（2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で発現した肺毒性の留意すべき有害事象について，全体の結果を表 2.7.4.2-32 に，日本人の結果を表 2.7.4.2-33 に示した．

a） 全体

本薬群で肺毒性の有害事象は 5.7%（23/406 名）に認められた．認められた事象は，肺臓炎が 4.7%（19/406 名）並びに間質性肺疾患及び肺浸潤が各 0.5%（2/406 名）であった．肺毒性の副作用は 4.4%（18/406 名）に認められた．認められた事象は，肺臓炎が 3.9%（16/406 名）及び間質性肺疾患が 0.5%（2/406 名）であった．Grade 3-4 の肺毒性の副作用は肺臓炎が 1.5%（6/406 名）に認められた．

エベロリムス群では肺毒性の有害事象は 18.6%（74/397 名）に認められた．認められた事象は，肺臓炎が 15.4%（61/397 名），間質性肺疾患が 3.0%（12/397 名），肺浸潤及び急性呼吸不全が各 0.3%（1/397 名）であった．肺毒性の副作用は 17.6%（70/397 名）に認められた．認められた事象は肺臓炎が 14.6%（58/397 名）及び間質性肺疾患が 3.0%（12/397 名）であった．Grade 3-4 の肺毒性の副作用は肺臓炎が 2.8%（11/26 名）及び間質性肺疾患が 0.5%（2/26 名）に認められた．

本薬群の肺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．その差は主に肺臓炎の発現率に起因していた．

b） 日本人

本薬群で肺毒性の有害事象は 5.4%（2/37 名）に認められ，すべて間質性肺疾患であった．認められた有害事象はすべて副作用であり，Grade 3 以上の事象は認められなかった．

エベロリムス群で肺毒性の有害事象は 46.2%（12/26 名）に認められた．認められた事象は間質性肺疾患が 26.9%（7/26 名）及び肺臓炎が 19.2%（5/26 名）であった．すべて副作用であり，Grade 3-4 の事象は間質性肺疾患が 7.7%（2/26 名）に認められた．

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）

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
肺毒性	23 (5.7)	6 (1.5)	0 (0.0)	18 (4.4)	6 (1.5)	0 (0.0)	74 (18.6)	15 (3.8)	0 (0.0)	70 (17.6)	13 (3.3)	0 (0.0)
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)	
間質性肺疾患	2 (0.5)			2 (0.5)			12 (3.0)	2 (0.5)		12 (3.0)	2 (0.5)	
肺浸潤	2 (0.5)						1 (0.3)					
急性呼吸不全							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.6.10 及び Table S.6.12 を改変］

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）

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
肺毒性	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (46.2)	2 (7.7)	0 (0.0)	12 (46.2)	2 (7.7)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (5.4)			2 (5.4)			7 (26.9)	2 (7.7)		7 (26.9)	2 (7.7)	
肺臓炎							5 (19.2)			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．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-4］

5)　腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，自己免疫性腎炎，腎不全，急性腎不全，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた（表 2.7.4.7-21）．なお，各試験では腎毒性の有害事象をモニタリングするため，本薬の投与期間中，血清クレアチニン及びBUNなどの定期検査を実施した．

（1）　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-34 に示した．

腎毒性の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 11.9%（7/59 名），11.1%（6/54 名）及び 5.6%（3/54 名）に認められた．腎毒性の有害事象の中で高頻度で認められた事象は血中クレアチニン増加であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 11.9%（7/59 名），5.6%（3/54 名）及び 3.7%（2/54 名）で認められた．Grade3-4 の事象は 0.3 mg/kg 群で血中クレアチニン増加及び腎不全が各 1.7%（1/54 名）に認められた．

腎毒性の副作用は，0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で血中クレアチニン増加がそれぞれ 1.7%（1/59 名）及び 1.9%（1/54 名）に認められた．Grade 3-4 の腎毒性の副作用は認められなかった．

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）

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	
腎毒性	7	(11.9)	2	(3.4)			1	(1.7)				
血中クレアチニン増加	7	(11.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
腎不全	1	(1.7)	1	(1.7)								
血中尿素増加												

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

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と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 2.7.4.2-34　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）（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	
腎毒性	6	(11.1)										
血中クレアチニン増加	3	(5.6)										
腎不全	2	(3.7)										
血中尿素増加	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 2.7.4.2-34　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）（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
腎毒性	3　(5.6)			1　(1.9)		
血中クレアチニン増加	2　(3.7)			1　(1.9)		
腎不全						
血中尿素増加	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．

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）

本試験で発現した腎毒性の留意すべき有害事象について全体の結果を表 2.7.4.2-35 に，日本人の結果を表 2.7.4.2-36 に示した．

a） 全体

本薬群で腎毒性の有害事象は 17.5%（71/406 名）に認められた．1%以上に認められた事象は，血中クレアチニン増加が 13.8%（56/406 名），急性腎不全が 2.7%（11/406 名），腎不全が 1.5%（6/406 名）及び血中尿素増加が 1.0%（4/406 名）であった．腎毒性の副作用は 6.9%（28/406 名）に認められた．1%以上に認められた事象は，血中クレアチニン増加が 6.7%（27/406 名）であった．Grade 3-4 の腎毒性の副作用は急性腎不全が 0.7%（3/406 名）並びに血中クレアチニン増加及び尿細管間質性腎炎が各 0.2%（1/406 名）に認められた．

エベロリムス群では腎毒性の有害事象は 14.1%（56/397 名）に認められた．1%以上に認められた事象は，血中クレアチニン増加が 12.6%（50/397 名）及び急性腎不全が 1.5%（6/397 名）であった．腎毒性の副作用は 8.8%（35/397 名）に認められた．認められた事象は，血中クレアチニン増加が 8.3%（33/397 名），急性腎不全が 0.5%（2/397 名）及び血中尿素増加が 0.3%（1/397 名）であった．Grade 3-4 の腎毒性の副作用は 0.5%（2/397 名）に認められ，すべて急性腎不全であった．

本薬群の腎毒性の有害事象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

本薬群で腎毒性の有害事象は 13.5%（5/37 名）に認められ，すべて血中クレアチニン増加であった．このうち 2.7%（1/37 名）が副作用であった．Grade 3 以上の副作用は認められなかった．

エベロリムス群で腎不全の有害事象は血中クレアチニン増加が 15.4%（4/26 名）に認められた．すべて副作用であった．Grade 3 以上の副作用は認められなかった．

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）

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
腎毒性	71 (17.5)	12 (3.0)	0 (0.0)	28 (6.9)	4 (1.0)	0 (0.0)	56 (14.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	35 (8.8)	2 (0.5)	0 (0.0)
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)		
急性腎不全	11 (2.7)	7 (1.7)		3 (0.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
腎不全	6 (1.5)	3 (0.7)		1 (0.2)			1 (0.3)					
血中尿素増加	4 (1.0)			1 (0.2)			3 (0.8)			1 (0.3)		
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
尿量減少	1 (0.2)											
腎尿細管壊死							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.6.10 及び Table S.6.12 を改変］

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）

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
腎毒性	5 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	5 (13.5)			1 (2.7)			4 (15.4)			4 (15.4)		

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．

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-5］

6)　皮膚毒性の留意すべき有害事象

皮膚毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，自己免疫性皮膚炎，水疱，皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，湿疹，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，光線過敏性反応，そう痒症，アレルギー性そう痒症，全身性そう痒症，乾癬，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚剥脱，皮膚色素減少，皮膚刺激，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，蕁麻疹及び尋常性白斑を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1）　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-37 に示した．

皮膚毒性の有害事象は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 27.1%（16/59 名），33.3%（18/54 名）及び 38.9%（21/54 名）に認められた．皮膚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 群で発疹がそれぞれ 13.6%（8/59 名），11.1%（6/54 名）及び 22.2%（12/54 名），そう痒症がそれぞれ 13.6%（8/59 名），11.1%（6/54 名）及び 14.8%（8/54 名）並びに斑状丘疹状皮疹がそれぞれ 5.1%（3/59 名），7.4%（4/54 名），5.6%（3/54 名）であり，10 mg/kg 群で紅斑が 7.4%（4/54 名），蕁麻疹が 5.6%（3/54 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象は 2 mg/kg 群でそう痒症及び斑状皮疹が各 1.9%（1/54 名），10 mg/kg 群で丘疹状皮疹が 1.9%（1/54 名）に認められた．

皮膚毒性の副作用は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 22.0%（13/59 名），22.2%（12/54 名）及び 29.6%（16/54 名）に認められた．皮膚毒性の有害事象の中で高頻度で認められた副作用は 0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で発疹がそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 14.8%（8/54 名），そう痒症がそれぞれ 10.2%（6/59 名），9.3%（5/54 名）及び 13.0%（7/54 名）であり，10 mg/kg 群で紅斑が 7.4%（4/54 名）に認められた．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は 2 mg/kg 群でそう痒症及び斑状皮疹が各 1.9%（1/54 名）に認められた．

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）

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
皮膚毒性	16 (27.1)			13 (22.0)		
発疹	8 (13.6)			6 (10.2)		
そう痒症	8 (13.6)			6 (10.2)		
斑状丘疹状皮疹	3 (5.1)			1 (1.7)		
蕁麻疹						
紅斑						
斑状皮疹	1 (1.7)			1 (1.7)		
皮膚炎						
湿疹						
手掌・足底発赤知覚不全症候群						
全身性そう痒症	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 2.7.4.2-37　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）（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 （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（%）
そう痒性皮疹	2	(3.4)					2	(3.4)				
剥脱性皮膚炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
乾癬												
丘疹性皮疹												
皮膚剥脱												
皮膚刺激												

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 2.7.4.2-37　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）（続き 2）

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	
皮膚毒性	18	(33.3)	2	(3.7)			12	(22.2)	2	(3.7)		
発疹	6	(11.1)					5	(9.3)				
そう痒症	6	(11.1)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
斑状丘疹状皮疹	4	(7.4)					3	(5.6)				
蕁麻疹	2	(3.7)										
紅斑												
斑状皮疹	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
皮膚炎	2	(3.7)					1	(1.9)				
湿疹	1	(1.9)										
手掌・足底発赤知覚不全症候群												

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

因果関係の判定基準：

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と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 2.7.4.2-37　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）（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 （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（%）
全身性そう痒症	1	(1.9)					1	(1.9)				
そう痒性皮疹												
剥脱性皮膚炎												
乾癬												
丘疹性皮疹												
皮膚剥脱												
皮膚刺激												

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 2.7.4.2-37　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）（続き 4）

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	
皮膚毒性	21	(38.9)	1	(1.9)			16	(29.6)				
発疹	12	(22.2)					8	(14.8)				
そう痒症	8	(14.8)					7	(13.0)				
斑状丘疹状皮疹	3	(5.6)					1	(1.9)				
蕁麻疹	3	(5.6)					2	(3.7)				
紅斑	4	(7.4)					4	(7.4)				
斑状皮疹												
皮膚炎												
湿疹	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 2.7.4.2-37　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）（続き 5）

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（%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	(3.7)					2	(3.7)				
全身性そう痒症												
そう痒性皮疹												
剥脱性皮膚炎												
乾癬	1	(1.9)					1	(1.9)				
丘疹性皮疹	1	(1.9)	1	(1.9)								
皮膚剥脱	1	(1.9)										
皮膚刺激	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．

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）

本試験で発現した皮膚毒性の留意すべき有害事象について，全体の結果を表 2.7.4.2-38 に，日本人の結果を表 2.7.4.2-39 に示した．

a） 全体

本薬群で皮膚毒性の有害事象は 37.2%（151/406 名）に認められた．2%以上に認められた事象は，そう痒症が 18.5%（75/406 名），発疹が 15.8%（64/406 名），紅斑及び斑状丘疹状皮疹が各 4.7%（19/406 名）並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群が 2.5%（10/406 名）であった．皮膚毒性の副作用は 24.9%（101/406 名）に認められた．2%以上に認められた事象は，そう痒症が 14.0%（57/406 名），発疹が 10.1%（41/406 名），斑状丘疹状皮疹が 3.9%（16/406 名）及び紅斑が 2.7%（11/406 名）であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は 1.0%（4/26 名）に認められ，発疹が 0.5%（2/406 名）並びに斑状丘疹状皮疹及び斑状皮疹が各 0.2%（1/406 名）に認められた．

エベロリムス群では皮膚毒性の有害事象は 44.6%（177/397 名）に認められた．2%以上に認められた事象は，発疹が 23.2%（92/397 名），そう痒症が 12.6%（50/397 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群が 6.3%（25/397 名），斑状丘疹状皮疹が 5.0%（20/397 名）及び紅斑が 2.8%（11/397 名）であった．皮膚毒性の副作用は 38.5%（153/397 名）に認められた．2%以上に認められた事象は，発疹が 19.9%（79/397 名），そう痒症が 9.8%（39/397 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群が 5.5%（22/397 名）及び斑状丘疹状皮疹が 4.8%（19/397 名）であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は 1.3%（5/397 名）に認められ，発疹が 0.8%（3/397 名）並びに紅斑及び薬疹が各 0.3%（1/397 名）に認められた．

本薬群の皮膚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．

b） 日本人

本薬群で皮膚毒性の有害事象は 48.6%（18/37 名）に認められた．5%以上に認められた事象は，発疹が 27.0%（10/37 名），そう痒症が 16.2%（6/37 名）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が 10.8%（4/37 名）であった．皮膚毒性の副作用は 16.2%（6/37 名）に認められた．5%以上に認められた事象は，発疹が 8.1%（3/37 名）及びそう痒症が 5.4%（2/37 名）であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は認められなかった．

エベロリムス群で皮膚毒性の有害事象は 73.1%（19/26 名）に認められた．5%以上に認められた事象は，発疹及びそう痒症が各 26.9%（7/26 名）並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群が 23.1%（6/26 名）であった．皮膚毒性の副作用は 69.2%（18/26 名）に認められた．5%以上に認められた事象は，発疹及びそう痒症が各 23.1%（6/26 名）並びに手掌・足底発赤知

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

覚不全症候群が 19.2%（5/26 名）であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の副作用は薬疹が 3.8%（1/26 名）に認められた．

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）

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
皮膚毒性	151 (37.2)	6 (1.5)	0 (0.0)	101 (24.9)	4 (1.0)	0 (0.0)	177 (44.6)	5 (1.3)	0 (0.0)	153 (38.5)	5 (1.3)	0 (0.0)
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)	
紅斑	19 (4.7)			11 (2.7)			11 (2.8)	1 (0.3)		6 (1.5)	1 (0.3)	
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)		
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)		
斑状皮疹	6 (1.5)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.8)			3 (0.8)		
そう痒性皮疹	6 (1.5)			3 (0.7)			3 (0.8)			3 (0.8)		
全身性皮疹	5 (1.2)			4 (1.0)			3 (0.8)			3 (0.8)		
蕁麻疹	5 (1.2)			3 (0.7)			6 (1.5)			3 (0.8)		
皮膚炎	4 (1.0)			3 (0.7)			1 (0.3)					
全身性そう痒症	4 (1.0)			3 (0.7)			6 (1.5)			5 (1.3)		
湿疹	3 (0.7)			2 (0.5)			4 (1.0)					
多形紅斑	3 (0.7)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
乾癬	2 (0.5)						1 (0.3)					
紅斑性皮疹	2 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
丘疹性皮疹	2 (0.5)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚色素減少	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
光線過敏性反応	1 (0.2)						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 2.7.4.2-38　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）（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 （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（%）
皮膚剥脱	1 (0.2)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚刺激	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
水疱							2 (0.5)			2 (0.5)		
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)		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.6.10 及び Table S.6.12 を改変］

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）

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
皮膚毒性	18 (48.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (73.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	18 (69.2)	1 (3.8)	0 (0.0)
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)		
多形紅斑	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
斑状丘疹状皮疹	1 (2.7)			1 (2.7)								
皮膚剥脱	1 (2.7)											
蕁麻疹	1 (2.7)			1 (2.7)			1 (3.8)			1 (3.8)		
薬疹							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.2.7.4.3-6］

7） 過敏症／infusion reaction

過敏症／infusion reaction も留意すべき有害事象のカテゴリーに従って検討した．過敏症／infusion reaction には，事象名としてアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，気管支痙攣，過敏症及び注入に伴う反応を含めた（表 2.7.4.7-21）．

（1） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験で発現した過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-40 に示した．

過敏症／infusion reaction 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），3.7%（2/54 名）及び 20.4%（11/54 名）に認められた．過敏症／infusion reaction の有害事象の中でいずれかの群で高頻度で認められた事象は過敏症であり，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），1.9%（1/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．Grade 3 以上の過敏症／infusion reaction の有害事象は認められなかった．

過敏症／infusion reaction 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 1.7%（1/59 名），3.7%（2/54 名）及び 20.4%（11/54 名）に認められた．過敏症／infusion reaction の中でいずれかの群で高頻度で認められた副作用は過敏症であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 1.7%（1/59 名），1.9%（1/54 名）及び 16.7%（9/54 名）に認められた．

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）
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
過敏症／注入反応	3　(5.1)			1　(1.7)		
過敏症	3　(5.1)			1　(1.7)		
注入に伴う反応						
気管支痙攣						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1J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 2.7.4.2-40　過敏症／infusion reaction の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
過敏症／注入反応	2　(3.7)			2　(3.7)		
過敏症	1　(1.9)			1　(1.9)		
注入に伴う反応	1　(1.9)			1　(1.9)		
気管支痙攣						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1J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 2.7.4.2-40　過敏症／infusion reaction の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	
過敏症／注入反応	11	(20.4)					11	(20.4)				
過敏症	9	(16.7)					9	(16.7)				
注入に伴う反応	2	(3.7)					2	(3.7)				
気管支痙攣	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］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験で発現した過敏症／infusion reaction の有害事象及び副作用について，全体の結果を表 2.7.4.2-41 に，日本人の結果を表 2.7.4.2-42 に示した．

a） 全体

本薬群で過敏症／infusion reaction の有害事象は 6.2%（25/406 名）に認められた．認められた事象は，注入に伴う反応が 3.2%（13/406 名），過敏症が 3.0%（12/406 名）及びアナフィラキシー反応が 0.2%（1/406 名）であった．過敏症／infusion reaction の副作用は 5.2%（21/406 名）に認められた．認められた事象は注入に伴う反応が 3.2%（13/406 名），過敏症が 2.0%（8/406 名）及びアナフィラキシー反応が 0.2%（1/406 名）であり，そのうちアナフィラキシー反応は Grade 3-4 であった．

エベロリムス群では過敏症／infusion reaction の有害事象は 1.0%（4/394 名）に認められ，認められた事象はすべて過敏症であった．このうち 0.3%（1/394 名）は副作用と判断された．Grade 3-4 の過敏症／infusion reaction の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の過敏症／infusion reaction の副作用の発現率は数値的に高かった．

b） 日本人

本薬群で過敏症／infusion reaction の有害事象は 8.1%（3/37 名）に認められた．認められた事象は注入に伴う反応が 5.4%（2/37 名）及び過敏症が 2.7%（1/37 名）であり，すべて副作用と判断された．

エベロリムス群では過敏症／infusion reaction の有害事象は認められなかった．

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）

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
過敏症／注入反応	25 (6.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	21 (5.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	13 (3.2)			13 (3.2)								
過敏症	12 (3.0)			8 (2.0)			4 (1.0)			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)							

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 2.7.4.2-42　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）

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
過敏症／注入反応	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	2 (5.4)			2 (5.4)								
過敏症	1 (2.7)			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.2.7.4.3-7］

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験における因果関係の否定できない死亡例及び重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに記述した.

2.7.4.2.3 免疫介在性有害事象（IMAE）

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）で認められた免疫介在性有害事象（IMAE）について，最終投与後 100 日までの事象を治験薬との関連性とは関係なく記載した．免疫介在性有害事象（IMAE）は，臨床上の関心から，有害事象をより詳細に分類したものである.

2.7.4.2.3.1 内分泌系 IMAE

1) 副腎機能不全 IMAE

副腎機能不全 IMAE は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 2.0%（8/406 名）及び 0.3%（1/397 名）に認められた．本薬群の 8 名に 8 件の副腎機能不全が認められ，そのうち 3 件は Grade 3 であり，他の 5 件は Grade 2 以下であった．3 名に発現した 3 件は SAE と判断された.

2) 下垂体炎 IMAE

下垂体炎 IMAE は本薬群で 0.5%（2/406 名）に認められ，エベロリムス群では認められなかった．本薬群の 2 名に 2 件の下垂体炎が認められた．本薬群の 2 件のうち，1 件は Grade 3 であり，他の 1 件は Grade 1 であった.

3) 甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE

甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 8.1%（33/406 名）及びエベロリムス群で 2.3%（9/397 名）に認められた．本薬群の 33 名（33 件）のうち，32 件は甲状腺機能低下症であり，他の 1 件は甲状腺炎であった．本薬群の 33 件のうち，2 件は Grade 3 であり，他の 31 件は Grade 2 以下であった.

4) 甲状腺機能亢進症 IMAE

甲状腺機能亢進症 IMAE は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 2.5%（10/406 名）及び 0.3%（1/397 名）に認められた．本薬群の 10 名に 10 件の甲状腺機能亢進症が認められた．本薬群の 10 件はいずれも Grade 2 以下であった.

5）　糖尿病 IMAE

糖尿病 IMAE は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 1.5%（6/406 名）及び 2.3%（9/397 名）に認められた．本薬群の 6 名（6 件）のうち，4 件は糖尿病，1 件は糖尿病性ケトアシドーシス，1 件は 1 型糖尿病であった．本薬群の 6 件のうち，3 件が Grade 3 であり，他の 3 件は Grade 2 以下であった．2 名に発現した 2 件が SAE と判断された（Grade 3 の糖尿病及び Grade 3 の糖尿病性ケトアシドーシス）．

2.7.4.2.3.2　　下痢／大腸炎関連 IMAE

下痢／大腸炎は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 28.3%（115/406 名）及び 33.8%（134/397 名）に認められた．このうち本薬群の 3.2%（13/406 名）が下痢／大腸炎 IMAE と判断され，エベロリムス群では下痢／大腸炎 IMAE は認められなかった．

下痢／大腸炎 IMAE が認められた本薬群の 13 名（15 件）のうち，12 件は下痢，3 件は大腸炎であった．12 件の下痢のうち 4 件が Grade 3，3 件の大腸炎のうち 1 件が Grade 3 であった．他の 10 件は Grade 2 以下であった．5 名に発現した 5 件が SAE と判断された（3 件の Grade 3 の下痢，1 件の Grade 3 の大腸炎，1 件の Grade 2 の下痢）．

2.7.4.2.3.3　　肝炎関連 IMAE

肝炎は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 15.3%（62/406 名）及び 11.1%（44/397 名）に認められた．このうち本薬群の 1.5%（6/406 名）が肝炎関連 IMAE と判断され，エベロリムス群では肝炎関連 IMAE は認められなかった．

肝炎関連 IMAE が認められた本薬群の 6 名（11 件）のうち，5 件はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，4 件はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，1 件は自己免疫性肝炎，1 件は血中アルカリフォスファターゼ増加であった．5 件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のうち 4 件が Grade 3，4 件のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のうち 2 件が Grade 3，1 件の自己免疫性肝炎のうち 1 件が Grade 3 であった．他の 4 件は Grade 2 以下であった．3 名に発現した 4 件が SAE と判断された（Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，Grade 3 の自己免疫性肝炎，Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）．

2.7.4.2.3.4　　肺臓炎関連 IMAE

肺臓炎は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 6.4%（26/406 名）及び 18.1%（72/397 名）に認められた．このうち本薬群の 4.4%（18/406 名）及びエベロリムス群の 9.8%（39/397 名）が肺臓炎関連 IMAE と判断された．

肺臓炎関連 IMAE が認められた本薬群の 18 名（18 件）のうち，17 件は肺臓炎，1 件は間質性肺疾患であった．17 件の肺臓炎のうち 1 件が Grade 4，4 件が Grade 3 であった．他の 12 件は Grade 2 以下であった．7 名に発現した 7 件の肺臓炎が SAE と判断された（Grade 4 が 1 件，Grade 3 が 4 件及び Grade 2 が 2 件）．

2.7.4.2.3.5 腎炎及び腎機能不全関連 IMAE

腎炎及び腎機能不全は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 18.5%（75/406 名）及び 16.1%（64/397 名）に認められた．このうち本薬群の 3.0%（12/406 名）及びエベロリムス群の 0.5%（2/397 名）が腎炎及び腎機能不全関連 IMAE と判断された．

腎炎及び腎機能不全関連 IMAE が認められた本薬群の 12 名（12 件）のうち，4 件は血中クレアチニン増加，4 件は腎不全，3 件は急性腎不全，1 件は尿細管間質性腎炎であった．4 件の腎不全のうち 2 件が Grade 3，3 件の急性腎不全のうち 1 件が Grade 4，2 件が Grade 3 であった．他の 7 件は Grade 2 以下であった．

6 名に発現した 6 件が SAE と判断された（Grade 4 の急性腎不全 1 件，Grade 3 の急性腎不全 2 件，Grade 3 の腎不全 2 件及び Grade 2 の腎不全 1 件）．

2.7.4.2.3.6 発疹関連 IMAE

発疹は本薬群及びエベロリムス群でそれぞれ 22.7%（92/406 名）及び 28.7%（114/397 名）に認められた．このうち本薬群の 7.4%（30/406 名）及びエベロリムス群の 5.5%（22/397 名）が発疹関連 IMAE と判断された．

発疹関連 IMAE が認められた本薬群の 30 名（30 件）のうち 23 件は発疹，7 件は斑状丘疹状皮疹であった．23 件の発疹のうち 2 件が Grade 3，7 件の斑状丘疹状皮疹のうち 2 件が Grade 3 であった．他の 26 件は Grade 2 以下であった．SAE と判断された事象はなかった．

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査，血液生化学的検査

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．以下では，シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し，臨床検査値の変動について検討した．

2.7.4 臨床的安全性
ニボルマブ（RCC）

1)　海外第Ⅰ相試験（CA209003）

本試験の RCC 患者におけるベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-22 に示した.

治験期間中に認められたほとんどの異常値は Grade 1 又は 2 であり，1 mg/kg 群での Grade が 2 以上悪化した検査値は AST，ヘモグロビン及び白血球でそれぞれ 2 名，1 名及び 1 名であった．10 mg/kg 群での Grade が 2 以上悪化した検査値は ALT が 4 名，AST が 3 名，ALP，リンパ球及び好中球が各 2 名並びにヘモグロビン，血小板数，総ビリルビン及び白血球が各 1 名で認められた.

2)　海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-23 に示した．また，肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-26 に示した.

血液学的検査値はほとんどの被験者で安定していたが，ヘモグロビンについてはベースラインから Grade が悪化した被験者が多かった.

Grade が 2 以上悪化し，かつ Grade3 以上となった検査項目は 0.3 mg/kg 群でヘモグロビンが 1 名，血小板数が 1 名，ALP が 1 名，AST が 3 名，ALP が 2 名及び総ビリルビンが 1 名であった．2 mg/kg 群では，ヘモグロビンが 2 名，白血球が 1 名，絶対好中球数が 1 名，ALP が 2 名，AST が 1 名，ALT が 2 名及び総ビリルビンが 1 名であった．10 mg/kg 群でヘモグロビンが 1 名，白血球 1 名，絶対好中球数 2 名，ALP が 1 名，AST が 2 名，ALT が 3 名及び総ビリルビンが 2 名であった.

ALT 又は AST が正常値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 8.4%，5 倍を超えた被験者は 5.4%，10 倍を超えた被験者は 1.8%及び 20 倍を超えた被験者は 1.2%であった．総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 3.6%であった．また，ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超え，かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える被験者は 2.4%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）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-24 に，日本人のシフトテーブルを表 2.7.4.7-25 に，また全体の肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-27 に，日本人の発現頻度を表 2.7.4.7-28 に示した.

a)　全体

本薬群でほとんどの異常値は Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，低ナトリウム血症が 26 名，ヘモグロビンが

21 名，リンパ球数が 18 名，ALT 及び高カリウム血症が各 13 名，AST 及び高カルシウム血症が各 11 名，クレアチニンが 8 名，ALP 及び低カリウム血症が各 5 名，低カルシウム血症及び高マグネシウム血症各 3 名，総ビリルビンが 2 名並びに血小板数，白血球数及び低マグネシウム血症各 1 名であった．

エベロリムス群でほとんどの異常値は Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ヘモグロビンが 37 名，リンパ球数が 29 名，低ナトリウム血症が 21 名，血小板数が 7 名，AST 及び高カリウム血症が 6 名，クレアチニンが 5 名，絶対好中球数，ALT 及び低カリウム血症が 3 名，ALP，総ビリルビン及び低カルシウム血症が 2 名並びに高カルシウム血症が 1 名であった．

本薬群で ALT 又は AST が施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 7.0%（28/401 名）認められ，ULN の 5 倍を超えた被験者は 4.0%（16/401 名）認められた．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 1.5%（6/401 名）認められた．Hy's law[3)] の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン＞2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は 0.7%（3/401 名）認められた．

エベロリムス群で ALT 又は AST が施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 3.7%（14/377 名）認められ，ULN の 5 倍を超えた被験者は 1.6%（6/397 名）認められた．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 0.5%（2/397 名）であった．Hy's law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン＞2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．

b） 日本人

本薬群でほとんどの異常値は Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，ヘモグロビンが 4 名，リンパ球数及び低カリウム血症が各 2 名並びに血小板数，ALP 及び ALT が各 1 名であった．

エベロリムス群でほとんどの異常値は Grade 1 又は 2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，血小板数，リンパ球数，絶対好中球数，AST，高カリウム血症及び低ナトリウム血症が各 1 名であった．

本薬群で ALT 又は AST が施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 10.8%（4/37 名）認められ，ULN の 5 倍を超えた被験者は 2.7%（1/37 名）認められた．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかった．Hy's law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン＞2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．

エベロリムス群で本薬群で ALT 又は AST が施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者は 8.0%（2/26 名）認められ，ULN の 5 倍を超えた被験者は 4.0%（1/26 名）認められた．

また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかった．Hy's law の基準（ALT or AST＞3xULN かつ前後 1 日以内での総ビリルビン＞2xULN）に従って薬物性肝障害と判定された被験者は認められなかった．

2.7.4.3.2 甲状腺機能検査

1） 海外第Ⅱ相試験（CA209010）

本試験における甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.7-29 に示した．

本薬群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）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 15.3%（9/59 名），13.0%（7/54 名）及び 14.8%（8/54 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加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 8.5%（5/59 名），5.6%（3/54 名）及び 3.7%（2/54 名）であった．ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）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 5.1%（3/59 名），13.0%（7/54 名）及び 5.6%（3/54 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 0.3 mg/kg 群で 3.4%（2/59 名）であり，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群では認められなかった．

2） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における甲状腺機能異常の発現頻度について全体の結果を表 2.7.4.7-30 に示した．

a） 全体

本薬群で 45.9%の被験者がベースライン時から治療期にかけて正常値であった．ベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は 19.6%（75/382 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 13.4%（51/382 名）であった．ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 11.8%（45/382 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 5.0%（19/382 名）であった．

エベロリムス群でベースライン時の TSH が正常値上限以下で TSH 増加（正常値上限超）が認められた被験者は 10.5%（38/361 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（正常値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 5.0%（18/361 名）であった．ベースライン時の TSH が正常値下限以上で TSH 減少（正常値下限未満）が認められた被験者は 11.6%（42/361 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又

は free T4 増加（正常値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 2.5%（9/361 名）であった.

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

各試験では，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として，血圧，脈拍数，体温，体重，心電図，胸部 X 線，Performance Status などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．これらの観察項目について，本薬の安全性上の問題を示唆する結果は得られていない.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）について，年齢，性別，地域及び人種についてサブグループ解析を行った.

一部で数値的に大きな開きのあるサブグループがあるが，各サブグループの分母となる対象被験者数が少ない，あるいは認められた事象の発現数が少ないため結果の解釈には限界があり，確定的な結論を出すことはできなかった.

2.7.4.5.1.1 年齢

1) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における年齢（65 歳未満／65 歳以上）を層別因子とした有害事象及び副作用の全体での Grade 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.7-31 及び表 2.7.4.7-33 に，日本人での発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.7-32 及び表 2.7.4.7-34 示した.

a) 全体

本薬群（65 未満：254 名，65 歳以上：152 名）の年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも 97%以上であり，Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 2.4%（6 名），65 歳以上が 5.3%（8 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 51.6%（131 名），65 歳以上が 55.9%（85 名）であった．年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも 75%以上であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 20.1%（51 名），65 歳以上が 16.4%（25 名）であった．なお，Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった．65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10%以上高かった Grade 3-4 の SOC 分類の有害事象及び副作用はなかった．高齢者で副作用の発現率及び重症度について明らかな違いは認められなかった.

一方，エベロリムス群の（65 未満：231 名，65 歳以上：166 名）年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも 97%以上であり，Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 6.5%（15 名），65 歳以上が 7.2%（12 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 55.0%（127 名），65 歳以上が 58.4%（97 名）であった．副作用の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 86.1%（199 名）及び 90.4%（150 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 0.9%（2 名），65 歳以上では認められなかった．Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 35.1%（81 名），65 歳以上が 38.6%（64 名）であった．

b） 日本人

本薬群（65 未満：17 名，65 歳以上：20 名）の年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上はそれぞれ 94.1%（16 名）及び 100%（20 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率は 65 歳以上が 5.0%（1 名），65 歳未満では認められなかった．Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 52.9%（9 名），65 歳以上が 60.0%（12 名）であった．年齢層別の副作用の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 70.6%（12 名）及び 85.0%（17 名）であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 17.6%（3 名），65 歳以上が 20.0%（4 名）であった．なお，Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった．65 歳未満と比較して 65 歳以上で発現率が 10%以上高かった Grade 3-4 の SOC 分類の有害事象及び副作用はなかった．高齢者で副作用の発現率及び重症度について明らかな違いは認められなかった．

一方，エベロリムス群の（65 未満：10 名，65 歳以上：16 名）年齢層別の有害事象の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれも 100%であり，Grade 3-4 の有害事象の発現率は 65 歳未満が 80.0%（8 名），65 歳以上が 62.5%（10 名）であった．Grade 5 の有害事象はいずれの年齢層でも認められなかった．副作用の発現率は 65 歳未満及び 65 歳以上いずれも 100%であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は 65 歳未満が 60.0%（6 名），65 歳以上が 50.0%（8 名）であった．Grade 5 の副作用はいずれの年齢層でも認められなかった．

2.7.4.5.1.2 性別

1） 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における性別を層別因子とした有害事象及び副作用の全体の Grade 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.7-35 及び表 2.7.4.7-37 に示した．また，日本人の Grade 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.7-36 及び表 2.7.4.7-38 に示した．

a） 全体

本薬群（男性：312 名，女性：94 名）の性別の有害事象の発現率は男性が 97.4%（304 名），女性が 98.9%（93 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 4.2%（13 名），

女性が 1.1%（1 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 49.7%（155 名），女性が 64.9%（61 名）であった．副作用の発現率は男性が 77.9%（243 名），女性が 80.9%（76 名）であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 17.9%（56 名），女性が 21.3%（20 名）であった．Grade 5 の副作用はいずれの性別でも認められなかった．男性と女性との比較で，発現率に 10%以上の差が認められた副作用はなかった．

一方，エベロリムス群（男性：293 名，女性：104 名）の性別の有害事象の発現率は男性が 96.6%（283 名），女性が 99.0%（103 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率は男性が 6.5%（19 名），女性が 7.7%（8 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 56.7%（166 名），女性が 55.8%（58 名）であった．副作用の発現率は男性が 86.0%（252 名），女性が 93.3%（97 名）であり，Grade 5 の副作用の発現率は男性が 0.3%（1 名），女性が 1.0%（1 名），Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 35.5%（104 名），女性が 39.4%（41 名）であった．

b） 日本人

本薬群（男性：26 名，女性：11 名）の性別の有害事象の発現率は男性が 96.2%（25 名），女性が 100.0%（11 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率は男性 3.8%（1 名）でのみ認められた．Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 53.8%（14 名），女性が 63.6%（7 名）であった．副作用の発現率は男性が 76.9%（20 名），女性が 81.8%（9 名）であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 19.2%（5 名），女性が 18.2%（2 名）であった．Grade 5 の副作用はいずれの性別でも認められなかった．

男性と比較して女性で発現率が 10%以上高かった副作用は，リンパ球数減少［男性：3.8%（1/26 名），女性：18.2%（2/11 名）］，体重減少［男性：3.8%（1/26 名），女性：18.2%（2/11 名）］，白血球数減少［男性：3.8%（1/26 名），女性：18.2%（2/11 名）］，下痢［男性：7.7%（2/26 名），女性：27.3%（3/11 名）］，悪心［男性：3.8%（1/26 名），女性：18.2%（2/11 名）］，発熱［男性：7.7%（2/26 名），女性：27.3%（3/11 名）］及び貧血［男性：7.7%（2/26 名），女性：36.4%（4/11 名）］であった．

女性と比較して男性で発現率が 10%以上高かった副作用は，発疹［男性：11.5%（3/26 名），女性：0.0%（0/11 名）］及び疲労［男性：19.2%（5/26 名），女性：9.1%（1/11 名）］であった．

一方，エベロリムス群（男性：21 名，女性：5 名）の性別の有害事象の発現率は男性が 100.0%（21 名），女性が 100.0%（5 名）であり，Grade 3-4 の有害事象の発現率は男性が 66.7%（14 名），女性が 80.0%（4 名）であった．なお，Grade 5 の有害事象はいずれの性別でも認められなかった．副作用の発現率は男性が 100.0%（21 名），女性が 100.0%（5 名）

であり，Grade 3-4 の副作用の発現率は男性が 52.4%（11 名），女性が 60.0%（3 名）であった．なお，Grade 5 の副作用はいずれの性別でも認められなかった．

2.7.4.5.1.3 地域

1) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における地域を層別因子とした本薬及びエベロリムスの有害事象及び副作用の全体の Grade 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.7-39，表 2.7.4.7-40，表 2.7.4.7-41 及び表 2.7.4.7-42 に示した．

本薬群の有害事象の発現率は欧州（139 名），米国／カナダ（172 名）及びその他地域（95 名）でそれぞれ，97.8%（136 名），98.3%（169 名）及び 96.8%（92 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率はそれぞれ 3.6%（5 名），1.7%（3 名）及び 6.3%（6 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率は 48.9%（68 名），57.0%（98 名）及び 52.6%（50 名）であった．地域別の副作用の発現率はそれぞれ 80.6%（112 名），83.1%（143 名）及び 67.4%（64 名）であり，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 21.6%（30 名），19.8%（34 名）及び 12.6%（12 名）であった．Grade 5 の副作用はすべての地域で認められなかった．地域間の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．

エベロリムス群の有害事象の発現率は欧州（140 名），米国／カナダ（161 名）及びその他地域（96 名）でそれぞれ，98.6%（138 名），96.9%（156 名）及び 95.8%（92 名）であり，Grade 5 の有害事象の発現率はそれぞれ 5.0%（7 名），4.3%（7 名）及び 13.5%（13 名），Grade 3-4 の有害事象の発現率はそれぞれ 54.3%（76 名），57.1%（92 名）及び 58.3%（56 名）であった．地域別の副作用の発現率はそれぞれ 92.1%（129 名），89.4%（144 名）及び 79.2%（76 名）であった．Grade 5 の副作用の発現率は欧州で 0.7%（1 名），その他地域で 1.0%（1 名）であり，米国／カナダでは認められなかった．Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 36.4%（51 名），34.2%（55 名）及び 40.6%（39 名）であった．

2.7.4.5.1.4 人種

1) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）

本試験における人種を層別因子とした本薬及びエベロリムスの有害事象及び副作用の全体の Grade 別発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.7-43，表 2.7.4.7-44，表 2.7.4.7-45 及び表 2.7.4.7-46 に示した．

本薬群の人種別の有害事象の発現率は白人（350 名），アジア人（42 名），黒人又はアフリカ系アメリカ人（1 名）及びその他の人種（13 名）で 97.7%（342 名），97.6%（41 名），100%（1 名）及び 100%（13 名）であり，Grade 5 の有害事象は白人で 3.4%（12 名），ア

ジア人で 4.8%（2 名）であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他の人種では認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 52.6%（184 名），57.1%（24 名），100%（1 名）及び 53.8%（7 名）であった．人種別の副作用の発現率はそれぞれ 78.6%（275 名），78.6%（33 名），100%（1 名）及び 76.9%（10 名）であり，Grade 3-4 の副作用は白人で 19.1%（67 名），アジア人で 19.0%（8 名），黒人又はアフリカ系アメリカ人で 100%（1 名）であり，その他の人種では認められなかった．Grade 5 の副作用はすべての人種で認められなかった．黒人又はアフリカ系アメリカ人で被験者数が少ないためにばらつきが出た以外には，人種間の有害事象及び副作用の発現率について明らかな違いは認められなかった．

エベロリムス群の人種別の有害事象の発現率は白人（356 名），アジア人（30 名），黒人又はアフリカ系アメリカ人（4 名）及びその他の人種（7 名）でそれぞれ 96.9%（345 名），100%（30 名），100%（4 名）及び 100%（7%）であり，Grade 5 の有害事象は白人にのみ 7.6%（27 名）認められ，Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 55.1%（196 名），66.7%（20 名），75.0%（3 名）及び 71.4%（5 名）であった．人種別の副作用の発現率はそれぞれ 86.5%（308 名），100%（30 名），100%（4 名）及び 100%（7 名）であり，Grade 5 の副作用は白人のみに 0.6%（2 名）認められた．Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 34.6%（123 名），53.3%（16 名），50.0%（2 名）及び 57.1%（4 名）に認められた．

2.7.4.5.1.5　　PD-L1 発現

国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025）において，PD-L1 発現が 1%，5%又は 10%を陽性とした各部分集団では，有害事象発現率に一貫性のある差異は認められなかった．

2.7.4.5.2　　薬物相互作用

抗体医薬品である本薬は，チトクローム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため，併用薬と相互作用しないと考えられた．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 [4] がある．本薬を 0.3～10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき，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．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［2.7.2.2.2.1］．

以上から，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．

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において，本薬 10 mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 8 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが，催奇形性は認められなかった．また，出生児の成長及び発達に影響は認められなかった．なお，本薬は出生児の血清中で認められている．

本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが，ヒト IgG は乳汁中に移行するため，本薬も移行する可能性がある．

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠する可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報はない．なお，臨床試験及び市販後の情報では，7 名の妊娠が報告されており，そのうち 2 名は曝露された患者が妊娠し，1 名は子宮外妊娠が認められ，1 名は経過の報告がなかった．その他の 5 名は患者のパートナーが妊娠し，1 名は正常に出産し，4 名は経過の報告がなかった．

以上を踏まえ，本薬の添付文書では「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に以下を記載し，注意喚起している．

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること．

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．

2.7.4.5.4 過量投与

本薬について，重大な過量投与の報告はない．なお，本薬は国内第 I 相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが，用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は認められなかった［2.7.6.1］．

2.7.4.5.5 薬物乱用

薬物乱用の報告はない．また，本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

2.7.4.5.6　　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の報告はない．なお，本薬の抗腫瘍効果は長期間維持される傾向が認められている［2.7.3.5］．

2.7.4.5.7　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え，これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない．本薬の比較的よく見られる副作用として疲労が報告されている（2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象）．疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため，疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある．

2.7.4.6　　市販後データ

国内外で得られた本薬の市販後安全性情報を，BMS による定期ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（5.3.6-1）に基づいて以下に示す．

2.7.4.6.1　　使用患者数の推計

本薬は日本，米国，EU，イスラエル，韓国及びマカオで販売されているが，売り上げに関する情報が入手可能なのは，日本及び米国のみである．

日本において，本薬は 2014 年 7 月 4 日に製造販売承認を取得している．使用成績調査（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）の登録患者数から，本薬は [redacted] 人の患者に投与されたと推定される．

米国において，現在，本薬の使用患者数に関する情報は入手可能でなく，売上高から推定した数値を示す．本薬の製造販売承認（2014 年 12 月 22 日）から売上高の調査は 2 四半期実施されており，2014 年第 4 四半期（2014 年 10 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）の本薬の販売量は [redacted] mg，2015 年第 1 四半期（2015 年 1 月 1 日～2015 年 3 月 31 日）は [redacted] mg であり，計 [redacted] mg がこの 2 四半期に販売されたと推定される．2015 年第 2 四半期には第 1 四半期と同程度の販売量が見込まれるため，米国での推定販売量は [redacted] mg となる．2015 年にメラノーマの適応拡大及び肺がんの適応を取得したことを考慮すると，この推定値は低く見積もった値と考えられる．

この推定値と添付文書の情報を基に使用患者数を推定するが，多くの要因（体重等）によって投与量及び投与期間は変動するため，以下の仮定の下で算出する．

1 人の患者が本薬 240 mg を 2 週間間隔で 3 カ月間（6 回）投与されたものと仮定すると，総投与量は 1,440 mg であり，米国における上記期間の使用患者数は，1,080 人と推定される（[redacted]mg÷1,440 mg／患者＝[redacted]人）．

以上より，使用患者数は[redacted]人（米国[redacted]人，日本[redacted]人）と推定される．

2.7.4.6.2　市販後に報告された有害事象

調査期間データ（2014 年 7 月 4 日～2015 年 7 月 3 日）では，668 件の副作用（重篤な副作用：457 件，非重篤な副作用：211 件）が報告され，重篤な副作用のうち 182 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），275 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．

累積データ（2015 年 7 月 3 日まで）では，756 件の副作用（重篤な副作用：538 件，非重篤な副作用：218 件）が報告され，重篤な副作用のうち 195 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），343 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべてが自発報告（当局報告及び論文からの情報）であり，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告はなかった．認められた副作用は表 2.7.4.7-47 に示した．高頻度（8 件以上）で認められた重篤な副作用は，原因不明の死亡（38 件），悪性新生物進行（32 件），発熱（28 件），下痢（26 件），適応外使用（19 件），肺臓炎（17 件），悪心（15 件），大腸炎（13 件），疲労（13 件），間質性肺疾患（12 件），発疹（12 件），胸水（12 件），肝機能異常（10 件），注入に伴う反応（10 件），咳嗽（9 件），嘔吐（8 件），甲状腺機能低下症（8 件），頭痛（8 件）であった．

報告期間において 219 名の死亡が報告され，高頻度（3 名以上）で認められた死亡理由は疾患進行（158 名），原因不明（37 名）及び呼吸不全（4 名）であった．

2.7.4.6.3　現在実施中の臨床試験から得られている安全性情報

参考資料として本薬の最新の PBRER を［5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書］に添付した．

本薬の臨床開発は小野薬品工業株式会社と BMS 社が共同で進めている．両社がこれまでに国内外で実施した臨床試験には約[redacted]名の被験者が組入れられ，約[redacted]名の被験者に本薬が投与され，約[redacted]名の被験者が現在実施中の二重盲検試験に組入れられている．本薬の単剤療法，並びに他剤との併用療法について，これまでに実施している臨床試験で対象とした主ながん腫は，腎細胞がん（RCC），悪性黒色腫，非小細胞肺がん（NSCLC），肝

細胞がん（HCC），固形がん及び血液がんである．加えて，本薬は C 型肝炎ウイルス（HCV）感染の単剤治療についても検討されている．

本薬の主たる安全性上の懸念は炎症性の副作用であり，2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析に示したように，本薬の重要な特定されたリスクには内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性及び腎毒性がある．新たに特定されたリスクは，中毒性表皮壊死症を含む発疹関連の免疫介在有害事象，ブドウ膜炎，膵炎，ギラン・バレー症候群，筋無力症候群，脳炎を含むその他の免疫介在有害事象，及び重度の注入反応である．また，その他の潜在的リスクとして胚胎児への毒性が追加されている．

2.7.4.7　　付録

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）

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
SUBJECTS WITH PRIOR SYSTEMIC REGIMEN IN THE METASTATIC SETTING (%)	60 (100.0)	54 (100.0)	54 (100.0)	168 (100.0)
SYSTEMIC THERAPY REGIMEN (GENERIC NAME) (%)				
AXITINIB	0	3 (5.6)	3 (5.6)	6 (3.6)
BEVACIZUMAB	2 (3.3)	2 (3.7)	3 (5.6)	7 (4.2)
BEVACIZUMAB / ERLOTINIB	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
BEVACIZUMAB / EVEROLIMUS	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
BEVACIZUMAB / INTERFERON / INTERLEUKIN 2 / INVESTIGATIONAL DRUG	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
BEVACIZUMAB / INTERLEUKIN 2	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
BEVACIZUMAB / INVESTIGATIONAL DRUG	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
BEVACIZUMAB / SORAFENIB	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
BEVACIZUMAB / SUNITINIB	3 (5.0)	0	0	3 (1.8)
BEVACIZUMAB / TEMSIROLIMUS	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
BORTEZOMIB / NUTRITIONAL SUPPLEMENT / PENTOSTATIN	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
DENILEUKIN DIFTITOX / INTERLEUKIN 2	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
EVEROLIMUS	19 (31.7)	18 (33.3)	17 (31.5)	54 (32.1)
EVEROLIMUS / INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	1 (1.7)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
EVEROLIMUS / SORAFENIB	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
GEFITINIB / SUNITINIB	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
GEMCITABINE / SORAFENIB	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
GEMCITABINE / SUNITINIB	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
INTERFERON / INTERLEUKIN 2	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
INTERFERON / SUNITINIB	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
INTERLEUKIN 2	15 (25.0)	9 (16.7)	9 (16.7)	33 (19.6)
INTERLEUKIN 21 / SORAFENIB	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	4 (6.7)	1 (1.9)	5 (9.3)	10 (6.0)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC / SORAFENIB	2 (3.3)	1 (1.9)	2 (3.7)	5 (3.0)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC / SUNITINIB	1 (1.7)	1 (1.9)	0	2 (1.2)

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）（続き）

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY / SUNITINIB	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
PAZOPANIB	15 (25.0)	18 (33.3)	13 (24.1)	46 (27.4)
REGORAFENIB	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)
SORAFENIB	9 (15.0)	7 (13.0)	6 (11.1)	22 (13.1)
SORAFENIB / SUNITINIB	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
SUNITINIB	42 (70.0)	40 (74.1)	33 (61.1)	115 (68.5)
SUNITINIB / TEMSIROLIMUS	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
TEMSIROLIMUS	3 (5.0)	6 (11.1)	0	9 (5.4)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（海外第Ⅱ相試験：CA209010）Table S.3.13］

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）

Setting of Regimen: ADJUVANT SETTING

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
SUBJECTS WITH PRIOR REGIMEN IN ADJUVANT SETTING (%)	29 (7.1)	22 (5.4)
BEVACIZUMAB/INTERFERON	0	1 (0.2)
CANCER VACCINE	0	1 (0.2)
INTERFERON	3 (0.7)	1 (0.2)
INTERFERON ALFA	2 (0.5)	4 (1.0)
INTERFERON ALFA/INTERLEUKIN 2	1 (0.2)	0
INTERFERON GAMMA	0	1 (0.2)
INTERLEUKIN 2	3 (0.7)	5 (1.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	3 (0.7)	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC/SORAFENIB	0	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	1 (0.2)	0
PAZOPANIB	4 (1.0)	2 (0.5)
SORAFENIB	2 (0.5)	2 (0.5)
SUNITINIB	10 (2.4)	3 (0.7)

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）（続き 1）

Setting of Regimen: METASTATIC SETTING

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
SUBJECTS WITH PRIOR REGIMEN IN METASTATIC SETTING (%)	410 (100.0)	411 (100.0)
AFLIBERCEPT	1 (0.2)	0
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER/AXITINIB	1 (0.2)	0
AXITINIB	51 (12.4)	50 (12.2)
AXITINIB/INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	4 (1.0)	0
AXITINIB/PAZOPANIB	0	1 (0.2)
AXITINIB/SUNITINIB	1 (0.2)	0
BEVACIZUMAB	6 (1.5)	6 (1.5)
BEVACIZUMAB/BORTEZOMIB	1 (0.2)	0
BEVACIZUMAB/ILTWO/INTA	1 (0.2)	0
BEVACIZUMAB/INTERFERON	10 (2.4)	10 (2.4)
BEVACIZUMAB/INTERFERON ALFA	1 (0.2)	0
BEVACIZUMAB/INTERFERON ALFA 2A	0	2 (0.5)
BEVACIZUMAB/INTERFERON ALFA 2B	0	2 (0.5)
BEVACIZUMAB/INTERFERON ALFA 2B/INTERLEUKIN 2	1 (0.2)	0
BEVACIZUMAB/INTERFERON/INTERLEUKIN	1 (0.2)	1 (0.2)
BEVACIZUMAB/INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	1 (0.2)	2 (0.5)
BEVACIZUMAB/IXABEPILONE	0	1 (0.2)
BEVACIZUMAB/PAZOPANIB	1 (0.2)	1 (0.2)
CABOZANTINIB	0	1 (0.2)
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	0	1 (0.2)
CISPLATIN/GEMCITABINE	0	1 (0.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE/INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC/SARGRAMOSTIM/SUNITINIB	0	2 (0.5)
CYCLOPHOSPHAMIDE/INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC/SUNITINIB	0	3 (0.7)
CYCLOPHOSPHAMIDE/SUNITINIB	0	1 (0.2)
DALTEPARIN/SUNITINIB	2 (0.5)	2 (0.5)
DOXORUBICIN/FILGRASTIM/GEMCITABINE	1 (0.2)	0
DOXORUBICIN/GEMCITABINE	1 (0.2)	1 (0.2)
GEMCITABINE/SUNITINIB	2 (0.5)	3 (0.7)
GIMER/TEGFUR/OTERA/SORAFENIB	1 (0.2)	1 (0.2)
HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR/INTERLEUKIN 2	0	1 (0.2)

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）（続き 2）

Setting of Regimen: METASTATIC SETTING

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
INTERFERON	1 (0.2)	3 (0.7)
INTERFERON ALFA	8 (2.0)	10 (2.4)
INTERFERON ALFA 2A	1 (0.2)	0
INTERFERON ALFA 2B/INTERLEUKIN 2	1 (0.2)	1 (0.2)
INTERFERON ALFA/INTERLEUKIN 2	1 (0.2)	1 (0.2)
INTERFERON ALFA/INTERLEUKIN 2/TEGFUR/URACIL	1 (0.2)	0
INTERFERON ALFA/INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	1 (0.2)	0
INTERFERON ALFA/SORAFENIB	2 (0.5)	1 (0.2)
INTERFERON/INTERLEUKIN	0	5 (1.2)
INTERFERON/INTERLEUKIN 2	5 (1.2)	1 (0.2)
INTERLEUKIN	0	2 (0.5)
INTERLEUKIN 2	31 (7.6)	32 (7.8)
INTERLEUKIN 2/PAZOPANIB	2 (0.5)	0
INTERLEUKIN 2/SUNITINIB	0	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	11 (2.7)	6 (1.5)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC/SORAFENIB	1 (0.2)	0
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC/SUNITINIB	4 (1.0)	4 (1.0)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	2 (0.5)	1 (0.2)
MEDROXYPROGESTERONE	0	1 (0.2)
PACLITAXEL	0	1 (0.2)
PAZOPANIB	119 (29.0)	131 (31.9)
PAZOPANIB/SUNITINIB	4 (1.0)	4 (1.0)
REGORAFENIB	0	2 (0.5)
SORAFENIB	29 (7.1)	28 (6.8)
SORAFENIB/SUNITINIB	1 (0.2)	0
SUNITINIB	246 (60.0)	242 (58.9)
TAMOXIFEN	0	1 (0.2)
VINBLASTINE	0	1 (0.2)

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）（続き 3）

Setting of Regimen: NEO-ADJUVANT SETTING

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411
SUBJECTS WITH PRIOR REGIMEN IN NEO-ADJUVANT SETTING (%)	6 (1.5)	6 (1.5)
BEVACIZUMAB/CAPECITABINE/GEMCITABINE	1 (0.2)	0
INTERFERON ALFA	0	1 (0.2)
INTERFERON ALFA/INTERLEUKIN 2	1 (0.2)	0
SORAFENIB	0	1 (0.2)
SUNITINIB	4 (1.0)	4 (1.0)

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.3.8］

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）

	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

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）（続き）

	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)

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.3.7-J］

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）

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	34	(100.0)	18	(52.9)	3	(8.8)
胃腸障害	29	(85.3)	1	(2.9)	0	
下痢	13	(38.2)	0		0	
便秘	11	(32.4)	0		0	
悪心	11	(32.4)	0		0	
嘔吐	10	(29.4)	0		0	
口内乾燥	5	(14.7)	0		0	
腹部膨満	4	(11.8)	0		0	
腹痛	4	(11.8)	0		0	
上腹部痛	4	(11.8)	0		0	
消化不良	4	(11.8)	0		0	
下腹部痛	2	(5.9)	0		0	
痔核	2	(5.9)	0		0	
レッチング	2	(5.9)	0		0	
腹部不快感	1	(2.9)	0		0	
腹部ヘルニア	1	(2.9)	0		0	
腹水	1	(2.9)	0		0	
大腸炎	1	(2.9)	0		0	
腸憩室	1	(2.9)	0		0	
おくび	1	(2.9)	0		0	
変色便	1	(2.9)	0		0	
鼓腸	1	(2.9)	0		0	
消化管穿孔	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
歯肉出血	1	(2.9)	0		0	
痔出血	1	(2.9)	0		0	
腸管粘膜肥厚	1	(2.9)	0		0	
口腔内痛	1	(2.9)	0		0	
肛門周囲痛	1	(2.9)	0		0	
直腸出血	1	(2.9)	0		0	
小腸閉塞	1	(2.9)	0		0	
口内炎	1	(2.9)	0		0	
舌浮腫	1	(2.9)	0		0	
舌潰瘍	1	(2.9)	0		0	
歯痛	1	(2.9)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	28	(82.4)	2	(5.9)	0	
疲労	19	(55.9)	2	(5.9)	0	
末梢性浮腫	7	(20.6)	0		0	
発熱	7	(20.6)	0		0	
悪寒	5	(14.7)	0		0	
胸痛	3	(8.8)	0		0	
易刺激性	3	(8.8)	0		0	
温度変化不耐症	3	(8.8)	0		0	
胸部不快感	2	(5.9)	0		0	
インフルエンザ様疾患	2	(5.9)	0		0	
粘膜の炎症	2	(5.9)	0		0	
疼痛	2	(5.9)	0		0	
口渇	2	(5.9)	0		0	
カテーテル留置部位疼痛	1	(2.9)	0		0	
早期満腹	1	(2.9)	0		0	
顔面浮腫	1	(2.9)	0		0	
注入部位血管外漏出	1	(2.9)	0		0	
注射部位変色	1	(2.9)	0		0	
注射部位出血	1	(2.9)	0		0	
倦怠感	1	(2.9)	0		0	
脊椎痛	1	(2.9)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	28	(82.4)	5	(14.7)	0	
関節痛	10	(29.4)	0		0	
背部痛	10	(29.4)	1	(2.9)	0	
筋力低下	8	(23.5)	2	(5.9)	0	
筋痙縮	6	(17.6)	0		0	

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）（続き 1）

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
筋骨格痛	6	(17.6)	1	(2.9)	0
筋肉痛	4	(11.8)	0		0
側腹部痛	3	(8.8)	1	(2.9)	0
四肢痛	3	(8.8)	0		0
鼡径部痛	2	(5.9)	0		0
関節硬直	2	(5.9)	0		0
尾骨痛	1	(2.9)	0		0
関節腫脹	1	(2.9)	0		0
筋攣縮	1	(2.9)	0		0
筋骨格系胸痛	1	(2.9)	0		0
筋骨格硬直	1	(2.9)	0		0
頚部痛	1	(2.9)	0		0
変形性関節症	1	(2.9)	0		0
顎痛	1	(2.9)	0		0
多発性関節炎	1	(2.9)	0		0
腱痛	1	(2.9)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	(79.4)	8	(23.5)	0
呼吸困難	12	(35.3)	3	(8.8)	0
咳嗽	11	(32.4)	2	(5.9)	0
胸水	6	(17.6)	2	(5.9)	0
喘鳴	4	(11.8)	0		0
発声障害	3	(8.8)	0		0
鼻閉	3	(8.8)	0		0
口腔咽頭痛	3	(8.8)	0		0
ラ音	3	(8.8)	0		0
上気道咳症候群	3	(8.8)	0		0
労作性呼吸困難	2	(5.9)	0		0
喀血	2	(5.9)	1	(2.9)	0
低酸素症	2	(5.9)	1	(2.9)	0
湿性咳嗽	2	(5.9)	0		0
アレルギー性鼻炎	2	(5.9)	0		0
副鼻腔うっ血	2	(5.9)	0		0
急性呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0
鼻出血	1	(2.9)	0		0
高炭酸ガス血症	1	(2.9)	1	(2.9)	0
肺臓炎	1	(2.9)	0		0
肺塞栓症	1	(2.9)	1	(2.9)	0
肺出血	1	(2.9)	0		0
呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0
鼻漏	1	(2.9)	0		0
低音性連続性ラ音	1	(2.9)	0		0
くしゃみ	1	(2.9)	0		0
皮膚および皮下組織障害	25	(73.5)	1	(2.9)	0
皮膚乾燥	10	(29.4)	0		0
発疹	10	(29.4)	0		0
そう痒症	8	(23.5)	1	(2.9)	0
接触性皮膚炎	3	(8.8)	0		0
寝汗	3	(8.8)	0		0
皮膚疼痛	3	(8.8)	0		0
顔のやせ	2	(5.9)	0		0
多汗症	2	(5.9)	0		0
爪破損	2	(5.9)	0		0
斑状皮疹	2	(5.9)	1	(2.9)	0
皮膚病変	2	(5.9)	0		0
脱毛症	1	(2.9)	0		0
皮膚炎	1	(2.9)	0		0
湿疹	1	(2.9)	0		0
紅斑	1	(2.9)	0		0
過角化	1	(2.9)	0		0
網状皮斑	1	(2.9)	0		0

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）（続き 2）

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	
爪変色	1	(2.9)	0		0	
爪成長異常	1	(2.9)	0		0	
光線過敏性反応	1	(2.9)	0		0	
全身性そう痒症	1	(2.9)	0		0	
丘疹性皮疹	1	(2.9)	0		0	
皮膚障害	1	(2.9)	0		0	
皮膚剥脱	1	(2.9)	0		0	
皮膚潰瘍	1	(2.9)	0		0	
サンバーン	1	(2.9)	0		0	
蕁麻疹	1	(2.9)	0		0	
代謝および栄養障害	21	(61.8)	3	(8.8)	0	
食欲減退	13	(38.2)	0		0	
脱水	5	(14.7)	0		0	
高血糖	4	(11.8)	0		0	
低リン酸血症	4	(11.8)	2	(5.9)	0	
高尿酸血症	3	(8.8)	0		0	
低ナトリウム血症	3	(8.8)	1	(2.9)	0	
高カルシウム血症	2	(5.9)	0		0	
高カリウム血症	2	(5.9)	0		0	
低血糖症	2	(5.9)	0		0	
鉄欠乏	2	(5.9)	0		0	
悪液質	1	(2.9)	0		0	
糖尿病	1	(2.9)	0		0	
高ナトリウム血症	1	(2.9)	0		0	
低カルシウム血症	1	(2.9)	0		0	
2型糖尿病	1	(2.9)	0		0	
臨床検査	20	(58.8)	2	(5.9)	0	
体重減少	9	(26.5)	0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(17.6)	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	4	(11.8)	1	(2.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(8.8)	1	(2.9)	0	
体重増加	3	(8.8)	0		0	
血中クレアチニン増加	2	(5.9)	0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(5.9)	0		0	
ヘモグロビン減少	2	(5.9)	0		0	
心拍数増加	2	(5.9)	0		0	
血中アルブミン減少	1	(2.9)	0		0	
血中重炭酸塩減少	1	(2.9)	0		0	
血中リン増加	1	(2.9)	0		0	
拡張期血圧上昇	1	(2.9)	0		0	
血圧上昇	1	(2.9)	0		0	
血中ナトリウム減少	1	(2.9)	0		0	
血中尿酸増加	1	(2.9)	0		0	
心電図ST－T部分異常	1	(2.9)	0		0	
リンパ球数減少	1	(2.9)	0		0	
白血球数減少	1	(2.9)	0		0	
神経系障害	19	(55.9)	3	(8.8)	0	
頭痛	11	(32.4)	0		0	
浮動性めまい	7	(20.6)	0		0	
味覚異常	6	(17.6)	0		0	
痙攣	3	(8.8)	2	(5.9)	0	
末梢性ニューロパチー	3	(8.8)	0		0	
無嗅覚	1	(2.9)	0		0	
運動失調	1	(2.9)	0		0	
脳浮腫	1	(2.9)	0		0	
認知障害	1	(2.9)	0		0	
注意力障害	1	(2.9)	0		0	
構語障害	1	(2.9)	0		0	
不全片麻痺	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
記憶障害	1	(2.9)	0		0	

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）（続き 3）

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	
前兆を伴う片頭痛	1	(2.9)	0		0	
末梢性運動ニューロパチー	1	(2.9)	0		0	
失神寸前の状態	1	(2.9)	0		0	
傾眠	1	(2.9)	0		0	
振戦	1	(2.9)	0		0	
視野欠損	1	(2.9)	0		0	
声帯麻痺	1	(2.9)	0		0	
感染症および寄生虫症	18	(52.9)	0		0	
副鼻腔炎	4	(11.8)	0		0	
気管支炎	3	(8.8)	0		0	
上気道感染	3	(8.8)	0		0	
カンジダ症	1	(2.9)	0		0	
耳感染	1	(2.9)	0		0	
大腸菌性尿路感染	1	(2.9)	0		0	
皮膚真菌感染	1	(2.9)	0		0	
麦粒腫	1	(2.9)	0		0	
爪感染	1	(2.9)	0		0	
鼻咽頭炎	1	(2.9)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(2.9)	0		0	
精巣炎	1	(2.9)	0		0	
パルボウイルス感染	1	(2.9)	0		0	
肺炎	1	(2.9)	0		0	
肺真菌症	1	(2.9)	0		0	
股部白癬	1	(2.9)	0		0	
足部白癬	1	(2.9)	0		0	
歯膿瘍	1	(2.9)	0		0	
歯感染	1	(2.9)	0		0	
尿路感染	1	(2.9)	0		0	
精神障害	15	(44.1)	0		0	
不眠症	8	(23.5)	0		0	
うつ病	4	(11.8)	0		0	
不安	3	(8.8)	0		0	
錯乱状態	2	(5.9)	0		0	
激越	1	(2.9)	0		0	
抑うつ気分	1	(2.9)	0		0	
ディスフェミア	1	(2.9)	0		0	
睡眠障害	1	(2.9)	0		0	
一過性精神病	1	(2.9)	0		0	
腎および尿路障害	11	(32.4)	2	(5.9)	0	
頻尿	3	(8.8)	0		0	
急性腎不全	3	(8.8)	2	(5.9)	0	
血尿	2	(5.9)	0		0	
蛋白尿	2	(5.9)	0		0	
排尿困難	1	(2.9)	0		0	
尿路出血	1	(2.9)	0		0	
尿意切迫	1	(2.9)	0		0	
排尿躊躇	1	(2.9)	0		0	
尿閉	1	(2.9)	0		0	
尿生殖器出血	1	(2.9)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	10	(29.4)	0		0	
擦過傷	2	(5.9)	0		0	
肋骨骨折	2	(5.9)	0		0	
歯牙破折	2	(5.9)	0		0	
節足動物咬傷	1	(2.9)	0		0	
挫傷	1	(2.9)	0		0	
注入に伴う反応	1	(2.9)	0		0	
肉離れ	1	(2.9)	0		0	
骨盤骨折	1	(2.9)	0		0	
創傷	1	(2.9)	0		0	

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）（続き 4）

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	
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）	9	(26.5)	3	(8.8)	3	(8.8)
悪性新生物進行	4	(11.8)	1	(2.9)	3	(8.8)
腫瘍疼痛	2	(5.9)	0		0	
悪性胸水	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
中枢神経系転移	1	(2.9)	0		0	
腹膜転移	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
脂漏性角化症	1	(2.9)	0		0	
血管障害	9	(26.5)	2	(5.9)	0	
潮紅	2	(5.9)	0		0	
ほてり	2	(5.9)	0		0	
高血圧	2	(5.9)	1	(2.9)	0	
低血圧	2	(5.9)	0		0	
深部静脈血栓症	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
間欠性跛行	1	(2.9)	0		0	
起立性低血圧	1	(2.9)	0		0	
眼障害	7	(20.6)	0		0	
霰粒腫	1	(2.9)	0		0	
眼球突出症	1	(2.9)	0		0	
眼刺激	1	(2.9)	0		0	
眼瞼痛	1	(2.9)	0		0	
眼瞼そう痒症	1	(2.9)	0		0	
黄斑円孔	1	(2.9)	0		0	
マイボーム腺機能不全	1	(2.9)	0		0	
霧視	1	(2.9)	0		0	
視力障害	1	(2.9)	0		0	
心臓障害	6	(17.6)	1	(2.9)	0	
頻脈	3	(8.8)	0		0	
心房細動	1	(2.9)	0		0	
徐脈	1	(2.9)	0		0	
心タンポナーデ	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
動悸	1	(2.9)	0		0	
心嚢液貯留	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
血液およびリンパ系障害	4	(11.8)	0		0	
貧血	3	(8.8)	0		0	
赤芽球癆	1	(2.9)	0		0	
白血球増加症	1	(2.9)	0		0	
血小板増加症	1	(2.9)	0		0	
内分泌障害	4	(11.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	3	(8.8)	0		0	
副腎機能不全	1	(2.9)	0		0	
耳および迷路障害	3	(8.8)	0		0	
聴力低下	1	(2.9)	0		0	
耳鳴	1	(2.9)	0		0	
頭位性回転性めまい	1	(2.9)	0		0	
免疫系障害	3	(8.8)	0		0	
季節性アレルギー	2	(5.9)	0		0	
過敏症	1	(2.9)	0		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	
生殖系および乳房障害	1	(2.9)	0		0	
性器浮腫	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.6.4A］

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）

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	29	(85.3)	6	(17.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(55.9)	0		0
疲労	14	(41.2)	0		0
発熱	3	(8.8)	0		0
悪寒	2	(5.9)	0		0
インフルエンザ様疾患	2	(5.9)	0		0
口渇	2	(5.9)	0		0
胸痛	1	(2.9)	0		0
易刺激性	1	(2.9)	0		0
倦怠感	1	(2.9)	0		0
粘膜の炎症	1	(2.9)	0		0
疼痛	1	(2.9)	0		0
温度変化不耐症	1	(2.9)	0		0
皮膚および皮下組織障害	14	(41.2)	1	(2.9)	0
発疹	9	(26.5)	0		0
そう痒症	6	(17.6)	1	(2.9)	0
皮膚乾燥	4	(11.8)	0		0
皮膚炎	1	(2.9)	0		0
湿疹	1	(2.9)	0		0
網状皮斑	1	(2.9)	0		0
寝汗	1	(2.9)	0		0
光線過敏性反応	1	(2.9)	0		0
斑状皮疹	1	(2.9)	1	(2.9)	0
蕁麻疹	1	(2.9)	0		0
胃腸障害	9	(26.5)	0		0
下痢	6	(17.6)	0		0
腹痛	2	(5.9)	0		0
口内乾燥	2	(5.9)	0		0
悪心	2	(5.9)	0		0
腹部不快感	1	(2.9)	0		0
大腸炎	1	(2.9)	0		0
便秘	1	(2.9)	0		0
レッチング	1	(2.9)	0		0
口内炎	1	(2.9)	0		0
臨床検査	9	(26.5)	1	(2.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(11.8)	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	2	(5.9)	0		0
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(5.9)	1	(2.9)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(5.9)	0		0
ヘモグロビン減少	2	(5.9)	0		0
体重減少	2	(5.9)	0		0
血中リン増加	1	(2.9)	0		0
血圧上昇	1	(2.9)	0		0
心拍数増加	1	(2.9)	0		0
白血球数減少	1	(2.9)	0		0
代謝および栄養障害	9	(26.5)	2	(5.9)	0
食欲減退	3	(8.8)	0		0
高尿酸血症	3	(8.8)	0		0
低リン酸血症	3	(8.8)	2	(5.9)	0
高血糖	1	(2.9)	0		0
高カリウム血症	1	(2.9)	0		0
筋骨格系および結合組織障害	7	(20.6)	0		0
関節痛	3	(8.8)	0		0
四肢痛	2	(5.9)	0		0
関節硬直	1	(2.9)	0		0
筋痙縮	1	(2.9)	0		0
筋力低下	1	(2.9)	0		0
筋骨格痛	1	(2.9)	0		0
筋肉痛	1	(2.9)	0		0
腱痛	1	(2.9)	0		0

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）

（続き 1）

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	
神経系障害	7	(20.6)	0		0	
味覚異常	2	(5.9)	0		0	
頭痛	2	(5.9)	0		0	
末梢性ニューロパチー	2	(5.9)	0		0	
注意力障害	1	(2.9)	0		0	
浮動性めまい	1	(2.9)	0		0	
記憶障害	1	(2.9)	0		0	
失神寸前の状態	1	(2.9)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(14.7)	2	(5.9)	0	
呼吸困難	3	(8.8)	0		0	
アレルギー性鼻炎	2	(5.9)	0		0	
急性呼吸不全	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
咳嗽	1	(2.9)	1	(2.9)	0	
喀血	1	(2.9)	0		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	4	(11.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	3	(8.8)	0		0	
副腎機能不全	1	(2.9)	0		0	
血管障害	3	(8.8)	0		0	
潮紅	1	(2.9)	0		0	
高血圧	1	(2.9)	0		0	
低血圧	1	(2.9)	0		0	
免疫系障害	2	(5.9)	0		0	
過敏症	1	(2.9)	0		0	
季節性アレルギー	1	(2.9)	0		0	
心臓障害	1	(2.9)	0		0	
頻脈	1	(2.9)	0		0	
眼障害	1	(2.9)	0		0	
眼刺激	1	(2.9)	0		0	
感染症および寄生虫症	1	(2.9)	0		0	
鼻咽頭炎	1	(2.9)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.9)	0		0	
注入に伴う反応	1	(2.9)	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）	1	(2.9)	0		0	
脂漏性角化症	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.6.4E］

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）

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	58	(98.3)	25	(42.4)	6	(10.2)	45	(76.3)	4	(6.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(59.3)	4	(6.8)	2	(3.4)	19	(32.2)				
疲労	24	(40.7)	4	(6.8)			14	(23.7)				
末梢性浮腫	13	(22.0)					4	(6.8)				
発熱	6	(10.2)					2	(3.4)				
悪寒	4	(6.8)					2	(3.4)				
疼痛	5	(8.5)	3	(5.1)			1	(1.7)				
無力症	1	(1.7)										
浮腫	2	(3.4)										
胸痛	1	(1.7)										
インフルエンザ様疾患												
粘膜の炎症	2	(3.4)					1	(1.7)				
胸部不快感	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
胃腸障害	34	(57.6)	3	(5.1)			16	(27.1)	1	(1.7)		
悪心	16	(27.1)	2	(3.4)			6	(10.2)	1	(1.7)		
便秘	13	(22.0)	1	(1.7)			3	(5.1)				
下痢	8	(13.6)					3	(5.1)				
嘔吐	11	(18.6)					1	(1.7)				
腹痛	5	(8.5)										
口内乾燥	3	(5.1)					2	(3.4)				
上腹部痛	1	(1.7)										
消化不良	2	(3.4)										
口内炎	3	(5.1)					2	(3.4)				
腹部膨満	3	(5.1)					2	(3.4)				
歯痛	2	(3.4)										
嚥下障害												
放屁	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
胃食道逆流性疾患												
筋骨格系および結合組織障害	31	(52.5)	5	(8.5)			10	(16.9)	1	(1.7)		
背部痛	10	(16.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
関節痛	8	(13.6)					1	(1.7)				
四肢痛	5	(8.5)					1	(1.7)				
筋肉痛	8	(13.6)					4	(6.8)				
筋力低下	3	(5.1)	2	(3.4)			1	(1.7)				
筋骨格痛	4	(6.8)					1	(1.7)				
筋痙縮	5	(8.5)										
筋骨格系胸痛	2	(3.4)										
側腹部痛	2	(3.4)										
関節腫脹	1	(1.7)										
頚部痛	1	(1.7)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	(55.9)	8	(13.6)			11	(18.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
咳嗽	19	(32.2)	1	(1.7)			4	(6.8)				
呼吸困難	16	(27.1)	5	(8.5)			3	(5.1)				
鼻閉	4	(6.8)										
喀血	5	(8.5)					1	(1.7)				
胸水	4	(6.8)	1	(1.7)								
肺臓炎	3	(5.1)					3	(5.1)				
口腔咽頭痛	1	(1.7)										
上気道咳症候群	2	(3.4)										
喘鳴	5	(8.5)	1	(1.7)								
発声障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
肺塞栓症	3	(5.1)	2	(3.4)								
鼻漏	2	(3.4)					1	(1.7)				
鼻出血	1	(1.7)										
くしゃみ												

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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
アレルギー性鼻炎												
皮膚および皮下組織障害	27	(45.8)					18	(30.5)				
発疹	8	(13.6)					6	(10.2)				
そう痒症	8	(13.6)					6	(10.2)				
皮膚乾燥	3	(5.1)					2	(3.4)				
斑状丘疹状皮疹	3	(5.1)					1	(1.7)				
寝汗	4	(6.8)					1	(1.7)				
多汗症												
蕁麻疹												
紅斑												
神経系障害	23	(39.0)	7	(11.9)			7	(11.9)				
頭痛	6	(10.2)	1	(1.7)			1	(1.7)				
浮動性めまい	7	(11.9)	1	(1.7)			2	(3.4)				
味覚異常	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
錯感覚	2	(3.4)										
末梢性ニューロパチー	3	(5.1)					1	(1.7)				
末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.7)										
感覚鈍麻	1	(1.7)					1	(1.7)				
脊髄圧迫	2	(3.4)	2	(3.4)								
構語障害												
代謝および栄養障害	18	(30.5)	6	(10.2)			4	(6.8)				
食欲減退	6	(10.2)					2	(3.4)				
脱水	3	(5.1)	2	(3.4)								
高血糖	3	(5.1)										
高カリウム血症	3	(5.1)	1	(1.7)								
高カルシウム血症	5	(8.5)	3	(5.1)								
低ナトリウム血症	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)				
低アルブミン血症	2	(3.4)					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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
感染症および寄生虫症	21	(35.6)	4	(6.8)			4	(6.8)				
上気道感染	7	(11.9)					1	(1.7)				
副鼻腔炎	7	(11.9)										
尿路感染	2	(3.4)										
肺炎	2	(3.4)	1	(1.7)								
気管支炎	3	(5.1)					1	(1.7)				
鼻咽頭炎	1	(1.7)										
鼻炎	3	(5.1)					1	(1.7)				
臨床検査	20	(33.9)	3	(5.1)			5	(8.5)	1	(1.7)		
体重減少	7	(11.9)										
体重増加	6	(10.2)					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)		
血中クレアチニン増加	7	(11.9)	1	(1.7)			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)		

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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.7)										
血液およびリンパ系障害	13	(22.0)	7	(11.9)			7	(11.9)	1	(1.7)		
貧血	11	(18.6)	5	(8.5)			4	(6.8)				
血小板減少症	1	(1.7)					1	(1.7)				
血管障害	6	(10.2)	1	(1.7)			2	(3.4)				
低血圧	1	(1.7)					1	(1.7)				
高血圧	2	(3.4)	1	(1.7)								
潮紅												
ほてり												
深部静脈血栓症	3	(5.1)					1	(1.7)				
精神障害	10	(16.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
不眠症	5	(8.5)										
不安	3	(5.1)	1	(1.7)								
うつ病	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
傷害、中毒および処置合併症	11	(18.6)	4	(6.8)								
転倒	3	(5.1)	1	(1.7)								
挫傷	3	(5.1)										
腎および尿路障害	11	(18.6)	2	(3.4)								
血尿	2	(3.4)										
頻尿	3	(5.1)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	(16.9)	3	(5.1)	4	(6.8)						
悪性新生物進行	4	(6.8)	1	(1.7)	2	(3.4)						
内分泌障害	5	(8.5)					4	(6.8)				
甲状腺機能低下症	3	(5.1)					2	(3.4)				
心臓障害	9	(15.3)	1	(1.7)			3	(5.1)				
頻脈	3	(5.1)										
動悸	3	(5.1)					2	(3.4)				
免疫系障害	3	(5.1)					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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
過敏症	3	(5.1)					1	(1.7)				
眼障害	2	(3.4)										
霧視												

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 2.7.4.7-6　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）（続き 10）

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	54	(100.0)	33	(61.1)	5	(9.3)	36	(66.7)	9	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	34	(63.0)	7	(13.0)	1	(1.9)	17	(31.5)	1	(1.9)		
疲労	24	(44.4)	3	(5.6)			13	(24.1)	1	(1.9)		
末梢性浮腫	12	(22.2)	2	(3.7)			2	(3.7)				
発熱	10	(18.5)					2	(3.7)				
悪寒	5	(9.3)					3	(5.6)				
疼痛	4	(7.4)					1	(1.9)				
無力症	3	(5.6)	1	(1.9)								
浮腫	3	(5.6)										
胸痛	3	(5.6)	1	(1.9)								
インフルエンザ様疾患	2	(3.7)					1	(1.9)				
粘膜の炎症												
胸部不快感												

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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
胃腸障害	38	(70.4)	9	(16.7)			17	(31.5)	2	(3.7)		
悪心	16	(29.6)	2	(3.7)			7	(13.0)	1	(1.9)		
便秘	19	(35.2)					2	(3.7)				
下痢	10	(18.5)					7	(13.0)				
嘔吐	8	(14.8)					3	(5.6)				
腹痛	5	(9.3)	2	(3.7)								
口内乾燥	3	(5.6)					3	(5.6)				
上腹部痛	4	(7.4)	1	(1.9)								
消化不良	3	(5.6)					1	(1.9)				
口内炎	4	(7.4)					3	(5.6)				
腹部膨満	2	(3.7)					1	(1.9)				
歯痛	1	(1.9)										
嚥下障害	3	(5.6)										
放屁												

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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
胃食道逆流性疾患												
筋骨格系および結合組織障害	37	(68.5)	4	(7.4)			10	(18.5)				
背部痛	16	(29.6)	2	(3.7)			1	(1.9)				
関節痛	16	(29.6)	1	(1.9)			4	(7.4)				
四肢痛	15	(27.8)	1	(1.9)			2	(3.7)				
筋肉痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
筋力低下	8	(14.8)	1	(1.9)								
筋骨格痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
筋痙縮	2	(3.7)					1	(1.9)				
筋骨格系胸痛	4	(7.4)										
側腹部痛	3	(5.6)	1	(1.9)			1	(1.9)				
関節腫脹	2	(3.7)										
頚部痛												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(64.8)	10	(18.5)			9	(16.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
咳嗽	20	(37.0)					4	(7.4)				
呼吸困難	11	(20.4)	3	(5.6)			1	(1.9)				
鼻閉	5	(9.3)					3	(5.6)				
喀血	3	(5.6)	2	(3.7)								
胸水	4	(7.4)	2	(3.7)								
肺臓炎	3	(5.6)					3	(5.6)				
口腔咽頭痛	4	(7.4)										
上気道咳症候群	2	(3.7)										
喘鳴	3	(5.6)					1	(1.9)				
発声障害	2	(3.7)										
肺塞栓症	1	(1.9)	1	(1.9)								
鼻漏	2	(3.7)										
鼻出血	2	(3.7)					1	(1.9)				
くしゃみ	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
アレルギー性鼻炎	3	(5.6)										
皮膚および皮下組織障害	28	(51.9)	2	(3.7)			15	(27.8)	2	(3.7)		
発疹	6	(11.1)					5	(9.3)				
そう痒症	6	(11.1)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
皮膚乾燥	6	(11.1)					3	(5.6)				
斑状丘疹状皮疹	4	(7.4)					3	(5.6)				
寝汗	1	(1.9)										
多汗症	4	(7.4)					1	(1.9)				
蕁麻疹	2	(3.7)										
紅斑												
神経系障害	27	(50.0)	8	(14.8)			6	(11.1)	1	(1.9)		
頭痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
浮動性めまい	5	(9.3)					2	(3.7)				
味覚異常	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．

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）（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（%）
錯感覚	4	(7.4)	1	(1.9)								
末梢性ニューロパチー	2	(3.7)					1	(1.9)				
末梢性感覚ニューロパチー	2	(3.7)										
感覚鈍麻	4	(7.4)					1	(1.9)				
脊髄圧迫	4	(7.4)	4	(7.4)								
構語障害	1	(1.9)										
代謝および栄養障害	27	(50.0)	10	(18.5)			14	(25.9)	2	(3.7)		
食欲減退	15	(27.8)					9	(16.7)				
脱水	8	(14.8)	3	(5.6)			2	(3.7)	1	(1.9)		
高血糖	8	(14.8)	3	(5.6)			3	(5.6)	1	(1.9)		
高カリウム血症	5	(9.3)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
高カルシウム血症	3	(5.6)	1	(1.9)								
低ナトリウム血症	5	(9.3)	3	(5.6)			2	(3.7)				
低アルブミン血症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
感染症および寄生虫症	25	(46.3)	5	(9.3)			2	(3.7)				
上気道感染	11	(20.4)										
副鼻腔炎	1	(1.9)										
尿路感染	4	(7.4)	1	(1.9)								
肺炎	3	(5.6)	2	(3.7)			1	(1.9)				
気管支炎	1	(1.9)										
鼻咽頭炎	1	(1.9)										
鼻炎	1	(1.9)										
臨床検査	15	(27.8)	5	(9.3)			7	(13.0)	2	(3.7)		
体重減少	7	(13.0)	1	(1.9)								
体重増加	3	(5.6)	1	(1.9)								
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)		
血中クレアチニン増加	3	(5.6)										
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)		

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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)										
血液およびリンパ系障害	13	(24.1)	4	(7.4)			6	(11.1)	2	(3.7)		
貧血	9	(16.7)	3	(5.6)			5	(9.3)	1	(1.9)		
血小板減少症	3	(5.6)					2	(3.7)				
血管障害	14	(25.9)	2	(3.7)			6	(11.1)	1	(1.9)		
低血圧	7	(13.0)	2	(3.7)			2	(3.7)	1	(1.9)		
高血圧	3	(5.6)					1	(1.9)				
潮紅	3	(5.6)					1	(1.9)				
ほてり	3	(5.6)					2	(3.7)				
深部静脈血栓症												
精神障害	12	(22.2)	1	(1.9)			3	(5.6)				
不眠症	7	(13.0)					1	(1.9)				
不安	4	(7.4)					2	(3.7)				
うつ病	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．

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）（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（%）
傷害、中毒および処置合併症	9	(16.7)	2	(3.7)			1	(1.9)				
転倒	3	(5.6)										
挫傷												
腎および尿路障害	9	(16.7)	3	(5.6)								
血尿	2	(3.7)	1	(1.9)								
頻尿	2	(3.7)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	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)						
内分泌障害	9	(16.7)	3	(5.6)			8	(14.8)	2	(3.7)		
甲状腺機能低下症	4	(7.4)	1	(1.9)			4	(7.4)	1	(1.9)		
心臓障害	7	(13.0)	3	(5.6)								
頻脈	1	(1.9)										
動悸												
免疫系障害	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
過敏症	1	(1.9)					1	(1.9)				
眼障害	4	(7.4)					1	(1.9)				
霧視												

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 2.7.4.7-6　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）（続き 20）
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	53	(98.1)	26	(48.1)	3	(5.6)	41	(75.9)	9	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(66.7)	4	(7.4)	1	(1.9)	28	(51.9)	3	(5.6)		
疲労	28	(51.9)	2	(3.7)			20	(37.0)	1	(1.9)		
末梢性浮腫	10	(18.5)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
発熱	6	(11.1)					2	(3.7)				
悪寒	7	(13.0)					5	(9.3)				
疼痛	3	(5.6)					1	(1.9)				
無力症	3	(5.6)					2	(3.7)				
浮腫	2	(3.7)										
胸痛	2	(3.7)					2	(3.7)				
インフルエンザ様疾患	4	(7.4)					1	(1.9)				
粘膜の炎症	3	(5.6)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
胸部不快感	3	(5.6)					3	(5.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（続き 21）
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（%）
胃腸障害	32	(59.3)	5	(9.3)			18	(33.3)	1	(1.9)		
悪心	13	(24.1)					7	(13.0)				
便秘	10	(18.5)					3	(5.6)				
下痢	16	(29.6)	1	(1.9)			9	(16.7)	1	(1.9)		
嘔吐	11	(20.4)					4	(7.4)				
腹痛	6	(11.1)	3	(5.6)			2	(3.7)				
口内乾燥	7	(13.0)					6	(11.1)				
上腹部痛	5	(9.3)	2	(3.7)			3	(5.6)				
消化不良	2	(3.7)					2	(3.7)				
口内炎												
腹部膨満	1	(1.9)										
歯痛	3	(5.6)										
嚥下障害	2	(3.7)					1	(1.9)				
放屁	3	(5.6)					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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
胃食道逆流性疾患	3	(5.6)					2	(3.7)				
筋骨格系および結合組織障害	32	(59.3)	2	(3.7)			14	(25.9)	1	(1.9)		
背部痛	17	(31.5)					3	(5.6)				
関節痛	15	(27.8)	1	(1.9)			8	(14.8)	1	(1.9)		
四肢痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
筋肉痛	10	(18.5)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
筋力低下	6	(11.1)	1	(1.9)			2	(3.7)				
筋骨格痛	4	(7.4)					1	(1.9)				
筋痙縮	4	(7.4)					3	(5.6)				
筋骨格系胸痛	2	(3.7)					2	(3.7)				
側腹部痛	2	(3.7)					1	(1.9)				
関節腫脹	3	(5.6)					2	(3.7)				
頚部痛	5	(9.3)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	(59.3)	8	(14.8)			16	(29.6)	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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
咳嗽	11	(20.4)					4	(7.4)				
呼吸困難	13	(24.1)	3	(5.6)			5	(9.3)	1	(1.9)		
鼻閉	4	(7.4)					1	(1.9)				
喀血	3	(5.6)	1	(1.9)			1	(1.9)				
胸水	2	(3.7)					1	(1.9)				
肺臓炎	4	(7.4)					4	(7.4)				
口腔咽頭痛	4	(7.4)					2	(3.7)				
上気道咳症候群	5	(9.3)					3	(5.6)				
喘鳴												
発声障害	4	(7.4)					1	(1.9)				
肺塞栓症	3	(5.6)	3	(5.6)								
鼻漏	3	(5.6)					1	(1.9)				
鼻出血	3	(5.6)					1	(1.9)				
くしゃみ	3	(5.6)					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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
アレルギー性鼻炎												
皮膚および皮下組織障害	29	(53.7)	1	(1.9)			18	(33.3)				
発疹	12	(22.2)					8	(14.8)				
そう痒症	8	(14.8)					7	(13.0)				
皮膚乾燥	10	(18.5)					7	(13.0)				
斑状丘疹状皮疹	3	(5.6)					1	(1.9)				
寝汗	4	(7.4)					2	(3.7)				
多汗症	3	(5.6)					1	(1.9)				
蕁麻疹	3	(5.6)					2	(3.7)				
紅斑	4	(7.4)					4	(7.4)				
神経系障害	26	(48.1)	4	(7.4)			11	(20.4)	1	(1.9)		
頭痛	9	(16.7)					4	(7.4)				
浮動性めまい	7	(13.0)					4	(7.4)				
味覚異常	6	(11.1)					6	(11.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
錯感覚	4	(7.4)					1	(1.9)				
末梢性ニューロパチー	4	(7.4)					2	(3.7)				
末梢性感覚ニューロパチー	5	(9.3)					1	(1.9)				
感覚鈍麻	1	(1.9)										
脊髄圧迫												
構語障害	3	(5.6)					2	(3.7)				
代謝および栄養障害	26	(48.1)	5	(9.3)			10	(18.5)	1	(1.9)		
食欲減退	11	(20.4)					3	(5.6)				
脱水	6	(11.1)					4	(7.4)				
高血糖	5	(9.3)										
高カリウム血症	5	(9.3)	1	(1.9)			1	(1.9)				
高カルシウム血症	2	(3.7)					1	(1.9)				
低ナトリウム血症	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
低アルブミン血症	3	(5.6)	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 2.7.4.7-6　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）（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(%)
感染症および寄生虫症	20	(37.0)	3	(5.6)			3	(5.6)				
上気道感染	8	(14.8)										
副鼻腔炎	3	(5.6)					1	(1.9)				
尿路感染	2	(3.7)	1	(1.9)								
肺炎	2	(3.7)	2	(3.7)								
気管支炎	2	(3.7)										
鼻咽頭炎	3	(5.6)					1	(1.9)				
鼻炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
臨床検査	23	(42.6)	3	(5.6)			10	(18.5)	2	(3.7)		
体重減少	9	(16.7)	1	(1.9)			2	(3.7)				
体重増加	5	(9.3)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
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)				
血中クレアチニン増加	2	(3.7)					1	(1.9)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(5.6)					3	(5.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(11.1)	1	(1.9)			2	(3.7)				
血液およびリンパ系障害	10	(18.5)	3	(5.6)			4	(7.4)				
貧血	8	(14.8)	3	(5.6)			3	(5.6)				
血小板減少症												
血管障害	16	(29.6)	2	(3.7)			7	(13.0)	1	(1.9)		
低血圧	3	(5.6)										
高血圧	4	(7.4)					2	(3.7)				
潮紅	3	(5.6)					2	(3.7)				
ほてり	3	(5.6)					1	(1.9)				
深部静脈血栓症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
精神障害	13	(24.1)					1	(1.9)				
不眠症	3	(5.6)										
不安	4	(7.4)										
うつ病	5	(9.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
傷害、中毒および処置合併症	13	(24.1)	1	(1.9)			4	(7.4)	1	(1.9)		
転倒	2	(3.7)										
挫傷	2	(3.7)										
腎および尿路障害	8	(14.8)										
血尿	3	(5.6)										
頻尿	2	(3.7)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(14.8)	4	(7.4)	2	(3.7)						
悪性新生物進行	2	(3.7)			2	(3.7)						
内分泌障害	8	(14.8)					6	(11.1)				
甲状腺機能低下症	5	(9.3)					5	(9.3)				
心臓障害	4	(7.4)	1	(1.9)			1	(1.9)				
頻脈	3	(5.6)					1	(1.9)				
動悸	1	(1.9)										
免疫系障害	10	(18.5)					9	(16.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と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 2.7.4.7-6　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）（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（%）
過敏症	9	(16.7)					9	(16.7)				
眼障害	7	(13.0)					3	(5.6)				
霧視	3	(5.6)					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．
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 及び Table S.6.14 を改変］

表 2.7.4.7-7　死亡例の一覧表（海外第Ⅰ相試験：CA209003，RCC 患者）

Tumor Type: Renal Cell Carcinoma (RCC)

Treatment	Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dosing Date	Last Dosing Date	Death Date	Number of Days Since Last Dose	Primary Cause of Death	Specify	Source of Data
TRT C	MDX1106-03-1-[redacted] (7[redacted]/MALE/WHITE)	28FEB20[redacted]	29APR20[redacted]	12JUN20[redacted]	45	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-2-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	02MAY20[redacted]	13JUN20[redacted]	16SEP20[redacted]	96	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-4-[redacted] (5[redacted]/FEMALE/WHITE)	29MAR20[redacted]	06JUL20[redacted]	15AUG20[redacted]	41	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-5-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	17MAY20[redacted]	31MAY20[redacted]	14JUL20[redacted]	45	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-6-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	06JUN20[redacted]	03JAN20[redacted]*	30NOV20[redacted]*	333	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-10-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	20JUN20[redacted]	21NOV20[redacted]	03JUN20[redacted]*	196	MALIGNANT DISEASE		DEATH

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.
Deaths are captured on the death, adverse event and status case report form pages. If a death is reported on more than one page, the order of priority is death, adverse event and status.
Deaths reported on the adverse event or status page and not on the death case report form page will be missing Death Date.
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.
For subject MDX1106-03-3-[redacted] with death as discontinuation reason on the status CRF page and missing death date, death date was imputed by the discontinuation date.

"Death Date"及び"Last Dosing Date"において，"First Dosing Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Tumor Type: Renal Cell Carcinoma (RCC)

Treatment	Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dosing Date	Last Dosing Date	Death Date	Number of Days Since Last Dose	Primary Cause of Death	Specify	Source of Data
TRT E	MDX1106-03-1-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	02OCT20[redacted]	09DEC20[redacted]	25MAR20[redacted]*	107	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-1-[redacted] (6[redacted]/FEMALE/WHITE)	13OCT20[redacted]	28DEC20[redacted]	10MAR20[redacted]*	73	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-1-[redacted] (3[redacted]/FEMALE/WHITE)	16OCT20[redacted]	04JUN20[redacted]*	28AUG20[redacted]**	451	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-5-[redacted] (4[redacted]/FEMALE/WHITE)	16OCT20[redacted]	23JUL20[redacted]*	30OCT20[redacted]*	100	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-6-[redacted] (5[redacted]/MALE/WHITE)	20OCT20[redacted]	01DEC20[redacted]	20SEP20[redacted]*	294	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-6-[redacted] (4[redacted]/MALE/WHITE)	26OCT20[redacted]	08JUN20[redacted]*	08OCT20[redacted]*	123	MALIGNANT DISEASE		DEATH

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.
Deaths are captured on the death, adverse event and status case report form pages. If a death is reported on more than one page, the order of priority is death, adverse event and status.
Deaths reported on the adverse event or status page and not on the death case report form page will be missing Death Date.
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.
For subject MDX1106-03-3-[redacted] with death as discontinuation reason on the status CRF page and missing death date, death date was imputed by the discontinuation date.

"Death Date"及び"Last Dosing Date"において，"First Dosing Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Tumor Type: Renal Cell Carcinoma (RCC)

Treatment	Subject ID (Age/Gender/Race)	First Dosing Date	Last Dosing Date	Death Date	Number of Days Since Last Dose	Primary Cause of Death	Specify	Source of Data
TRT E	MDX1106-03-6-[redacted] ([redacted]/MALE/WHITE)	14DEC20[redacted]	03MAY20[redacted]*	19MAR20[redacted]**	321	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-10-[redacted] (7[redacted]/MALE/WHITE)	08DEC20[redacted]	22DEC20[redacted]	24JAN20[redacted]**	399	MALIGNANT DISEASE		DEATH
	MDX1106-03-10-[redacted] ([redacted]/MALE/WHITE)	07DEC20[redacted]	21JUL20[redacted]*	23NOV20[redacted]*	126	MALIGNANT DISEASE		DEATH

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.
Deaths are captured on the death, adverse event and status case report form pages. If a death is reported on more than one page, the order of priority is death, adverse event and status.
Deaths reported on the adverse event or status page and not on the death case report form page will be missing Death Date.
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.
For subject MDX1106-03-3-[redacted] with death as discontinuation reason on the status CRF page and missing death date, death date was imputed by the discontinuation date.

出典［総括報告書 5.3.3.2-3.1（海外第 I 相試験：CA209003）Table S.6.1 A］

"Death Date"及び"Last Dosing Date"において，"First Dosing Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

表 2.7.4.7-8　死亡例の一覧表（海外第Ⅱ相試験：CA209010）

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-42-[redacted]	7[redacted]/M/C/CAN	27JUL20[redacted]	28JUL20[redacted]	08SEP20[redacted]	14APR20[redacted]*	220	DEATH	DISEASE	
CA209010-44-[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	16JAN20[redacted]	19JAN20[redacted]	03MAY20[redacted]	23MAY20[redacted]*	386	DEATH	DISEASE	
CA209010-48-[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	19OCT20[redacted]	20OCT20[redacted]	12JAN20[redacted]*	08SEP20[redacted]**	606	DEATH	DISEASE	
CA209010-59-[redacted]	5[redacted]/M/C/FIN	28DEC20[redacted]	29DEC20[redacted]	19JAN20[redacted]*	25JUL20[redacted]*	189	DEATH	DISEASE	
CA209010-59-[redacted]	8[redacted]/M/C/FIN	28DEC20[redacted]	29DEC20[redacted]	19JAN20[redacted]*	17FEB20[redacted]*	30	DEATH	DISEASE	
CA209010-63-[redacted]	3[redacted]/F/C/ITA	30DEC20[redacted]	03JAN20[redacted]*	10MAY20[redacted]*	30AUG20[redacted]*	113	DEATH	DISEASE	
CA209010-1-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	27OCT20[redacted]	27OCT20[redacted]	27OCT20[redacted]	13JUN20[redacted]*	231	DEATH	DISEASE	
CA209010-1-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	29SEP20[redacted]	29SEP20[redacted]	20OCT20[redacted]	10SEP20[redacted]**	692	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-14-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	18NOV20[redacted]	18NOV20[redacted]	11JUN20[redacted]*	01OCT20[redacted]*	113	DEATH	DISEASE	
CA209010-14-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	04JAN20[redacted]	04JAN20[redacted]	30JAN20[redacted]	05JUN20[redacted]	128	DEATH	DISEASE	
CA209010-15-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	08DEC20[redacted]	08DEC20[redacted]	20FEB20[redacted]*	09MAR20[redacted]*	19	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	07NOV20[redacted]	09NOV20[redacted]	07FEB20[redacted]*	30MAY20[redacted]*	114	DEATH	DISEASE	
CA209010-21-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	15NOV20[redacted]	15NOV20[redacted]	06DEC20[redacted]	13MAY20[redacted]*	160	DEATH	DISEASE	
CA209010-21-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20JUN20[redacted]	20JUN20[redacted]	03OCT20[redacted]	15MAR20[redacted]*	165	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-22-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	27SEP20[redacted]	27SEP20[redacted]	17JAN20[redacted]*	02APR20[redacted]**	442	DEATH	DISEASE	
CA209010-23-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	12JUL20[redacted]	12JUL20[redacted]	04AUG20[redacted]	16AUG20[redacted]	13	DEATH	DISEASE	
CA209010-26-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	01DEC20[redacted]	01DEC20[redacted]	01FEB20[redacted]*	31JUL20[redacted]#	912	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-26-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	12SEP20[redacted]	12SEP20[redacted]	10OCT20[redacted]	27JAN20[redacted]*	110	DEATH	DISEASE	
CA209010-28-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	30NOV20[redacted]	30NOV20[redacted]	14MAR20[redacted]*	09JAN20[redacted]**	302	DEATH	DISEASE	
CA209010-28-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	17JAN20[redacted]	19JAN20[redacted]	05JUL20[redacted]	07AUG20[redacted]*	399	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	15DEC20[redacted]	15DEC20[redacted]	05JAN20[redacted]*	13AUG20[redacted]*	222	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	07SEP20[redacted]	07SEP20[redacted]	28SEP20[redacted]	17OCT20[redacted]	20	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	25AUG20[redacted]	25AUG20[redacted]	06OCT20[redacted]	01NOV20[redacted]	27	DEATH	DISEASE	
CA209010-32-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	12SEP20[redacted]	12SEP20[redacted]	24OCT20[redacted]*	19AUG20[redacted]#	665	DEATH	OTHER	PNEUMONIA/HYPOXIA
CA209010-32-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	24OCT20[redacted]	24OCT20[redacted]	04JAN20[redacted]*	16APR20[redacted]**	469	DEATH	DISEASE	
CA209010-33-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	16DEC20[redacted]	19DEC20[redacted]	12MAR20[redacted]*	20JUN20[redacted]**	466	DEATH	DISEASE	PROGRESSIVE DISEASE
CA209010-35-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	04AUG20[redacted]			19JAN20[redacted]**		DEATH	DISEASE	
CA209010-35-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	13DEC20[redacted]	13DEC20[redacted]	14FEB20[redacted]*	13AUG20[redacted]*	182	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 0.3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-35-	4 /M/C/USA	26JUL20	26JUL20	06SEP20	15DEC20 *	467	DEATH	DISEASE	
CA209010-5-	6 /F/C/USA	03NOV20	04NOV20	05JAN20 *	25OCT20 *	295	DEATH	DISEASE	
CA209010-5-	6 /M/C/USA	29DEC20	29DEC20	09FEB20 *	07DEC20 *	303	DEATH	DISEASE	
CA209010-50-	5 /M/C/USA	06OCT20	07OCT20	27JAN20 *	10FEB20 #	746	DEATH	DISEASE	
CA209010-52-	5 /F/C/USA	16DEC20	16DEC20	27JAN20 *	12MAR20 #	776	DEATH	DISEASE	
CA209010-54-	7 /M/C/USA	27NOV20	30NOV20	14MAR20 *	25JUL20 *	134	DEATH	DISEASE	
CA209010-6-	6 /M/C/USA	05DEC20	06DEC20	27DEC20	15JUL20 **	567	DEATH	DISEASE	
CA209010-7-	6 /F/C/USA	13OCT20	13OCT20	13OCT20	27OCT20 *	381	DEATH	DISEASE	
CA209010-7-	6 /M/C/USA	26OCT20	26OCT20	16NOV20	12OCT20 *	332	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-	5 /M/C/USA	02NOV20	02NOV20	31JUL20 *	17OCT20 #	809	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-	6 /M/C/USA	08NOV20	08NOV20	20DEC20	06MAR20 *	78	DEATH	DISEASE	PROGRESSION OF METATASTIC NEOPLASM
CA209010-8-	6 /M/C/USA	14OCT20	14OCT20	18APR20 *	12OCT20 **	543	DEATH	DISEASE	
CA209010-9-	4 /M/C/USA	17AUG20	18AUG20	13MAR20 **	20JAN20 ##	679	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-42-[redacted]	7[redacted]/M/C/CAN	27JUL20[redacted]	28JUL20[redacted]	12OCT20[redacted]	08SEP20[redacted]**	698	DEATH	DISEASE	
CA209010-47-[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	12DEC20[redacted]	12DEC20[redacted]	03JAN20[redacted]*	17MAR20[redacted]**	440	DEATH	DISEASE	
CA209010-1-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	27OCT20[redacted]	27OCT20[redacted]	03APR20[redacted]*	06AUG20[redacted]*	126	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	22DEC20[redacted]	23DEC20[redacted]	23DEC20[redacted]	01APR20[redacted]*	101	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	02AUG20[redacted]	04AUG20[redacted]	28JUN20[redacted]*	14JAN20[redacted]##	931	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	17OCT20[redacted]	19OCT20[redacted]	06MAR20[redacted]**	03MAY20[redacted]#	424	DEATH	DISEASE	
CA209010-2-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	03OCT20[redacted]	03OCT20[redacted]	03OCT20[redacted]	19OCT20[redacted]	17	DEATH	DISEASE	
CA209010-22-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	13SEP20[redacted]	13SEP20[redacted]	03MAY20[redacted]**	14DEC20[redacted]#	591	DEATH	DISEASE	
CA209010-26-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	02NOV20[redacted]	02NOV20[redacted]	04JAN20[redacted]*	14AUG20[redacted]*	224	DEATH	DISEASE	
CA209010-28-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	24AUG20[redacted]	25AUG20[redacted]	15SEP20[redacted]	28NOV20[redacted]**	806	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-3-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	30NOV20[redacted]	30NOV20[redacted]	24APR20[redacted]*	25NOV20[redacted]**	581	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	17AUG20[redacted]	17AUG20[redacted]	10JUL20[redacted]*	03MAR20[redacted]**	237	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	08SEP20[redacted]	08SEP20[redacted]	12APR20[redacted]*	16MAY20[redacted]**	400	DEATH	DISEASE	
CA209010-30-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	28NOV20[redacted]	01DEC20[redacted]	22DEC20[redacted]	03APR20[redacted]*	104	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-30-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	21DEC20[redacted]	21DEC20[redacted]	03AUG20[redacted]*	26AUG20[redacted]*	24	DEATH	DISEASE	
CA209010-30-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	10OCT20[redacted]	13OCT20[redacted]	03NOV20[redacted]	13FEB20[redacted]*	103	DEATH	DISEASE	
CA209010-32-[redacted]	7[redacted]/M/B/USA	14DEC20[redacted]	14DEC20[redacted]	14MAR20[redacted]*	25AUG20[redacted]**	530	DEATH	DISEASE	
CA209010-32-[redacted]	4[redacted]/M/A/USA	19SEP20[redacted]	19SEP20[redacted]	11OCT20[redacted]	09NOV20[redacted]*	396	DEATH	DISEASE	
CA209010-32-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	19OCT20[redacted]	19OCT20[redacted]	09NOV20[redacted]	03MAR20[redacted]*	116	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	14JUL20[redacted]	14JUL20[redacted]	04AUG20[redacted]	27APR20[redacted]*	268	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	22SEP20[redacted]	22SEP20[redacted]	11OCT20[redacted]	14FEB20[redacted]#	858	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-36-[redacted]	6[redacted]/M/B/USA	07NOV20[redacted]	07NOV20[redacted]	16APR20[redacted]*	29APR20[redacted]**	379	DEATH	DISEASE	
CA209010-37-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	10NOV20[redacted]	10NOV20[redacted]	05JUL20[redacted]*	06MAR20[redacted]**	245	DEATH	DISEASE	
CA209010-37-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	01NOV20[redacted]	01NOV20[redacted]	31JUL20[redacted]*	09DEC20[redacted]**	497	DEATH	DISEASE	
CA209010-4-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	13DEC20[redacted]	13DEC20[redacted]	13DEC20[redacted]	01MAR20[redacted]*	80	DEATH	DISEASE	
CA209010-40-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	08DEC20[redacted]	09DEC20[redacted]	01MAR20[redacted]*	31JUL20[redacted]**	518	DEATH	DISEASE	
CA209010-5-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	01DEC20[redacted]	01DEC20[redacted]	15MAR20[redacted]*	27APR20[redacted]*	44	DEATH	DISEASE	
CA209010-50-[redacted]	5[redacted]/F/A/USA	24OCT20[redacted]	25OCT20[redacted]	25OCT20[redacted]	05JUN20[redacted]*	225	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 2 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-50-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	27OCT20[redacted]	28OCT20[redacted]	27JUN20[redacted]**	29JAN20[redacted]##	582	DEATH	DISEASE	
CA209010-7-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	25AUG20[redacted]	25AUG20[redacted]	16FEB20[redacted]*	01SEP20[redacted]*	199	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	30NOV20[redacted]	30NOV20[redacted]	21DEC20[redacted]	08JUN20[redacted]*	171	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	16DEC20[redacted]	16DEC20[redacted]	16JAN20[redacted]##	22FEB20[redacted]##	38	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-8-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	09SEP20[redacted]	09SEP20[redacted]	21DEC20[redacted]	14FEB20[redacted]*	56	DEATH	DISEASE	
CA209010-9-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	07NOV20[redacted]	08NOV20[redacted]	10OCT20[redacted]*	17OCT20[redacted]*	8	DEATH	DISEASE	
CA209010-9-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	10AUG20[redacted]	11AUG20[redacted]	13MAR20[redacted]**	17MAR20[redacted]#	370	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-42-[redacted]	4[redacted]/M/C/CAN	30AUG20[redacted]	01SEP20[redacted]	23APR20[redacted]*	09OCT20[redacted]*	170	DEATH	DISEASE	
CA209010-1-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	04AUG20[redacted]	04AUG20[redacted]	06DEC20[redacted]*	12SEP20[redacted]**	281	DEATH	DISEASE	
CA209010-1-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20OCT20[redacted]	20OCT20[redacted]	15MAR20[redacted]*	03NOV20[redacted]#	964	DEATH	DISEASE	
CA209010-15-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	24OCT20[redacted]	24OCT20[redacted]	14NOV20[redacted]	07DEC20[redacted]	24	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	15AUG20[redacted]	16AUG20[redacted]	30OCT20[redacted]*	08FEB20[redacted]#	467	DEATH	DISEASE	
CA209010-18-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	07SEP20[redacted]	08SEP20[redacted]	22DEC20[redacted]	22OCT20[redacted]*	306	DEATH	DISEASE	
CA209010-22-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	22NOV20[redacted]	22NOV20[redacted]	19APR20[redacted]*	07NOV20[redacted]#	933	DEATH	DISEASE	
CA209010-22-[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	06SEP20[redacted]	06SEP20[redacted]	31JAN20[redacted]*	15JUN20[redacted]*	137	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-23-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	30NOV20[redacted]	30NOV20[redacted]	16MAR20[redacted]*	15FEB20[redacted]**	337	DEATH	DISEASE	
CA209010-25-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	28SEP20[redacted]	29SEP20[redacted]	18OCT20[redacted]	28OCT20[redacted]*	377	DEATH	DISEASE	
CA209010-26-[redacted]	8[redacted]/M/C/USA	02NOV20[redacted]	02NOV20[redacted]	23NOV20[redacted]	03MAR20[redacted]*	102	DEATH	DISEASE	
CA209010-26-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	07DEC20[redacted]	07DEC20[redacted]	04JAN20[redacted]*	04FEB20[redacted]*	32	DEATH	DISEASE	
CA209010-26-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	24OCT20[redacted]	24OCT20[redacted]	14NOV20[redacted]	27MAR20[redacted]*	135	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	29NOV20[redacted]	29NOV20[redacted]	05JUN20[redacted]*	25MAY20[redacted]**	355	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-3-	5 /F/C/USA	30AUG20	30AUG20	10JUL20 *	21JAN20 **	196	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-	6 /F/C/USA	22SEP20	22SEP20	22SEP20	19MAY20 *	241	DEATH	DISEASE	
CA209010-3-	5 /F/C/USA	06OCT20	06OCT20	12APR20 *	01NOV20 **	569	DEATH	DISEASE	
CA209010-32-	5 /F/C/USA	14SEP20	14SEP20	28DEC20	04OCT20 *	282	DEATH	DISEASE	
CA209010-34-	5 /F/C/USA	10NOV20	15NOV20	07FEB20 *	01OCT20 *	238	DEATH	DISEASE	
CA209010-34-	7 /M/C/USA	03OCT20	04OCT20	12JUN20 *	30NOV20 **	537	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-	6 /M/C/USA	14JUN20	14JUN20	06DEC20	23JUL20 *	231	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-	6 /M/C/USA	01DEC20	01DEC20	22DEC20	09JAN20 #	750	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-	5 /M/C/USA	28JUL20	28JUL20	15MAR20 *	20JUL20 #	858	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-	5 /M/C/USA	09JUN20	09JUN20	21JUL20	07MAY20 *	292	DEATH	DISEASE	
CA209010-35-	6 /M/C/USA	01SEP20	01SEP20	11OCT20	29NOV20	50	DEATH	DISEASE	
CA209010-36-	5 /M/C/USA	15DEC20	16DEC20	27APR20 *	08DEC20 *	226	DEATH	DISEASE	
CA209010-37-	7 /M/C/USA	03NOV20	03NOV20	23NOV20	06DEC20	14	DEATH	OTHER	MULTIORGAN FAILURE WITH POSSIBLE SEPSIS
CA209010-45-	5 /M/C/USA	06DEC20	06DEC20	29DEC20	11JAN20 #	745	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 10 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209010-5-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	13OCT20[redacted]	13OCT20[redacted]	19APR20[redacted] *	07JAN20[redacted] #	629	DEATH	DISEASE	
CA209010-5-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	13OCT20[redacted]	14OCT20[redacted]	08MAR20[redacted] *	03NOV20[redacted] **	606	DEATH	DISEASE	
CA209010-50-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	03NOV20[redacted]	04NOV20[redacted]	06JAN20[redacted] *	18APR20[redacted] *	104	DEATH	DISEASE	
CA209010-54-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	18NOV20[redacted]	22NOV20[redacted]	18OCT20[redacted] *	12OCT20[redacted] **	360	DEATH	DISEASE	
CA209010-7-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	24AUG20[redacted]	24AUG20[redacted]	14SEP20[redacted]	12AUG20[redacted] *	334	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	25NOV20[redacted]	28NOV20[redacted]	19DEC20[redacted]	04MAR20[redacted] **	442	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	22DEC20[redacted]	22DEC20[redacted]	11JAN20[redacted] *	16OCT20[redacted] *	280	DEATH	DISEASE	
CA209010-8-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	06OCT20[redacted]	06OCT20[redacted]	02FEB20[redacted] *	02JUN20[redacted] *	122	DEATH	UNKNOWN	
CA209010-9-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	17NOV20[redacted]	17NOV20[redacted]	02MAY20[redacted] *	09OCT20[redacted] *	161	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

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）

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-155-[redacted]	6[redacted]/M/A/JPN	25APR20[redacted]	26APR20[redacted]	06DEC20[redacted]	13APR20[redacted]**	494	DEATH	DISEASE	
CA209025-155-[redacted]	4[redacted]/M/A/JPN	22AUG20[redacted]	23AUG20[redacted]	07MAR20[redacted]*	09DEC20[redacted]*	278	DEATH	DISEASE	
CA209025-158-[redacted]	5[redacted]/F/A/JPN	08APR20[redacted]	10APR20[redacted]	30DEC20[redacted]	07NOV20[redacted]*	313	DEATH	DISEASE	
CA209025-158-[redacted]	7[redacted]/M/A/JPN	26SEP20[redacted]	27SEP20[redacted]	17OCT20[redacted]	30MAR20[redacted]**	530	DEATH	DISEASE	
CA209025-158-[redacted]	3[redacted]/F/A/JPN	07FEB20[redacted]	12FEB20[redacted]	06AUG20[redacted]	30APR20[redacted]**	633	DEATH	DISEASE	
CA209025-160-[redacted]	7[redacted]/F/A/JPN	25SEP20[redacted]	26SEP20[redacted]	06JAN20[redacted]*	22JUN20[redacted]*	168	DEATH	DISEASE	
CA209025-163-[redacted]	8[redacted]/M/A/JPN	31JUL20[redacted]	05AUG20[redacted]	01SEP20[redacted]*	25MAY20[redacted]**	267	DEATH	DISEASE	
CA209025-165-[redacted]	7[redacted]/M/A/JPN	08FEB20[redacted]	13FEB20[redacted]	11MAY20[redacted]**	21MAY20[redacted]**	11	DEATH	OTHER	ISCHEMIC HEART FAILURE
CA209025-166-[redacted]	6[redacted]/M/A/JPN	18MAR20[redacted]	19MAR20[redacted]	04FEB20[redacted]*	18JUN20[redacted]*	135	DEATH	OTHER	CAEDIAC FAILURE ACUTE
CA209025-166-[redacted]	6[redacted]/M/A/JPN	09DEC20[redacted]	10DEC20[redacted]	28APR20[redacted]*	06FEB20[redacted]**	285	DEATH	DISEASE	
CA209025-173-[redacted]	6[redacted]/M/A/JPN	04JUN20[redacted]	05JUN20[redacted]	19JUN20[redacted]	12SEP20[redacted]*	451	DEATH	DISEASE	
CA209025-77-[redacted]	6[redacted]/M/C/ARG	08JUL20[redacted]	10JUL20[redacted]	24JUL20[redacted]	27OCT20[redacted]	96	DEATH	DISEASE	
CA209025-84-[redacted]	7[redacted]/M/C/ARG	18SEP20[redacted]	18SEP20[redacted]	24JUN20[redacted]*	20APR20[redacted]**	301	DEATH	DISEASE	
CA209025-84-[redacted]	4[redacted]/M/C/ARG	28OCT20[redacted]	28OCT20[redacted]	20JAN20[redacted]*	17APR20[redacted]*	88	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-85-[redacted]	7[redacted]/M/C/ARG	28NOV20[redacted]	28NOV20[redacted]	31JUL20[redacted] *	07SEP20[redacted] *	39	DEATH	DISEASE	
CA209025-85-[redacted]	5[redacted]/M/C/ARG	23DEC20[redacted]	23DEC20[redacted]	15APR20[redacted] *	20[redacted]-02 **		DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	7[redacted]/M/C/AUS	14MAY20[redacted]	14MAY20[redacted]	07OCT20[redacted] *	04FEB20[redacted] **	121	DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	8[redacted]/M/C/AUS	13MAY20[redacted]	15MAY20[redacted]	29MAY20[redacted]	16JUN20[redacted]	19	DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	02SEP20[redacted]	04SEP20[redacted]	24DEC20[redacted]	27JAN20[redacted] *	35	DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	6[redacted]/M/A/AUS	02SEP20[redacted]	04SEP20[redacted]	24OCT20[redacted]	01NOV20[redacted]	9	DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	10SEP20[redacted]	11SEP20[redacted]	05DEC20[redacted]	01MAR20[redacted] *	87	DEATH	DISEASE	
CA209025-95-[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	10OCT20[redacted]	11OCT20[redacted]	25OCT20[redacted]	31OCT20[redacted]	7	DEATH	DISEASE	
CA209025-98-[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	09AUG20[redacted]	13AUG20[redacted]	07JAN20[redacted] *	21MAY20[redacted] *	135	DEATH	DISEASE	
CA209025-98-[redacted]	7[redacted]/F/C/AUS	03SEP20[redacted]	03SEP20[redacted]	15APR20[redacted] *	18AUG20[redacted] *	126	DEATH	OTHER	SEPSIS OF UNCERTAIN AETIOLOGY
CA209025-93-[redacted]	6[redacted]/F/C/AUT	20JUN20[redacted]	20JUN20[redacted]	12DEC20[redacted]	15AUG20[redacted] *	247	DEATH	DISEASE	
CA209025-33-[redacted]	5[redacted]/M/C/BEL	15NOV20[redacted]	16NOV20[redacted]	28DEC20[redacted]	03DEC20[redacted] **	706	DEATH	DISEASE	
CA209025-33-[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	06NOV20[redacted]	08NOV20[redacted]	20DEC20[redacted]	28JUL20[redacted] **	586	DEATH	DISEASE	
CA209025-34-[redacted]	6[redacted]/M/C/BEL	29APR20[redacted]	30APR20[redacted]	11JUN20[redacted]	26FEB20[redacted] *	261	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-135-[redacted]	6[redacted]/M/C/BRA	12AUG20[redacted]	12AUG20[redacted]	18NOV20[redacted]	09FEB20[redacted]**	449	DEATH	DISEASE	
CA209025-135-[redacted]	7[redacted]/F/O/BRA	09OCT20[redacted]	09OCT20[redacted]	19NOV20[redacted]	19MAR20[redacted]**	486	DEATH	DISEASE	
CA209025-140-[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	23OCT20[redacted]	24OCT20[redacted]	24OCT20[redacted]	05JAN20[redacted]*	74	DEATH	DISEASE	
CA209025-143-[redacted]	4[redacted]/M/C/CAN	05MAR20[redacted]	07MAR20[redacted]	13JUN20[redacted]	09FEB20[redacted]**	607	DEATH	DISEASE	
CA209025-143-[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	23AUG20[redacted]	26AUG20[redacted]	07FEB20[redacted]*	25MAY20[redacted]*	108	DEATH	DISEASE	
CA209025-144-[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	03JUL20[redacted]	05JUL20[redacted]	27MAR20[redacted]*	16MAY20[redacted]**	416	DEATH	DISEASE	
CA209025-153-[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	26JUN20[redacted]	27JUN20[redacted]	29AUG20[redacted]	27NOV20[redacted]	91	DEATH	DISEASE	
CA209025-69-[redacted]	5[redacted]/F/C/CZE	05AUG20[redacted]	05AUG20[redacted]	23DEC20[redacted]	07FEB20[redacted]**	412	DEATH	DISEASE	
CA209025-69-[redacted]	7[redacted]/F/C/CZE	15OCT20[redacted]	15OCT20[redacted]	09DEC20[redacted]	18MAR20[redacted]**	465	DEATH	DISEASE	
CA209025-70-[redacted]	7[redacted]/F/C/CZE	20AUG20[redacted]	20AUG20[redacted]	29OCT20[redacted]	17DEC20[redacted]	50	DEATH	DISEASE	
CA209025-70-[redacted]	5[redacted]/M/C/CZE	12SEP20[redacted]	12SEP20[redacted]	05DEC20[redacted]	02MAY20[redacted]**	514	DEATH	DISEASE	
CA209025-70-[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	22OCT20[redacted]	22OCT20[redacted]	28JAN20[redacted]*	28SEP20[redacted]*	244	DEATH	OTHER	HEART FAILURE
CA209025-71-[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	02SEP20[redacted]	02SEP20[redacted]	23DEC20[redacted]*	02FEB20[redacted]**	42	DEATH	DISEASE	
CA209025-113-[redacted]	6[redacted]/M/C/DEU	20MAR20[redacted]	21MAR20[redacted]	02MAY20[redacted]	26SEP20[redacted]*	513	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-113-[redacted]	6[redacted]/M/C/DEU	03JAN20[redacted]	07JAN20[redacted]	18MAR20[redacted]	22APR20[redacted]	36	DEATH	DISEASE	
CA209025-113-[redacted]	6[redacted]/M/C/DEU	17SEP20[redacted]	18SEP20[redacted]	09JAN20[redacted]*	05APR20[redacted]*	87	DEATH	DISEASE	
CA209025-122-[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	24JUN20[redacted]	26JUN20[redacted]	07AUG20[redacted]	23APR20[redacted]*	260	DEATH	DISEASE	
CA209025-126-[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	07FEB20[redacted]	08FEB20[redacted]	31MAY20[redacted]	24JUN20[redacted]	25	DEATH	DISEASE	MULTI ORGAN FAILURE DUE TO DISEASE PROGRESSION
CA209025-126-[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	22FEB20[redacted]	22FEB20[redacted]	09AUG20[redacted]	04DEC20[redacted]*	483	DEATH	DISEASE	
CA209025-175-[redacted]	7[redacted]/M/C/DEU	22APR20[redacted]	25APR20[redacted]	08MAY20[redacted]	18MAY20[redacted]	11	DEATH	OTHER	CARDIAL INFARCTION
CA209025-73-[redacted]	5[redacted]/M/C/DNK	22MAR20[redacted]	26MAR20[redacted]	18JUN20[redacted]	01JUL20[redacted]*	379	DEATH	UNKNOWN	
CA209025-73-[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	15JUL20[redacted]	16JUL20[redacted]	14OCT20[redacted]	01JUL20[redacted]*	261	DEATH	DISEASE	
CA209025-73-[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	19AUG20[redacted]	20AUG20[redacted]	23DEC20[redacted]	24MAY20[redacted]*	153	DEATH	DISEASE	
CA209025-73-[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	30SEP20[redacted]	01OCT20[redacted]	12NOV20[redacted]	27JAN20[redacted]*	77	DEATH	DISEASE	
CA209025-89-[redacted]	5[redacted]/F/C/DNK	06MAR20[redacted]	07MAR20[redacted]	13JUN20[redacted]	14JUL20[redacted]	32	DEATH	DISEASE	
CA209025-89-[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	27FEB20[redacted]	28FEB20[redacted]	31JUL20[redacted]	03JAN20[redacted]*	157	DEATH	DISEASE	
CA209025-61-[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	12MAR20[redacted]	12MAR20[redacted]	30APR20[redacted]	24APR20[redacted]*	360	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-62-[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	03APR20[redacted]	04APR20[redacted]	04SEP20[redacted]	11DEC20[redacted]	99	DEATH	DISEASE	
CA209025-62-[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	10JUL20[redacted]	10JUL20[redacted]	20NOV20[redacted]	19JAN20[redacted]*	61	DEATH	DISEASE	
CA209025-62-[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	17JUL20[redacted]	17JUL20[redacted]	10OCT20[redacted]	23OCT20[redacted]	14	DEATH	DISEASE	
CA209025-63-[redacted]	5[redacted]/F/C/ESP	06AUG20[redacted]	06AUG20[redacted]	18MAR20[redacted]*	21AUG20[redacted]*	157	DEATH	DISEASE	
CA209025-63-[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	30SEP20[redacted]	30SEP20[redacted]	28APR20[redacted]*	21JUN20[redacted]*	55	DEATH	DISEASE	
CA209025-65-[redacted]	7[redacted]/M/C/ESP	13MAY20[redacted]	13MAY20[redacted]	20JAN20[redacted]**	04FEB20[redacted]**	16	DEATH	DISEASE	
CA209025-65-[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	24JUL20[redacted]	24JUL20[redacted]	06SEP20[redacted]	27JUL20[redacted]*	325	DEATH	DISEASE	
CA209025-75-[redacted]	7[redacted]/F/C/FIN	27FEB20[redacted]	28FEB20[redacted]	28FEB20[redacted]	08DEC20[redacted]*	649	DEATH	DISEASE	
CA209025-75-[redacted]	3[redacted]/M/C/FIN	13MAY20[redacted]	14MAY20[redacted]	25JUN20[redacted]	15AUG20[redacted]*	417	DEATH	DISEASE	
CA209025-118-[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	21MAR20[redacted]	21MAR20[redacted]	22AUG20[redacted]	12NOV20[redacted]*	448	DEATH	DISEASE	PROGRESSION OF RENAL CANCER
CA209025-12-[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	26FEB20[redacted]	28FEB20[redacted]	11APR20[redacted]	19MAR20[redacted]*	343	DEATH	OTHER	PULMONARY EMBOLISM
CA209025-12-[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	24JAN20[redacted]	28JAN20[redacted]	16JAN20[redacted]**	27MAY20[redacted]**	132	DEATH	DISEASE	
CA209025-12-[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	18SEP20[redacted]	20SEP20[redacted]	31OCT20[redacted]	26MAR20[redacted]**	512	DEATH	DISEASE	
CA209025-2-[redacted]	3[redacted]/M/O/FRA	11MAR20[redacted]	11MAR20[redacted]	22APR20[redacted]	06JAN20[redacted]**	625	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-2-[redacted]	3[redacted]/M/C/FRA	18MAR20[redacted]	18MAR20[redacted]	16DEC20[redacted]	29JAN20[redacted]*	45	DEATH	DISEASE	
CA209025-2-[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	24DEC20[redacted]	24DEC20[redacted]	04FEB20[redacted]*	06JAN20[redacted]**	337	DEATH	DISEASE	
CA209025-2-[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	08JAN20[redacted]	09JAN20[redacted]	15OCT20[redacted]	05OCT20[redacted]*	356	DEATH	DISEASE	
CA209025-2-[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	19FEB20[redacted]	19FEB20[redacted]	08OCT20[redacted]	01NOV20[redacted]*	390	DEATH	DISEASE	
CA209025-3-[redacted]	6[redacted]/F/C/FRA	15APR20[redacted]	16APR20[redacted]	27NOV20[redacted]	19FEB20[redacted]**	450	DEATH	DISEASE	
CA209025-3-[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	27MAY20[redacted]	27MAY20[redacted]	28NOV20[redacted]	08AUG20[redacted]*	254	DEATH	DISEASE	
CA209025-3-[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	11OCT20[redacted]	15OCT20[redacted]	26NOV20[redacted]	13MAY20[redacted]*	169	DEATH	DISEASE	
CA209025-4-[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	13SEP20[redacted]	13SEP20[redacted]	13SEP20[redacted]	30OCT20[redacted]	48	DEATH	DISEASE	
CA209025-4-[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	13SEP20[redacted]	13SEP20[redacted]	25OCT20[redacted]	28MAR20[redacted]*	155	DEATH	DISEASE	
CA209025-4-[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	07OCT20[redacted]	07OCT20[redacted]	04NOV20[redacted]	22APR20[redacted]**	535	DEATH	DISEASE	
CA209025-8-[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	24JAN20[redacted]	24JAN20[redacted]	16DEC20[redacted]	28JAN20[redacted]**	409	DEATH	DISEASE	
CA209025-38-[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	23SEP20[redacted]	25SEP20[redacted]	22AUG20[redacted]*	29DEC20[redacted]*	130	DEATH	DISEASE	
CA209025-39-[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	18FEB20[redacted]	19FEB20[redacted]	23JUL20[redacted]	07FEB20[redacted]*	200	DEATH	DISEASE	
CA209025-39-[redacted]	5[redacted]/M/O/GBR	07MAR20[redacted]	12MAR20[redacted]	18JUN20[redacted]	16MAY20[redacted]*	333	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-48-[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	11JUN20[redacted]	14JUN20[redacted]	17APR20[redacted] *	05OCT20[redacted] *	172	DEATH	DISEASE	
CA209025-48-[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	18JUN20[redacted]	19JUN20[redacted]	25APR20[redacted] *	13OCT20[redacted] *	172	DEATH	DISEASE	
CA209025-48-[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	07AUG20[redacted]	09AUG20[redacted]	16JAN20[redacted] *	22JAN20[redacted] *	7	DEATH	OTHER	PNEUMONIA
CA209025-48-[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	02AUG20[redacted]	06AUG20[redacted]	18MAR20[redacted] *	26AUG20[redacted] *	162	DEATH	DISEASE	
CA209025-48-[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	18JUL20[redacted]	23JUL20[redacted]	16OCT20[redacted]	02NOV20[redacted]	18	DEATH	DISEASE	
CA209025-56-[redacted]	4[redacted]/M/C/GRC	25JUL20[redacted]	25JUL20[redacted]	01NOV20[redacted]	15DEC20[redacted]	45	DEATH	OTHER	RENAL INSUFFICIENCY, EDEMA POLMONARE
CA209025-37-[redacted]	5[redacted]/M/C/IRL	06SEP20[redacted]	06SEP20[redacted]	20SEP20[redacted]	28OCT20[redacted]	39	DEATH	DISEASE	
CA209025-87-[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	18APR20[redacted]	19APR20[redacted]	14JUN20[redacted]	14JUL20[redacted] *	396	DEATH	DISEASE	
CA209025-149-[redacted]	7[redacted]/M/C/ISR	22AUG20[redacted]	22AUG20[redacted]	22AUG20[redacted]	30AUG20[redacted]	9	DEATH	DISEASE	
CA209025-151-[redacted]	7[redacted]/M/C/ISR	07JUL20[redacted]	09JUL20[redacted]	27NOV20[redacted]	15DEC20[redacted]	19	DEATH	OTHER	SUICIDE
CA209025-102-[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	12FEB20[redacted]	14FEB20[redacted]	21JUN20[redacted]	03FEB20[redacted] *	228	DEATH	DISEASE	
CA209025-179-[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	11JUL20[redacted]	11JUL20[redacted]	03SEP20[redacted]	22APR20[redacted] *	232	DEATH	DISEASE	
CA209025-179-[redacted]	4[redacted]/M/C/ITA	11JUL20[redacted]	11JUL20[redacted]	03SEP20[redacted]	22JAN20[redacted] *	142	DEATH	DISEASE	
CA209025-179-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	12AUG20[redacted]	14AUG20[redacted]	06NOV20[redacted]	11FEB20[redacted] *	98	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-58-[redacted]	4[redacted]/M/O/ITA	28JUN20[redacted]	01JUL20[redacted]	12AUG20[redacted]	02NOV20[redacted]	83	DEATH	DISEASE	
CA209025-58-[redacted]	6[redacted]/F/O/ITA	12SEP20[redacted]	13SEP20[redacted]	22NOV20[redacted]	09FEB20[redacted]**	445	DEATH	DISEASE	
CA209025-58-[redacted]	8[redacted]/M/O/ITA	25JAN20[redacted]	28JAN20[redacted]	14MAR20[redacted]*	07MAY20[redacted]*	55	DEATH	DISEASE	
CA209025-59-[redacted]	7[redacted]/F/C/ITA	28FEB20[redacted]	28FEB20[redacted]	15MAR20[redacted]	04APR20[redacted]	21	DEATH	DISEASE	THE PATIENT DIED FOR DISEASE PROGRESSION
CA209025-80-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	25MAR20[redacted]	25MAR20[redacted]	28JUL20[redacted]*	10NOV20[redacted]*	106	DEATH	DISEASE	
CA209025-80-[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	09MAY20[redacted]	10MAY20[redacted]	14AUG20[redacted]*	05OCT20[redacted]*	53	DEATH	DISEASE	
CA209025-80-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	21AUG20[redacted]	22AUG20[redacted]	12DEC20[redacted]	29APR20[redacted]*	139	DEATH	DISEASE	
CA209025-80-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	07OCT20[redacted]	08OCT20[redacted]	24FEB20[redacted]*	05JAN20[redacted]**	316	DEATH	DISEASE	
CA209025-82-[redacted]	5[redacted]/F/C/ITA	01MAR20[redacted]	04MAR20[redacted]	18MAR20[redacted]	11JUL20[redacted]	116	DEATH	DISEASE	
CA209025-82-[redacted]	6[redacted]/F/C/ITA	08APR20[redacted]	10APR20[redacted]	22MAY20[redacted]	19JUN20[redacted]	29	DEATH	DISEASE	
CA209025-82-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	17MAY20[redacted]	20MAY20[redacted]	15JUL20[redacted]	16OCT20[redacted]	94	DEATH	DISEASE	PROGRESSION DISEASE
CA209025-82-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	28MAY20[redacted]	29MAY20[redacted]	23JUL20[redacted]	02OCT20[redacted]	72	DEATH	DISEASE	PROGRESSION DISEASE
CA209025-82-[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	04JUN20[redacted]	05JUN20[redacted]	15JAN20[redacted]*	27OCT20[redacted]*	286	DEATH	DISEASE	DISEASE PROGRESSION
CA209025-82-[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	11JUL20[redacted]	15JUL20[redacted]	04NOV20[redacted]	17MAR20[redacted]**	499	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-82-[redacted]	5[redacted]/F/C/ITA	25OCT20[redacted]	28OCT20[redacted]	25NOV20[redacted]	24JAN20[redacted]*	61	DEATH	DISEASE	
CA209025-72-[redacted]	8[redacted]/M/C/NOR	22MAR20[redacted]	25MAR20[redacted]	17JUN20[redacted]	17AUG20[redacted]	62	DEATH	OTHER	PNEUMONIA
CA209025-108-[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	08JUL20[redacted]	11JUL20[redacted]	25JUL20[redacted]	03NOV20[redacted]	102	DEATH	DISEASE	
CA209025-108-[redacted]	5[redacted]/M/C/POL	09OCT20[redacted]	09OCT20[redacted]	02JAN20[redacted]*	27MAR20[redacted]**	450	DEATH	DISEASE	
CA209025-111-[redacted]	3[redacted]/F/C/POL	07OCT20[redacted]	09OCT20[redacted]	09JAN20[redacted] *	15SEP20[redacted] *	250	DEATH	DISEASE	
CA209025-177-[redacted]	7[redacted]/M/C/POL	19NOV20[redacted]	20NOV20[redacted]	18DEC20[redacted]	03JUN20[redacted] *	168	DEATH	DISEASE	
CA209025-91-[redacted]	4[redacted]/M/C/ROU	17JUN20[redacted]	17JUN20[redacted]	04JUL20[redacted]	12JAN20[redacted] *	193	DEATH	DISEASE	
CA209025-74-[redacted]	6[redacted]/M/C/SWE	25MAR20[redacted]	26MAR20[redacted]	22MAY20[redacted]	18MAY20[redacted]*	362	DEATH	DISEASE	
CA209025-90-[redacted]	6[redacted]/F/C/SWE	16APR20[redacted]	17APR20[redacted]	18SEP20[redacted]	10JAN20[redacted] *	115	DEATH	OTHER	ACUTE KIDNEY INJURY
CA209025-90-[redacted]	7[redacted]/F/C/SWE	07DEC20[redacted]	10DEC20[redacted]	04APR20[redacted]*	24SEP20[redacted] *	174	DEATH	DISEASE	
CA209025-90-[redacted]	4[redacted]/M/C/SWE	10SEP20[redacted]	11SEP20[redacted]	31JAN20[redacted]*	17NOV20[redacted] *	291	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	13JAN20[redacted]	14JAN20[redacted]	28JAN20[redacted]	03JUL20[redacted]	157	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	28FEB20[redacted]	01MAR20[redacted]	14MAR20[redacted]	24JAN20[redacted]*	317	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	17JUN20[redacted]	18JUN20[redacted]	24SEP20[redacted]	20[redacted]-02**		DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-1-[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	07NOV20[redacted]	08NOV20[redacted]	12FEB20[redacted] *	22MAR20[redacted] **	404	DEATH	DISEASE	PROGRESSION OF DISEASE
CA209025-1-[redacted]	4[redacted]/M/O/USA	15JUL20[redacted]	16JUL20[redacted]	13AUG20[redacted]	30SEP20[redacted]	49	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	30JUL20[redacted]	01AUG20[redacted]	29AUG20[redacted]	26MAY20[redacted] *	271	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	12AUG20[redacted]	13AUG20[redacted]	19NOV20[redacted]	22NOV20[redacted] *	369	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	14NOV20[redacted]	15NOV20[redacted]	26DEC20[redacted]	14JAN20[redacted] **	385	DEATH	DISEASE	
CA209025-1-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	18NOV20[redacted]	19NOV20[redacted]	17DEC20[redacted]	21JAN20[redacted] *	36	DEATH	DISEASE	
CA209025-11-[redacted]	6[redacted]/F/I/USA	25JUN20[redacted]	28JUN20[redacted]	02OCT20[redacted]	08NOV20[redacted]	38	DEATH	DISEASE	
CA209025-11-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	22OCT20[redacted]	23OCT20[redacted]	11DEC20[redacted]	12JUL20[redacted] *	214	DEATH	DISEASE	
CA209025-13-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	21FEB20[redacted]	22FEB20[redacted]	09JUL20[redacted] *	23MAR20[redacted] **	258	DEATH	DISEASE	
CA209025-138-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	03FEB20[redacted]	04FEB20[redacted]	08MAY20[redacted]	08DEC20[redacted]	215	DEATH	DISEASE	
CA209025-138-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	05AUG20[redacted]	08AUG20[redacted]	14NOV20[redacted]	26DEC20[redacted] *	408	DEATH	DISEASE	
CA209025-139-[redacted]	3[redacted]/F/A/USA	02JAN20[redacted]	03JAN20[redacted]	08MAY20[redacted]	31MAR20[redacted] *	328	DEATH	UNKNOWN	
CA209025-139-[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	06FEB20[redacted]	06FEB20[redacted]	30APR20[redacted]	13AUG20[redacted]	106	DEATH	UNKNOWN	
CA209025-139-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	10APR20[redacted]			08SEP20[redacted]		DEATH	UNKNOWN	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-139-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	29OCT20[redacted]	29OCT20[redacted]	10DEC20[redacted]	18MAR20[redacted]**	464	DEATH	UNKNOWN	
CA209025-15-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	14JUN20[redacted]	14JUN20[redacted]	18OCT20[redacted]	06APR20[redacted]**	536	DEATH	DISEASE	
CA209025-17-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	28MAR20[redacted]	28MAR20[redacted]	19DEC20[redacted]	25APR20[redacted]*	128	DEATH	DISEASE	
CA209025-17-[redacted]	4[redacted]/M/O/USA	10JUL20[redacted]	11JUL20[redacted]	05SEP20[redacted]	23FEB20[redacted]*	172	DEATH	DISEASE	
CA209025-17-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	22JUL20[redacted]	22JUL20[redacted]	22JUL20[redacted]	15AUG20[redacted]	25	DEATH	DISEASE	
CA209025-17-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	01AUG20[redacted]	01AUG20[redacted]	15AUG20[redacted]	31AUG20[redacted]*	382	DEATH	DISEASE	
CA209025-18-[redacted]	4[redacted]/M/O/USA	31MAY20[redacted]			04OCT20[redacted]*		DEATH	UNKNOWN	
CA209025-20-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	23MAY20[redacted]	23MAY20[redacted]	16OCT20[redacted]	29OCT20[redacted]	14	DEATH	DISEASE	
CA209025-20-[redacted]	6[redacted]/M/B/USA	22JAN20[redacted]	22JAN20[redacted]	30APR20[redacted]	13FEB20[redacted]*	290	DEATH	DISEASE	
CA209025-20-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	04NOV20[redacted]	06NOV20[redacted]	29JAN20[redacted] *	26AUG20[redacted] *	210	DEATH	DISEASE	RENAL CELL CANCER
CA209025-21-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	06MAY20[redacted]	09MAY20[redacted]	06JUN20[redacted]	14AUG20[redacted]	70	DEATH	DISEASE	
CA209025-21-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	13MAY20[redacted]	16MAY20[redacted]	27JUN20[redacted]	20NOV20[redacted]*	512	DEATH	DISEASE	
CA209025-21-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	13MAY20[redacted]	16MAY20[redacted]	13JUN20[redacted]	17FEB20[redacted]*	250	DEATH	DISEASE	
CA209025-21-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	24JUN20[redacted]	27JUN20[redacted]	17OCT20[redacted]	18FEB20[redacted]**	490	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-23-[redacted]	8[redacted]/M/C/USA	19AUG20[redacted]	22AUG20[redacted]	05SEP20[redacted]	11OCT20[redacted]	37	DEATH	DISEASE	
CA209025-23-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	27AUG20[redacted]	28AUG20[redacted]	18DEC20[redacted]	25OCT20[redacted]*	312	DEATH	DISEASE	
CA209025-23-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	05FEB20[redacted]	06FEB20[redacted]	16OCT20[redacted]	12MAR20[redacted]*	148	DEATH	DISEASE	
CA209025-23-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	08NOV20[redacted]	12NOV20[redacted]	06AUG20[redacted]*	15NOV20[redacted]*	102	DEATH	DISEASE	
CA209025-24-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20DEC20[redacted]	20DEC20[redacted]	28MAR20[redacted]*	01DEC20[redacted]*	249	DEATH	DISEASE	
CA209025-25-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	06FEB20[redacted]	11FEB20[redacted]	15JUL20[redacted]	19NOV20[redacted]	128	DEATH	OTHER	PANCYTOPENIA AND PNEUMONIA IN SETTING OF RENAL CELL CARCINOMA
CA209025-25-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20FEB20[redacted]	25FEB20[redacted]	09SEP20[redacted]	09APR20[redacted]*	213	DEATH	DISEASE	
CA209025-25-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	08MAR20[redacted]	12MAR20[redacted]	12MAR20[redacted]	04MAY20[redacted]	54	DEATH	DISEASE	
CA209025-25-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	15MAR20[redacted]	18MAR20[redacted]	01APR20[redacted]	17MAR20[redacted]*	351	DEATH	DISEASE	
CA209025-25-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	15NOV20[redacted]	18NOV20[redacted]	07APR20[redacted]*	05JUL20[redacted]*	90	DEATH	DISEASE	
CA209025-25-[redacted]	8[redacted]/M/C/USA	20DEC20[redacted]	23DEC20[redacted]	12MAR20[redacted]*	26OCT20[redacted]*	229	DEATH	DISEASE	
CA209025-26-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	01AUG20[redacted]	06AUG20[redacted]	12JUN20[redacted]*	20JUN20[redacted]*	9	DEATH	DISEASE	
CA209025-26-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	19DEC20[redacted]	19DEC20[redacted]	21AUG20[redacted]*	01MAR20[redacted]**	193	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.

Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-27-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	18JUL20[redacted]	23JUL20[redacted]	10DEC20[redacted]	05MAY20[redacted] *	147	DEATH	DISEASE	
CA209025-27-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	22OCT20[redacted]	22OCT20[redacted]	22APR20[redacted] *	27MAR20[redacted] **	340	DEATH	DISEASE	
CA209025-27-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	04NOV20[redacted]	05NOV20[redacted]	20MAY20[redacted] *	26JUL20[redacted] *	68	DEATH	DISEASE	
CA209025-29-[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	14JAN20[redacted]	15JAN20[redacted]	15JAN20[redacted]	17AUG20[redacted]	215	DEATH	DISEASE	
CA209025-29-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	08AUG20[redacted]	13AUG20[redacted]	09SEP20[redacted] *	13FEB20[redacted] **	158	DEATH	OTHER	RENAL FAILURE
CA209025-29-[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	08AUG20[redacted]	12AUG20[redacted]	23SEP20[redacted]	26APR20[redacted] *	216	DEATH	DISEASE	
CA209025-29-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	29NOV20[redacted]	04DEC20[redacted]	26FEB20[redacted] *	28SEP20[redacted] *	215	DEATH	DISEASE	
CA209025-30-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	28AUG20[redacted]	28AUG20[redacted]	23OCT20[redacted]	13JUN20[redacted] *	234	DEATH	UNKNOWN	
CA209025-31-[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	03MAY20[redacted]	03MAY20[redacted]	08AUG20[redacted]	24MAR20[redacted] *	229	DEATH	DISEASE	PATIENT EXPIRED WHILE IN HOSPICE
CA209025-41-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	03JUL20[redacted]	05JUL20[redacted]	15JAN20[redacted] *	15FEB20[redacted] *	32	DEATH	OTHER	SEPSIS
CA209025-42-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	14MAY20[redacted]	16MAY20[redacted]	23JUL20[redacted]	28NOV20[redacted]	129	DEATH	DISEASE	
CA209025-42-[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	03JAN20[redacted]	08JAN20[redacted]	16APR20[redacted]	05FEB20[redacted] *	296	DEATH	DISEASE	
CA209025-42-[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	30JUL20[redacted]	02AUG20[redacted]	27SEP20[redacted]	18OCT20[redacted]	22	DEATH	DISEASE	
CA209025-43-[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	25JUL20[redacted]	30JUL20[redacted]	30AUG20[redacted]	29MAY20[redacted] *	273	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する

Treatment Group: NIVOLUMAB 3 mg/kg

Subject ID	Age/Gender/Race/Country	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
CA209025-49-[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	08JAN20[redacted]	08JAN20[redacted]	22JAN20[redacted]	22NOV20[redacted]	305	DEATH	DISEASE	
CA209025-49-[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	30MAY20[redacted]	03JUN20[redacted]	29AUG20[redacted]	09JUL20[redacted]*	315	DEATH	DISEASE	
CA209025-49-[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	01OCT20[redacted]	02OCT20[redacted]	02OCT20[redacted]	16OCT20[redacted]	15	DEATH	DISEASE	

Gender: M=Male; F=Female.
Race: A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
CTC Version 4.0

"First/Last Dose Date"及び"Death Date"において，
"Randomization Date"と比較して，
＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する
#　　：「3年後」を意味する
##　　：「4年後」を意味する