5.6)		
間質性肺疾患						

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-31　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（海外第Ⅱ相試験：CA209010）（続き 2）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによる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	54		54		54		54		54		54	
肺毒性	5	(9.3)					5	(9.3)				
肺臓炎	4	(7.4)					4	(7.4)				
間質性肺疾患	2	(3.7)					2	(3.7)				

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」と判定された場合は副作用として集計した．

有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（海外第Ⅱ相試験：CA209010，Addendum）Table S.6.10.1 及び Table S.6.14.1 を改変］