表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	312	312	312	94	94	94	293	293	293	104	104	104
全体	243 (77.9)	56 (17.9)	0 (0.0)	76 (80.9)	20 (21.3)	0 (0.0)	252 (86.0)	104 (35.5)	1 (0.3)	97 (93.3)	41 (39.4)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	149 (47.8)	13 (4.2)		45 (47.9)	2 (2.1)		161 (54.9)	26 (8.9)		62 (59.6)	5 (4.8)	
疲労	105 (33.7)	9 (2.9)		29 (30.9)	1 (1.1)		98 (33.4)	9 (3.1)		36 (34.6)	2 (1.9)	
発熱	24 (7.7)			10 (10.6)			30 (10.2)	2 (0.7)		7 (6.7)		
末梢性浮腫	14 (4.5)			3 (3.2)			38 (13.0)	1 (0.3)		18 (17.3)	1 (1.0)	
無力症	14 (4.5)	1 (0.3)		4 (4.3)			25 (8.5)	5 (1.7)		8 (7.7)	2 (1.9)	
悪寒	15 (4.8)			5 (5.3)			5 (1.7)			6 (5.8)		
疼痛	5 (1.6)	2 (0.6)					2 (0.7)			1 (1.0)		
倦怠感	5 (1.6)			1 (1.1)			2 (0.7)			5 (4.8)		
粘膜の炎症	10 (3.2)			1 (1.1)			58 (19.8)	11 (3.8)		17 (16.3)	1 (1.0)	
胸痛	3 (1.0)			1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
非心臓性胸痛	3 (1.0)			1 (1.1)								
インフルエンザ様疾患	6 (1.9)	1 (0.3)		1 (1.1)	1 (1.1)		3 (1.0)			1 (1.0)		
末梢腫脹	2 (0.6)			1 (1.1)			2 (0.7)					
全身健康状態低下	2 (0.6)	2 (0.6)										
胸部不快感	3 (1.0)						1 (0.3)			3 (2.9)		
粘膜乾燥	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
浮腫	1 (0.3)			1 (1.1)			3 (1.0)			1 (1.0)		
嚢胞							1 (0.3)					
顔面浮腫	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
冷感							2 (0.7)					
歩行障害												
腋窩痛												
ヘルニア痛												
高熱												
注入部位血管外漏出												
局所腫脹	1 (0.3)											
カテーテル留置部位内出血												
カテーテル留置部位炎症												
カテーテル留置部位疼痛												
活動性低下												
熱感												
全身性浮腫				1 (1.1)								
ヘルニア												
異常高熱												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
治癒不良							1 (0.3)			1 (1.0)		
注入部位反応												
注射部位反応												
医療機器による疼痛												
多臓器不全												
小結節												
活動状態低下												
先行疾患の改善	1 (0.3)											
異物感												
温度変化不耐症	1 (0.3)											
口渇	1 (0.3)						1 (0.3)					
乾燥症	1 (0.3)						1 (0.3)					
適用部位内出血												
運動耐性低下												
顔面痛												
低体温												
限局性浮腫												
腫瘤							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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
分泌物分泌												
胃腸障害	97 (31.1)	7 (2.2)		33 (35.1)	3 (3.2)		168 (57.3)	21 (7.2)		64 (61.5)	7 (6.7)	1 (1.0)
悪心	41 (13.1)	1 (0.3)		16 (17.0)			48 (16.4)	2 (0.7)		18 (17.3)	1 (1.0)	
下痢	36 (11.5)	4 (1.3)		14 (14.9)	1 (1.1)		64 (21.8)	4 (1.4)		20 (19.2)	1 (1.0)	
便秘	21 (6.7)	1 (0.3)		3 (3.2)			20 (6.8)			1 (1.0)		
嘔吐	18 (5.8)			6 (6.4)			19 (6.5)			17 (16.3)	1 (1.0)	
腹痛	6 (1.9)			2 (2.1)			4 (1.4)			7 (6.7)		
口内乾燥	14 (4.5)			2 (2.1)			10 (3.4)			4 (3.8)		
上腹部痛	4 (1.3)			4 (4.3)			3 (1.0)			1 (1.0)		
口内炎	7 (2.2)			1 (1.1)			86 (29.4)	14 (4.8)		31 (29.8)	3 (2.9)	
消化不良	2 (0.6)			3 (3.2)			5 (1.7)			5 (4.8)		
腹部膨満	4 (1.3)			2 (2.1)								
歯痛	1 (0.3)						2 (0.7)					
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)			1 (1.1)								
大腸炎	5 (1.6)	1 (0.3)		2 (2.1)	2 (2.1)							
齲歯												
放屁	1 (0.3)			2 (2.1)			2 (0.7)					
下腹部痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
嚥下障害							4 (1.4)					
腹部不快感							1 (0.3)					
アフタ性口内炎	1 (0.3)			1 (1.1)			4 (1.4)	1 (0.3)				
腹水												
痔核							1 (0.3)			1 (1.0)		
メレナ	1 (0.3)											
嚥下痛												
食道炎							1 (0.3)					
口腔障害	2 (0.6)											
直腸出血							2 (0.7)	1 (0.3)				
裂肛							1 (0.3)					
肛門直腸不快感												
胃障害												
歯肉出血	2 (0.6)											
血便排泄							1 (0.3)					
大腸穿孔												
口腔内出血												
口腔粘膜紅斑	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膵炎	1 (0.3)											
頬粘膜のあれ												
口唇炎							3 (1.0)					
糖尿病性胃不全麻痺												
憩室												
腸炎												
便失禁												
変色便												
軟便												
食中毒												
胃腸障害	1 (0.3)											
消化器痛												
歯肉痛												
歯肉退縮	1 (0.3)						1 (0.3)					
舌炎							1 (0.3)					
舌痛	1 (0.3)						1 (0.3)					
吐血												
痔出血							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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
イレウス												
口唇乾燥												
口唇浮腫	1 (0.3)											
口唇潰瘍										1 (1.0)		
下部消化管出血												
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)						3 (1.0)			2 (1.9)		
食道閉塞症												
食道痙攣												
口腔知覚不全	1 (0.3)						1 (0.3)					
口腔内痛							9 (3.1)			6 (5.8)		
膵機能不全				1 (1.1)								
口の錯感覚												
耳下腺腫大	1 (0.3)											
肛門周囲痛							1 (0.3)					
流涎過多												
歯の知覚過敏	1 (0.3)						1 (0.3)					
小腸閉塞										1 (1.0)	1 (1.0)	
脂肪便												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯の障害												
臍ヘルニア												
上部消化管出血												
食道静脈瘤												
腹部圧痛												
肛門出血												
肛門の炎症							1 (0.3)					
口唇のひび割れ												
十二指腸潰瘍												
おくび												
胃炎							1 (0.3)			1 (1.0)		
胃腸の炎症												
歯肉障害										1 (1.0)		
歯肉腫脹												
歯肉潰瘍										1 (1.0)		
血栓性痔核										1 (1.0)	1 (1.0)	
裂孔ヘルニア												
鼠径ヘルニア												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腸管虚血										1 (1.0)		1 (1.0)
腸閉塞												
腹腔内出血												
大腸出血							1 (0.3)					
口唇水疱							2 (0.7)			1 (1.0)		
弛緩歯							1 (0.3)					
口腔瘻												
歯周病												
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
気腹												
直腸裂							1 (0.3)					
舌腫脹							1 (0.3)					
舌浮腫												
舌潰瘍							2 (0.7)					
口蓋垂炎							1 (0.3)					
筋骨格系および結合組織障害	61 (19.6)	7 (2.2)		13 (13.8)			30 (10.2)			9 (8.7)		
背部痛	5 (1.6)	1 (0.3)		2 (2.1)			3 (1.0)			1 (1.0)		
関節痛	23 (7.4)	1 (0.3)		4 (4.3)			13 (4.4)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
四肢痛	7 (2.2)			1 (1.1)			6 (2.0)			2 (1.9)		
筋骨格痛	6 (1.9)	1 (0.3)					2 (0.7)					
筋肉痛	16 (5.1)			7 (7.4)			3 (1.0)			2 (1.9)		
筋骨格系胸痛							3 (1.0)					
側腹部痛	1 (0.3)			1 (1.1)								
筋痙縮	6 (1.9)			1 (1.1)			1 (0.3)			2 (1.9)		
骨痛	1 (0.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
筋力低下	2 (0.6)	1 (0.3)		2 (2.1)								
頚部痛	1 (0.3)											
関節腫脹	7 (2.2)						1 (0.3)			1 (1.0)		
筋骨格硬直	4 (1.3)	1 (0.3)										
関節炎	5 (1.6)						1 (0.3)					
単径部痛												
病的骨折												
脊椎痛												
筋骨格不快感												
多発性関節炎	3 (1.0)	1 (0.3)										
腱炎	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節硬直							2 (0.7)					
顎骨壊死							1 (0.3)					
顎痛												
頚部腫瘤												
関節周囲炎												
筋萎縮症												
骨障害												
尾骨痛												
椎間板突出												
関節滲出液												
関節可動域低下												
脊柱後弯症												
四肢不快感												
筋炎				1 (1.1)								
変形性関節症												
骨溶解												
骨粗鬆症												
足底筋膜炎	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
乾癬性関節症	1 (0.3)											
シェーグレン症候群	1 (0.3)											
変形性脊椎症												
滑液嚢腫												
狭窄性腱鞘炎												
弾発指												
開口障害	1 (0.3)											
腋窩腫瘤												
滑液包炎												
肋軟骨炎												
痛風性関節炎												
筋緊張										1 (1.0)		
恥骨痛												
斜頸												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (21.8)	9 (2.9)		19 (20.2)	1 (1.1)		122 (41.6)	12 (4.1)		47 (45.2)	6 (5.8)	
咳嗽	30 (9.6)			6 (6.4)			51 (17.4)			26 (25.0)		
呼吸困難	26 (8.3)	3 (1.0)		4 (4.3)			40 (13.7)	2 (0.7)		11 (10.6)		

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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発声障害	5 (1.6)			2 (2.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
喀血	3 (1.0)	1 (0.3)					3 (1.0)					
鼻閉	2 (0.6)			2 (2.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
胸水	1 (0.3)	1 (0.3)					3 (1.0)	1 (0.3)		1 (1.0)		
湿性咳嗽	4 (1.3)			2 (2.1)			6 (2.0)			2 (1.9)		
労作性呼吸困難	3 (1.0)			4 (4.3)	1 (1.1)		9 (3.1)			5 (4.8)		
肺臓炎	14 (4.5)	5 (1.6)		2 (2.1)	1 (1.1)		40 (13.7)	6 (2.0)		18 (17.3)	5 (4.8)	
鼻漏	3 (1.0)						5 (1.7)			2 (1.9)		
口腔咽頭痛				1 (1.1)			7 (2.4)			3 (2.9)		
鼻出血	2 (0.6)			1 (1.1)			23 (7.8)			18 (17.3)		
喘鳴	3 (1.0)			1 (1.1)			2 (0.7)					
低酸素症	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (1.1)								
上気道咳症候群	1 (0.3)						1 (0.3)					
無気肺				1 (1.1)						1 (1.0)		
肺塞栓症							1 (0.3)					
肺出血				1 (1.1)			1 (0.3)					
気管支狭窄												
慢性閉塞性肺疾患							2 (0.7)	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
間質性肺疾患	2 (0.6)						9 (3.1)	1 (0.3)		3 (2.9)	1 (1.0)	
肺浸潤												
鼻乾燥	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
胸膜痛	1 (0.3)											
副鼻腔うっ血												
副鼻腔障害												
無呼吸発作												
喘息												
気管支閉塞												
気管支分泌物貯留												
咽喉乾燥												
しゃっくり												
喉頭出血												
喉頭痛												
肺障害	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.7)	1 (0.3)				
夜間呼吸困難												
器質化肺炎	1 (0.3)											
起坐呼吸				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸膜炎												
気胸												
肺高血圧症												
呼吸障害												
呼吸不全												
気道うっ血							1 (0.3)					
アレルギー性鼻炎												
睡眠時無呼吸症候群												
くしゃみ										1 (1.0)		
上気道性喘鳴												
頻呼吸	1 (0.3)											
急性肺水腫												
急性呼吸不全												
アレルギー性胞隔炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
誤嚥												
横隔膜痛												
低換気												
喉頭の炎症												

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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺硬化												
鼻粘膜障害							1 (0.3)					
自然気胸												
肺うっ血							1 (0.3)					
肺梗塞												
肺水腫												
呼吸窮迫							1 (0.3)	1 (0.3)				
気道の炎症							1 (0.3)					
鼻痛										1 (1.0)		
気管障害							1 (0.3)					
上気道うっ血							1 (0.3)					
上気道の炎症												
皮膚および皮下組織障害	106 (34.0)	3 (1.0)		27 (28.7)	1 (1.1)		134 (45.7)	5 (1.7)		46 (44.2)		
そう痒症	49 (15.7)			8 (8.5)			26 (8.9)			13 (12.5)		
発疹	33 (10.6)	2 (0.6)		8 (8.5)			61 (20.8)	3 (1.0)		18 (17.3)		
皮膚乾燥	21 (6.7)			5 (5.3)			24 (8.2)			9 (8.7)		
紅斑	11 (3.5)						3 (1.0)	1 (0.3)		3 (2.9)		
斑状丘疹状皮疹	15 (4.8)	1 (0.3)		1 (1.1)			15 (5.1)			4 (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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
寝汗	3 (1.0)			1 (1.1)			4 (1.4)					
ざ瘡様皮膚炎	10 (3.2)			2 (2.1)			16 (5.5)			4 (3.8)		
多汗症	4 (1.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.3)						19 (6.5)			3 (2.9)		
脱毛症	2 (0.6)			3 (3.2)			3 (1.0)			1 (1.0)		
斑状皮疹	2 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)			2 (1.9)		
そう痒性皮疹				3 (3.2)			3 (1.0)					
皮膚病変				1 (1.1)								
全身性皮疹	3 (1.0)			1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
皮膚潰瘍							2 (0.7)			2 (1.9)		
蕁麻疹	3 (1.0)						3 (1.0)					
皮膚炎	2 (0.6)			1 (1.1)								
全身性そう痒症	3 (1.0)						4 (1.4)			1 (1.0)		
ざ瘡							5 (1.7)					
湿疹	2 (0.6)											
多形紅斑	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
苔癬様角化症	2 (0.6)			1 (1.1)								
爪破損	2 (0.6)						7 (2.4)			8 (7.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
小水疱性皮疹												
褥瘡性潰瘍												
水疱性皮膚炎	1 (0.3)											
接触性皮膚炎	1 (0.3)											
毛髪変色	2 (0.6)											
爪の障害	1 (0.3)						5 (1.7)			6 (5.8)		
丘疹	2 (0.6)											
乾癬												
紅斑性皮疹	1 (0.3)									1 (1.0)		
丘疹性皮疹							1 (0.3)			1 (1.0)		
皮膚色素過剰	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
皮膚色素減少	2 (0.6)						1 (0.3)					
皮膚腫瘤							1 (0.3)					
皮膚反応	1 (0.3)											
冷汗												
乾癬様皮膚炎												
皮脂欠乏性湿疹												
雀卵斑				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
毛髪成長異常	1 (0.3)									1 (1.0)		
毛質異常	1 (0.3)											
男性型多毛症				1 (1.1)								
過角化							1 (0.3)					
嵌入爪												
扁平苔癬				1 (1.1)								
爪変色										1 (1.0)		
皮膚疼痛	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
脂肪織炎	1 (0.3)											
光線過敏性反応							1 (0.3)					
痒疹												
老人性紫斑												
脂漏性皮膚炎												
皮膚変色										1 (1.0)		
皮膚剥脱							1 (0.3)			1 (1.0)		
皮膚亀裂							2 (0.7)					
皮膚硬結	1 (0.3)											
皮膚刺激	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚浮腫	1 (0.3)											
皮膚局面												
顔面腫脹	1 (0.3)						1 (0.3)			2 (1.9)		
中毒性皮疹	1 (0.3)											
血管浮腫												
水疱							1 (0.3)			1 (1.0)		
アレルギー性皮膚炎												
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)				
斑状出血												
毛髪障害												
爪床の炎症										1 (1.0)		
爪ジストロフィー							1 (0.3)					
爪毒性							1 (0.3)					
爪甲離床症							1 (0.3)					
爪甲脱落症										1 (1.0)		
爪軟化症							1 (0.3)					
点状出血							1 (0.3)					
色素沈着障害							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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
酒さ							1 (0.3)					
瘢痕痛										1 (1.0)		
皮膚障害							2 (0.7)					
皮膚臭異常												
皮膚腫脹							1 (0.3)					
皮膚毒性							1 (0.3)	1 (0.3)				
臨床検査	79 (25.3)	13 (4.2)		21 (22.3)	5 (5.3)		85 (29.0)	6 (2.0)		25 (24.0)	3 (2.9)	
血中クレアチニン増加	25 (8.0)	1 (0.3)		2 (2.1)			24 (8.2)			9 (8.7)		
体重減少	14 (4.5)	1 (0.3)		5 (5.3)			21 (7.2)	1 (0.3)		8 (7.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.5)	4 (1.3)		5 (5.3)	2 (2.1)		12 (4.1)	1 (0.3)		5 (4.8)	1 (1.0)	
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (4.2)	1 (0.3)		4 (4.3)			3 (1.0)			2 (1.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.8)	5 (1.6)		4 (4.3)	2 (2.1)		9 (3.1)	1 (0.3)		5 (4.8)		
体重増加	5 (1.6)			1 (1.1)								
リンパ球数減少	6 (1.9)	2 (0.6)		3 (3.2)	1 (1.1)		6 (2.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.3)			3 (3.2)						1 (1.0)		
血小板数減少	2 (0.6)	1 (0.3)					15 (5.1)	2 (0.7)		2 (1.9)		
血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)					15 (5.1)			9 (8.7)	1 (1.0)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.6)	2 (0.6)					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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	4 (1.3)			1 (1.1)			1 (0.3)					
ヘモグロビン減少	2 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.1)		3 (1.0)			1 (1.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加										1 (1.0)		
血圧上昇	2 (0.6)											
血中尿素増加	1 (0.3)						1 (0.3)					
リパーゼ増加										1 (1.0)		
白血球数減少	2 (0.6)			2 (2.1)			8 (2.7)			4 (3.8)	1 (1.0)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長												
アミラーゼ増加												
血中カルシウム増加												
血中ブドウ糖増加							2 (0.7)			1 (1.0)		
血中トリグリセリド増加							7 (2.4)	2 (0.7)		5 (4.8)	1 (1.0)	
Ｃ－反応性蛋白増加										1 (1.0)		
国際標準比増加												
好中球数減少	1 (0.3)			1 (1.1)			3 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
血中カリウム増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)					
血中尿酸増加												

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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿中血陽性												
酸素飽和度低下	1 (0.3)											
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)			1 (1.1)	1 (1.1)		1 (0.3)					
白血球数増加												
血中アルブミン減少												
血中コレステロール減少												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (0.3)			1 (1.0)		
血液培養陽性												
体温上昇	1 (0.3)											
呼吸音異常												
心雑音	1 (0.3)											
心電図T波振幅増加												
肝酵素上昇	1 (0.3)											
A型インフルエンザウイルス検査陽性												
肝機能検査異常												
好中球数増加												
血小板数増加												
総蛋白減少												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
総蛋白増加												
ブドウ球菌検査												
遊離サイロキシン増加												
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)											
トロポニン増加												
尿量減少												
尿量増加												
血中クロール減少												
血中フィブリノゲン増加							1 (0.3)					
血中マグネシウム減少										1 (1.0)		
血中カリウム減少												
胸部X線異常							1 (0.3)					
コンピュータ断層撮影異常							1 (0.3)					
心電図ＳＴ部分上昇												
糸球体濾過率減少							1 (0.3)					
尿中ブドウ糖陽性												
グリコヘモグロビン増加												
ヘモグロビン増加										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高比重リポ蛋白減少										1 (1.0)		
打聴診音減弱												
脂質増加							1 (0.3)					
低比重リポ蛋白増加							1 (0.3)			1 (1.0)		
血小板クリット増加												
ブドウ球菌検査陽性												
サイロキシン増加										1 (1.0)		
トリヨードチロニン増加										1 (1.0)		
超低比重リポ蛋白増加										1 (1.0)		
ビタミンD減少												
代謝および栄養障害	56 (17.9)	6 (1.9)		16 (17.0)	4 (4.3)		131 (44.7)	28 (9.6)		50 (48.1)	14 (13.5)	
食欲減退	36 (11.5)			12 (12.8)	2 (2.1)		57 (19.5)	4 (1.4)		25 (24.0)		
高血糖	8 (2.6)	4 (1.3)		1 (1.1)	1 (1.1)		32 (10.9)	10 (3.4)		14 (13.5)	5 (4.8)	
高カルシウム血症	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
高カリウム血症	1 (0.3)			1 (1.1)			4 (1.4)	1 (0.3)				
低ナトリウム血症	3 (1.0)	1 (0.3)		2 (2.1)	1 (1.1)		1 (0.3)			1 (1.0)	1 (1.0)	
高トリグリセリド血症	5 (1.6)						44 (15.0)	12 (4.1)		20 (19.2)	8 (7.7)	
低アルブミン血症	1 (0.3)						3 (1.0)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脱水	3 (1.0)	2 (0.6)					2 (0.7)	1 (0.3)		1 (1.0)		
高尿酸血症	1 (0.3)			1 (1.1)								
低カリウム血症	2 (0.6)			1 (1.1)			1 (0.3)			2 (1.9)		
低カルシウム血症	1 (0.3)											
痛風							1 (0.3)					
高ナトリウム血症	1 (0.3)						2 (0.7)					
低リン酸血症	1 (0.3)						3 (1.0)	1 (0.3)				
低血糖症												
低マグネシウム血症	1 (0.3)						2 (0.7)			1 (1.0)		
脂質異常症	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
耐糖能障害	1 (0.3)						1 (0.3)					
高コレステロール血症	2 (0.6)						25 (8.5)			4 (3.8)		
糖尿病							3 (1.0)	1 (0.3)		1 (1.0)		
糖尿病性ケトアシドーシス				1 (1.1)	1 (1.1)							
体液貯留												
高アルブミン血症												
高脂血症							1 (0.3)			1 (1.0)		
高リン酸塩血症												

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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過小食												
食欲亢進												
代謝性アシドーシス												
肥満												
１型糖尿病												
食欲障害							1 (0.3)					
悪液質												
コントロール不良の糖尿病										1 (1.0)	1 (1.0)	
電解質失調												
ヘモクロマトーシス												
鉄欠乏							1 (0.3)			1 (1.0)		
多飲症										1 (1.0)		
２型糖尿病							2 (0.7)					
感染症および寄生虫症	22 (7.1)	2 (0.6)		6 (6.4)	1 (1.1)		48 (16.4)	4 (1.4)	1 (0.3)	21 (20.2)	5 (4.8)	
鼻咽頭炎	3 (1.0)						1 (0.3)					
上気道感染	2 (0.6)			1 (1.1)			3 (1.0)			4 (3.8)		
尿路感染										1 (1.0)	1 (1.0)	
肺炎	2 (0.6)			1 (1.1)			8 (2.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (2.9)	2 (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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
鼻炎	2 (0.6)			1 (1.1)								
気管支炎				1 (1.1)						1 (1.0)		
インフルエンザ							1 (0.3)					
結膜炎	1 (0.3)									1 (1.0)		
帯状疱疹							1 (0.3)			1 (1.0)		
副鼻腔炎							3 (1.0)			3 (2.9)		
皮膚感染	1 (0.3)									1 (1.0)		
膀胱炎										1 (1.0)		
歯肉炎	3 (1.0)						2 (0.7)			1 (1.0)		
口腔カンジダ症				1 (1.1)			3 (1.0)					
敗血症										1 (1.0)	1 (1.0)	
歯感染												
肺感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
咽頭炎												
気道感染										1 (1.0)		
憩室炎	1 (0.3)											
毛包炎	1 (0.3)						3 (1.0)			1 (1.0)		
胃腸炎				1 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
足部白癬												
カンジダ感染	1 (0.3)									1 (1.0)		
蜂巣炎							4 (1.4)			2 (1.9)	1 (1.0)	
耳感染												
眼瞼感染	1 (0.3)											
せつ	1 (0.3)											
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)											
感染性皮膚嚢腫												
下気道感染							2 (0.7)			1 (1.0)		
口腔ヘルペス												
爪囲炎	1 (0.3)						6 (2.0)					
歯周炎	1 (0.3)						1 (0.3)					
膿疱性皮疹	1 (0.3)						2 (0.7)					
脊髄感染												
ウイルス性上気道感染												
膿瘍												
虫垂炎												
細菌感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
体部白癬	1 (0.3)											
脳膿瘍												
細気管支炎												
気管支肺炎				1 (1.1)								
熱傷部感染												
慢性副鼻腔炎												
クロストリジウム・ディフィシレ感染												
丹毒							1 (0.3)			1 (1.0)		
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)										
ノミ寄生												
真菌感染							1 (0.3)					
皮膚真菌感染												
ウイルス性胃腸炎												
陰部ヘルペス												
肛径部膿瘍												
肛径部感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
単純ヘルペス												
感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪												
喉頭炎							1 (0.3)			1 (1.0)		
口腔真菌感染												
骨髄炎												
眼窩周囲蜂巣炎												
膿尿												
軟部組織感染												
ブドウ球菌性菌血症												
頭部白癬	1 (0.3)											
真菌性舌感染												
歯膿瘍							2 (0.7)			1 (1.0)		
尿路性敗血症				1 (1.1)	1 (1.1)							
腟感染												
ウイルス性下痢												
ウイルス感染												
口腔膿瘍							1 (0.3)					
急性副鼻腔炎												
肛門膿瘍												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アスペルギルス感染												
感染性胆嚢炎												
細菌性膀胱炎												
眼感染												
真菌性性器感染												
ヘリコバクター感染												
肝感染										1 (1.0)	1 (1.0)	
麦粒腫							1 (0.3)					
咬傷感染												
限局性感染							2 (0.7)					
爪床感染												
爪感染												
鼻ヘルペス												
鼻前庭炎							1 (0.3)					
爪真菌症							1 (0.3)					
外耳炎												
中耳炎												
腹膜炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性腹膜炎												
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.3)					
細菌性肺炎							1 (0.3)					
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)					
腎盂腎炎							1 (0.3)					
脾感染												
膿性痰												
ブドウ球菌感染												
外陰部膣カンジダ症												
創傷感染												
神経系障害	43 (13.8)			12 (12.8)			55 (18.8)			31 (29.8)	1 (1.0)	
頭痛	20 (6.4)			4 (4.3)			12 (4.1)			7 (6.7)	1 (1.0)	
浮動性めまい	9 (2.9)			2 (2.1)			6 (2.0)			3 (2.9)		
錯感覚	1 (0.3)			1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
味覚異常	7 (2.2)			4 (4.3)			33 (11.3)			18 (17.3)		
末梢性ニューロパチー	3 (1.0)						2 (0.7)					
感覚鈍麻	2 (0.6)						1 (0.3)			1 (1.0)		
脊髄圧迫												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
傾眠	2 (0.6)											
坐骨神経痛	1 (0.3)											
健忘	2 (0.6)						1 (0.3)					
神経痛							2 (0.7)			1 (1.0)		
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.6)											
灼熱感												
注意力障害	1 (0.3)											
ジスキネジア	1 (0.3)											
頭蓋内出血				1 (1.1)								
知覚過敏												
副鼻腔炎に伴う頭痛												
平衡障害												
脳出血												
脳虚血												
記憶障害	1 (0.3)									1 (1.0)		
会話障害												
失神												
振戦										1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アカシジア												
運動失調												
手根管症候群												
中枢神経系出血												
脳血管発作												
認知障害										1 (1.0)		
協調運動異常												
硬膜動静脈瘻												
異常感覚	1 (0.3)						4 (1.4)			1 (1.0)		
顔面神経障害												
頭部不快感												
筋緊張低下												
脳室内出血												
嗜眠												
意識消失												
前兆を伴う片頭痛												
単麻痺												
嗅覚錯誤	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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多発ニューロパチー				1 (1.1)								
ヘルペス後神経痛												
失神寸前の状態												
精神運動亢進				1 (1.1)								
神経根炎	1 (0.3)											
下肢静止不能症候群	1 (0.3)											
逆行性健忘												
痙攣発作												
感覚障害	1 (0.3)											
血管原性脳浮腫												
第６脳神経麻痺												
味覚消失							2 (0.7)			1 (1.0)		
意識変容状態												
失語症							1 (0.3)					
失声症												
脳浮腫												
中枢神経系病変												
大脳静脈血栓症												

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 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
意識レベルの低下												
よだれ												
顔面不全麻痺												
筋緊張亢進							1 (0.3)					
味覚減退							1 (0.3)					
片頭痛												
運動機能障害												
ミオクローヌス												
神経圧迫												
対麻痺												
腓骨神経麻痺												
感覚消失												
視床出血										1 (1.0)		
第７脳神経麻痺												
声帯麻痺												
血液およびリンパ系障害	29 (9.3)	4 (1.3)		10 (10.6)	3 (3.2)		76 (25.9)	22 (7.5)		32 (30.8)	13 (12.5)	
貧血	23 (7.4)	4 (1.3)		9 (9.6)	3 (3.2)		66 (22.5)	20 (6.8)		28 (26.9)	11 (10.6)	
リンパ球減少症	2 (0.6)						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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血小板減少症	3 (1.0)						7 (2.4)	1 (0.3)		2 (1.9)	1 (1.0)	
リンパ節症	1 (0.3)			1 (1.1)								
鉄欠乏性貧血												
リンパ節痛	1 (0.3)											
小球性貧血												
好中球減少症	2 (0.6)						2 (0.7)			3 (2.9)	1 (1.0)	
好酸球増加症												
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)											
白血球増加症												
白血球減少症	1 (0.3)									3 (2.9)		
骨髄障害												
出血性素因										1 (1.0)		
正色素性正球性貧血							1 (0.3)					
赤血球増加症												
血管障害	13 (4.2)	1 (0.3)		5 (5.3)	2 (2.1)		8 (2.7)	2 (0.7)		3 (2.9)	2 (1.9)	
高血圧	3 (1.0)	1 (0.3)		3 (3.2)	2 (2.1)		7 (2.4)	2 (0.7)		2 (1.9)	2 (1.9)	
低血圧	5 (1.6)			2 (2.1)								
ほてり	2 (0.6)			1 (1.1)						1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
潮紅	3 (1.0)			1 (1.1)			1 (0.3)					
深部静脈血栓症												
血腫												
リンパ浮腫	1 (0.3)											
大静脈血栓症												
動脈硬化症												
動静脈瘻												
高血圧クリーゼ												
末梢性虚血												
静脈穿刺不良												
鎖骨下静脈血栓症												
表在性血栓性静脈炎												
大静脈塞栓症												
静脈血栓症												
動脈狭窄												
循環虚脱												
塞栓症												
充血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血圧緊急症												
起立性低血圧												
蒼白												
静脈炎												
血栓症												
精神障害	6 (1.9)			2 (2.1)			8 (2.7)			3 (2.9)		
不眠症	4 (1.3)						5 (1.7)					
不安	2 (0.6)						1 (0.3)					
うつ病				1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
錯乱状態	1 (0.3)											
激越												
譫妄												
易刺激性				1 (1.1)						1 (1.0)		
精神状態変化												
幻覚												
リビドー減退	2 (0.6)											
感情障害	2 (0.6)											
失見当識												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
落ち着きのなさ	1 (0.3)											
自殺既遂												
睡眠異常												
多幸気分				1 (1.1)								
幻視												
精神障害												
気分変化							1 (0.3)			1 (1.0)		
気分動揺				1 (1.1)								
神経過敏												
人格変化	1 (0.3)											
感情不安定												
攻撃性												
歯ぎしり							1 (0.3)					
抑うつ気分												
心因性疼痛障害												
腎および尿路障害	12 (3.8)	5 (1.6)		2 (2.1)			15 (5.1)	5 (1.7)		7 (6.7)	1 (1.0)	
頻尿	2 (0.6)			2 (2.1)						1 (1.0)		
急性腎不全	3 (1.0)	3 (1.0)					2 (0.7)	2 (0.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
蛋白尿	1 (0.3)						7 (2.4)	1 (0.3)		1 (1.0)	1 (1.0)	
腎不全	1 (0.3)											
尿閉												
排尿困難							1 (0.3)			2 (1.9)		
血尿							1 (0.3)			1 (1.0)		
夜間頻尿												
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)					3 (1.0)	1 (0.3)				
腎損傷												
尿失禁							1 (0.3)					
慢性腎臓病							1 (0.3)	1 (0.3)				
失禁												
閉塞性尿路疾患												
尿細管間質性腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
排尿躊躇												
尿流量減少												
膀胱痛												
膀胱痙縮												
着色尿												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿意切迫												
腎結石症												
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)											
多尿	1 (0.3)									1 (1.0)		
腎腫瘤												
腎臓痛												
有痛性排尿困難												
切迫性尿失禁												
尿路閉塞												
非感染性膀胱炎							1 (0.3)					
糖尿										1 (1.0)		
緊張性膀胱												
腎仙痛												
腎尿細管壊死												
尿路痛												
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.5)			3 (3.2)			4 (1.4)	1 (0.3)		2 (1.9)		
注入に伴う反応	10 (3.2)			3 (3.2)								
転倒												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
裂傷												
処置による疼痛												
挫傷	1 (0.3)						1 (0.3)			1 (1.0)		
歯牙破折							1 (0.3)	1 (0.3)				
鎖骨骨折												
上顎炎												
上腕骨骨折												
関節損傷												
放射線皮膚損傷												
皮膚擦過傷												
創合併症												
術後貧血												
吻合部出血												
足関節部骨折												
節足動物咬傷										1 (1.0)		
造影剤反応												
薬剤誤投与												
耳擦過傷												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管内挿管合併症												
擦過傷												
骨折												
胃腸吻合合併症												
切開部位痛												
関節脱臼												
靭帯捻挫												
眼窩周囲血腫												
処置後合併症												
処置後出血												
処置による悪心												
肋骨骨折												
皮膚創傷												
脊椎圧迫骨折												
脊椎骨折												
サンバーン												
熱傷												
各種物質毒性												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
創傷							1 (0.3)			1 (1.0)		
事故												
節足動物刺傷												
頚椎骨折												
大腿骨骨折												
仙骨骨折												
手骨折												
瘢痕ヘルニア												
四肢損傷												
下肢骨折												
過量投与												
放射線損傷												
交通事故												
外傷性潰瘍							1 (0.3)					
上肢骨折												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
悪性新生物進行												
腫瘍疼痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
中枢神経系転移												
癌疼痛												
遠隔転移を伴う腎細胞癌												
基底細胞癌												
転移部痛												
膵転移												
扁平上皮癌												
良性新生物												
頭蓋内腫瘍出血												
口唇扁平上皮癌												
脂肪腫												
肺腺癌												
悪性黒色腫												
表皮内悪性黒色腫												
メラノサイト性母斑												
副腎転移												
骨転移												
肺転移												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
新生物												
悪性新生物												
新生物腫脹												
脂漏性角化症												
十二指腸新生物												
癌性リンパ管症												
脊椎転移												
遠隔転移を伴う新生物												
食道腺癌												
眼障害	17 (5.4)			4 (4.3)			16 (5.5)			8 (7.7)		
眼乾燥	3 (1.0)			2 (2.1)			5 (1.7)					
流涙増加	4 (1.3)			1 (1.1)			5 (1.7)			1 (1.0)		
霧視	3 (1.0)											
視力障害	3 (1.0)						2 (0.7)			2 (1.9)		
複視	2 (0.6)											
白内障												
眼の障害	1 (0.3)											
結膜出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼痛	1 (0.3)											
眼そう痒症	1 (0.3)									1 (1.0)		
眼瞼浮腫				1 (1.1)			2 (0.7)			1 (1.0)		
眼窩周囲浮腫				1 (1.1)			2 (0.7)			2 (1.9)		
視力低下	1 (0.3)									1 (1.0)		
硝子体剥離												
眼瞼炎												
失明												
霰粒腫												
結膜充血												
角膜障害	1 (0.3)											
眼出血												
眼刺激										1 (1.0)		
眼球浮腫												
眼瞼下垂												
緑内障												
虹彩毛様体炎	1 (0.3)											
角膜炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
涙器障害	1 (0.3)											
眼充血	1 (0.3)											
眼傍結合織炎												
羞明												
瞼裂斑												
翼状片												
硝子体浮遊物												
硝子体出血												
眼球乾燥症	1 (0.3)											
眼瞼紅斑												
眼脂										1 (1.0)		
眼部腫脹							2 (0.7)					
眼瞼刺激												
眼窩浮腫												
眼窩脂肪ヘルニア							1 (0.3)					
網膜血管障害												
心臓障害	2 (0.6)	1 (0.3)		3 (3.2)			5 (1.7)	1 (0.3)		3 (2.9)	2 (1.9)	
狭心症										1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
動悸	1 (0.3)			1 (1.1)			1 (0.3)			1 (1.0)		
心房細動												
心筋梗塞												
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.1)			1 (0.3)					
徐脈				1 (1.1)								
心不全												
洞性徐脈												
急性冠動脈症候群												
心房粗動												
急性心筋梗塞												
房室ブロック												
心停止												
うっ血性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)				
心粗動							1 (0.3)					
心臓内血栓												
左室機能不全										1 (1.0)	1 (1.0)	
頻脈性不整脈												
第一度房室ブロック							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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
慢性心不全										1 (1.0)	1 (1.0)	
心肺停止												
心嚢液貯留												
洞性頻脈							1 (0.3)					
上室性頻脈												
心室性期外収縮												
内分泌障害	28 (9.0)	3 (1.0)		5 (5.3)			2 (0.7)			2 (1.9)		
甲状腺機能低下症	22 (7.1)	1 (0.3)		2 (2.1)			2 (0.7)					
甲状腺機能亢進症	6 (1.9)			1 (1.1)						1 (1.0)		
副腎機能不全	5 (1.6)	2 (0.6)		1 (1.1)								
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.1)								
クッシング症候群												
性腺機能低下												
下垂体過形成	1 (0.3)											
甲状腺炎				1 (1.1)								
慢性甲状腺炎	1 (0.3)											
副甲状腺機能亢進症										1 (1.0)		
生殖系および乳房障害	5 (1.6)						2 (0.7)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
勃起不全	1 (0.3)						1 (0.3)					
骨盤痛							1 (0.3)					
良性前立腺肥大症												
乳頭痛	2 (0.6)											
陰部そう痒症	1 (0.3)											
亀頭包皮炎												
乳房不快感												
乳房うっ滞												
乳房痛												
乳房圧痛												
性器不快感	1 (0.3)											
性器発疹												
女性化乳房												
月経過多												
乳頭障害	1 (0.3)											
性器浮腫												
卵巣嚢胞												
陰茎痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
前立腺障害												
前立腺腫大												
陰嚢痛												
精巣浮腫												
腟出血												
不規則月経												
陰茎浮腫												
会陰痛												
精巣腫脹												
腟分泌物												
外陰嚢胞												
外陰腟不快感												
外陰腟乾燥												
耳および迷路障害	2 (0.6)			3 (3.2)			4 (1.4)					
耳鳴				1 (1.1)								
回転性めまい				2 (2.1)			3 (1.0)					
耳そう痒症	2 (0.6)											
耳痛							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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
中耳の炎症												
乗物酔い												
鼓膜穿孔												
耳不快感							1 (0.3)					
聴力低下												
免疫系障害	7 (2.2)	1 (0.3)		2 (2.1)			1 (0.3)					
過敏症	6 (1.9)			2 (2.1)			1 (0.3)					
季節性アレルギー												
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)										
食物アレルギー												
薬物過敏症												
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)		3 (3.2)	1 (1.1)		2 (0.7)			1 (1.0)		
胆嚢炎												
肝機能異常				1 (1.1)						1 (1.0)		
脂肪肝												
自己免疫性肝炎				1 (1.1)	1 (1.1)							
胆汁うっ滞												
肝臓痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-37　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)										
高ビリルビン血症				1 (1.1)								
胆汁うっ滞性黄疸												
門脈圧亢進症												
胆管閉塞												
胆石症												
薬物性肝障害												
胆嚢痛												
肝腫大												
黄疸												
肝障害							2 (0.7)					
先天性、家族性および遺伝性障害												
包茎												
表皮母斑												
陰嚢水瘤												
不明												
不明												

医師か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．

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.56 を改変］

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	26	26	26	11	11	11	21	21	21	5	5	5
全体	20 (76.9)	5 (19.2)	0 (0.0)	9 (81.8)	2 (18.2)	0 (0.0)	21 (100.0)	11 (52.4)	0 (0.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	0 (0.0)
臨床検査	10 (38.5)	4 (15.4)		4 (36.4)			16 (76.2)	1 (4.8)		4 (80.0)	1 (20.0)	
リンパ球数減少	1 (3.8)	1 (3.8)		2 (18.2)			1 (4.8)			1 (20.0)	1 (20.0)	
血中クレアチニン増加	1 (3.8)						3 (14.3)			1 (20.0)		
血小板数減少	1 (3.8)	1 (3.8)					11 (52.4)	1 (4.8)		2 (40.0)		
体重減少	1 (3.8)			2 (18.2)			1 (4.8)					
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (11.5)	1 (3.8)		1 (9.1)			1 (4.8)			1 (20.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)		1 (9.1)			1 (4.8)					
白血球数減少	1 (3.8)			2 (18.2)			3 (14.3)			1 (20.0)	1 (20.0)	
アミラーゼ増加												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)			1 (9.1)			3 (14.3)					
血圧上昇	1 (3.8)											
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)					1 (4.8)					
リパーゼ増加										1 (20.0)		
好中球数減少	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)			1 (20.0)	1 (20.0)	
体重増加	1 (3.8)											
血中ビリルビン増加	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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (4.8)			1 (20.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (3.8)											
血中トリグリセリド増加												
肝酵素上昇	1 (3.8)											
白血球数増加												
血中コレステロール増加							3 (14.3)			3 (60.0)		
血中フィブリノゲン増加							1 (4.8)					
Ｃ－反応性蛋白増加										1 (20.0)		
胸部Ｘ線異常							1 (4.8)					
尿中ブドウ糖陽性												
グリコヘモグロビン増加												
脂質増加							1 (4.8)					
血小板数増加												
血小板クリット増加												
感染症および寄生虫症	1 (3.8)			2 (18.2)			6 (28.6)			3 (60.0)	2 (40.0)	
鼻咽頭炎							1 (4.8)					
上気道感染				1 (9.1)								

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 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿路感染												
帯状疱疹										1 (20.0)		
歯周炎	1 (3.8)						1 (4.8)					
肺炎				1 (9.1)						1 (20.0)	1 (20.0)	
足部白癬												
気管支肺炎				1 (9.1)								
結膜炎												
膀胱炎												
毛包炎							1 (4.8)					
胃腸炎				1 (9.1)								
肺感染												
骨髄炎												
爪囲炎												
気道感染												
副鼻腔炎							1 (4.8)					
蜂巣炎										1 (20.0)	1 (20.0)	
細菌性膀胱炎												
歯肉炎							1 (4.8)			1 (20.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
麦粒腫							1 (4.8)					
口腔カンジダ症							1 (4.8)					
口腔ヘルペス												
細菌性肺炎							1 (4.8)					
マイコプラズマ性肺炎							1 (4.8)					
敗血症										1 (20.0)	1 (20.0)	
皮膚感染												
胃腸障害	5 (19.2)	1 (3.8)		5 (45.5)			18 (85.7)	2 (9.5)		4 (80.0)		
下痢	2 (7.7)	1 (3.8)		3 (27.3)			2 (9.5)					
悪心	1 (3.8)			2 (18.2)			3 (14.3)					
嘔吐	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)					
口内炎				1 (9.1)			16 (76.2)	2 (9.5)		4 (80.0)		
齲歯												
腹部膨満				1 (9.1)								
便秘							4 (19.0)			1 (20.0)		
大腸炎	1 (3.8)											
消化不良												
腸炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
変色便												
軟便												
歯肉痛												
痔核												
口腔知覚不全	1 (3.8)											
口の錯感覚												
腹痛							1 (4.8)					
肛門の炎症												
腹水												
口唇炎							1 (4.8)					
十二指腸潰瘍												
胃炎										1 (20.0)		
痔出血							1 (4.8)					
歯周病												
口蓋垂炎							1 (4.8)					
代謝および栄養障害	7 (26.9)			2 (18.2)	1 (9.1)		14 (66.7)	6 (28.6)		4 (80.0)		
食欲減退	2 (7.7)			1 (9.1)	1 (9.1)		2 (9.5)			2 (40.0)		
高尿酸血症	1 (3.8)			1 (9.1)								

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 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血糖	1 (3.8)						6 (28.6)	2 (9.5)		1 (20.0)		
高カリウム血症							1 (4.8)					
高トリグリセリド血症	2 (7.7)						6 (28.6)	3 (14.3)		2 (40.0)		
低アルブミン血症										1 (20.0)		
脂質異常症	2 (7.7)						1 (4.8)					
低リン酸血症							1 (4.8)	1 (4.8)				
脱水							1 (4.8)					
耐糖能障害	1 (3.8)						1 (4.8)					
高カルシウム血症												
低血糖症												
糖尿病												
高コレステロール血症							1 (4.8)					
低ナトリウム血症												
皮膚および皮下組織障害	8 (30.8)						17 (81.0)	1 (4.8)		3 (60.0)		
発疹	3 (11.5)						6 (28.6)					
そう痒症	2 (7.7)						4 (19.0)			2 (40.0)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							5 (23.8)					
水疱性皮膚炎	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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚乾燥							4 (19.0)					
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.8)									1 (20.0)		
皮脂欠乏性湿疹												
多形紅斑	1 (3.8)						1 (4.8)					
爪破損							2 (9.5)			2 (40.0)		
斑状丘疹状皮疹	1 (3.8)											
脂漏性皮膚炎												
皮膚剥脱												
皮膚硬結	1 (3.8)											
中毒性皮疹	1 (3.8)											
蕁麻疹	1 (3.8)						1 (4.8)					
脱毛症							1 (4.8)					
薬疹							1 (4.8)	1 (4.8)				
爪甲脱落症										1 (20.0)		
爪軟化症							1 (4.8)					
丘疹												
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (30.8)			4 (36.4)			10 (47.6)	1 (4.8)		4 (80.0)		
倦怠感	1 (3.8)			1 (9.1)						3 (60.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱	2 (7.7)			3 (27.3)			5 (23.8)			1 (20.0)		
疲労	5 (19.2)			1 (9.1)			4 (19.0)	1 (4.8)		1 (20.0)		
末梢性浮腫	1 (3.8)						2 (9.5)			1 (20.0)		
悪寒				1 (9.1)								
冷感												
注入部位血管外漏出												
注射部位反応												
疼痛												
胸部不快感												
顔面浮腫							1 (4.8)					
限局性浮腫												
粘膜の炎症							1 (4.8)					
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)			1 (9.1)			1 (4.8)					
筋肉痛				1 (9.1)								
背部痛							1 (4.8)					
関節痛	1 (3.8)											
関節周囲炎												
関節炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨痛												
側腹部痛												
単径部痛												
椎間板突出												
四肢不快感												
筋痙縮												
筋骨格系胸痛												
筋骨格不快感												
筋骨格痛												
頚部腫瘤												
変形性関節症												
変形性脊椎症												
頚部痛												
顎骨壊死												
四肢痛												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11.5)			2 (18.2)			12 (57.1)	1 (4.8)		3 (60.0)	1 (20.0)	
咳嗽							2 (9.5)					
発声障害												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸困難	1 (3.8)						1 (4.8)			1 (20.0)		
無気肺				1 (9.1)								
間質性肺疾患	2 (7.7)						6 (28.6)	1 (4.8)		1 (20.0)	1 (20.0)	
器質化肺炎	1 (3.8)											
胸水										1 (20.0)		
湿性咳嗽				1 (9.1)			2 (9.5)			1 (20.0)		
肺出血				1 (9.1)								
鼻出血							3 (14.3)			1 (20.0)		
喀血							1 (4.8)					
喉頭痛												
口腔咽頭痛												
肺臓炎							3 (14.3)			2 (40.0)		
上気道の炎症												
上気道咳症候群												
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)			1 (9.1)								
転倒												
注入に伴う反応	1 (3.8)			1 (9.1)								
吻合部出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
挫傷												
気管内挿管合併症												
擦過傷												
胃腸吻合合併症												
処置による疼痛												
創合併症												
過量投与												
神経系障害	2 (7.7)			3 (27.3)			5 (23.8)			2 (40.0)		
浮動性めまい	2 (7.7)											
頭痛				1 (9.1)			2 (9.5)			1 (20.0)		
味覚異常				1 (9.1)			3 (14.3)			1 (20.0)		
頭蓋内出血				1 (9.1)								
感覚鈍麻												
知覚過敏												
意識消失												
第６脳神経麻痺												
大脳静脈血栓症												
末梢性感覚ニューロパチー												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
視床出血										1 (20.0)		
血液およびリンパ系障害	2 (7.7)	1 (3.8)		4 (36.4)	1 (9.1)		8 (38.1)			4 (80.0)	1 (20.0)	
貧血	2 (7.7)	1 (3.8)		4 (36.4)	1 (9.1)		8 (38.1)			4 (80.0)	1 (20.0)	
鉄欠乏性貧血												
好中球減少症							1 (4.8)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
癌疼痛												
中枢神経系転移												
肺腺癌												
悪性新生物進行												
腫瘍疼痛												
遠隔転移を伴う新生物												
転移部痛												
血管障害	1 (3.8)			1 (9.1)			3 (14.3)					
高血圧	1 (3.8)			1 (9.1)			3 (14.3)					
潮紅												
低血圧												
ほてり												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
高血圧緊急症												
リンパ浮腫												
眼障害							1 (4.8)			1 (20.0)		
白内障												
結膜出血												
複視												
眼乾燥												
眼痛												
角膜炎												
眼脂										1 (20.0)		
眼そう痒症										1 (20.0)		
眼瞼浮腫										1 (20.0)		
眼窩脂肪ヘルニア							1 (4.8)					
眼窩周囲浮腫							1 (4.8)					
網膜血管障害												
腎および尿路障害							6 (28.6)	2 (9.5)		2 (40.0)	1 (20.0)	
蛋白尿							4 (19.0)	1 (4.8)		1 (20.0)	1 (20.0)	
腎機能障害							2 (9.5)	1 (4.8)				

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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血尿										1 (20.0)		
夜間頻尿												
心臓障害							1 (4.8)					
狭心症												
心房細動												
心不全												
心臓内血栓												
心筋梗塞												
洞性徐脈												
頻脈性不整脈												
動悸							1 (4.8)					
耳および迷路障害				2 (18.2)								
耳鳴				1 (9.1)								
回転性めまい				1 (9.1)								
肝胆道系障害				1 (9.1)			2 (9.5)			1 (20.0)		
肝機能異常				1 (9.1)						1 (20.0)		
胆嚢炎												
薬物性肝障害												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-38　性別を層別因子とした副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025，日本人）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
性別	男性			女性			男性			女性		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝障害							2 (9.5)					
精神障害	1 (3.8)						1 (4.8)					
譫妄												
不眠症	1 (3.8)						1 (4.8)					
幻覚												
内分泌障害	2 (7.7)											
甲状腺機能亢進症	1 (3.8)											
甲状腺機能低下症	1 (3.8)											
慢性甲状腺炎	1 (3.8)											
生殖系および乳房障害	1 (3.8)											
良性前立腺肥大症												
乳頭痛	1 (3.8)											
女性化乳房												
免疫系障害	1 (3.8)											
過敏症	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．

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

出典［5.3.5.1-2.2（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）表 S.2.7.4.3-13］

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子としたNivolumab群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
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（%）	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	139		139		139		172		172		172		95		95		95	
全体	136	(97.8)	68	(48.9)	5	(3.6)	169	(98.3)	98	(57.0)	3	(1.7)	92	(96.8)	50	(52.6)	6	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	108	(77.7)	16	(11.5)	1	(0.7)	129	(75.0)	14	(8.1)			51	(53.7)	7	(7.4)		
疲労	63	(45.3)	7	(5.0)			105	(61.0)	7	(4.1)			27	(28.4)	4	(4.2)		
発熱	24	(17.3)	1	(0.7)			28	(16.3)	2	(1.2)			15	(15.8)				
末梢性浮腫	12	(8.6)					35	(20.3)	2	(1.2)			11	(11.6)				
無力症	26	(18.7)	5	(3.6)			3	(1.7)					7	(7.4)	1	(1.1)		
悪寒	15	(10.8)					12	(7.0)					2	(2.1)				
疼痛	15	(10.8)	4	(2.9)			5	(2.9)	1	(0.6)			3	(3.2)	2	(2.1)		
倦怠感	4	(2.9)					3	(1.7)					10	(10.5)				
粘膜の炎症	12	(8.6)					3	(1.7)										
胸痛	8	(5.8)					3	(1.7)					1	(1.1)				
非心臓性胸痛	5	(3.6)					7	(4.1)	1	(0.6)								
インフルエンザ様疾患	8	(5.8)	2	(1.4)			3	(1.7)										
末梢腫脹	3	(2.2)					4	(2.3)					2	(2.1)				
全身健康状態低下	5	(3.6)	4	(2.9)									1	(1.1)	1	(1.1)		
胸部不快感	2	(1.4)					2	(1.2)										
粘膜乾燥	3	(2.2)					1	(0.6)										
浮腫	1	(0.7)					2	(1.2)					1	(1.1)				
嚢胞							3	(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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
顔面浮腫				3 (1.7)					
冷感	2 (1.4)						1 (1.1)		
歩行障害				2 (1.2)	1 (0.6)		1 (1.1)		
腋窩痛	1 (0.7)			1 (0.6)					
ヘルニア痛	1 (0.7)			1 (0.6)					
高熱	2 (1.4)								
注入部位血管外漏出				1 (0.6)			1 (1.1)		
局所腫脹				1 (0.6)			1 (1.1)		
カテーテル留置部位内出血				1 (0.6)					
カテーテル留置部位炎症				1 (0.6)					
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.7)								
活動性低下				1 (0.6)					
熱感				1 (0.6)					
全身性浮腫				1 (0.6)					
ヘルニア	1 (0.7)								
異常高熱	1 (0.7)								
治癒不良	1 (0.7)								
注入部位反応				1 (0.6)					
注射部位反応							1 (1.1)		
医療機器による疼痛				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多臓器不全	1 (0.7)		1 (0.7)						
小結節				1 (0.6)					
活動状態低下				1 (0.6)					
先行疾患の改善	1 (0.7)								
異物感							1 (1.1)		
温度変化不耐症				1 (0.6)					
口渇	1 (0.7)								
乾燥症	1 (0.7)								
適用部位内出血									
運動耐性低下									
顔面痛									
低体温									
限局性浮腫									
腫瘤									
分泌物分泌									
胃腸障害	97 (69.8)	11 (7.9)		114 (66.3)	12 (7.0)		52 (54.7)	4 (4.2)	
悪心	38 (27.3)			53 (30.8)	2 (1.2)		24 (25.3)		
下痢	40 (28.8)	4 (2.9)		37 (21.5)			19 (20.0)	1 (1.1)	
便秘	34 (24.5)			47 (27.3)	2 (1.2)		11 (11.6)		
嘔吐	27 (19.4)			26 (15.1)	1 (0.6)		13 (13.7)	1 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腹痛	11	(7.9)	1	(0.7)			17	(9.9)	2	(1.2)			8	(8.4)	1	(1.1)		
口内乾燥	13	(9.4)					11	(6.4)					2	(2.1)				
上腹部痛	10	(7.2)	1	(0.7)			11	(6.4)	1	(0.6)			4	(4.2)				
口内炎	9	(6.5)					5	(2.9)					6	(6.3)				
消化不良	6	(4.3)					7	(4.1)					1	(1.1)				
腹部膨満	6	(4.3)					4	(2.3)					3	(3.2)				
歯痛	5	(3.6)					4	(2.3)					3	(3.2)				
胃食道逆流性疾患	3	(2.2)					8	(4.7)										
大腸炎	4	(2.9)	1	(0.7)			3	(1.7)	2	(1.2)			1	(1.1)				
齲歯							1	(0.6)					4	(4.2)				
放屁	2	(1.4)					2	(1.2)					1	(1.1)				
下腹部痛							4	(2.3)										
嚥下障害	2	(1.4)					1	(0.6)	1	(0.6)			1	(1.1)				
腹部不快感	1	(0.7)					2	(1.2)										
アフタ性口内炎	3	(2.2)																
腹水	2	(1.4)	1	(0.7)									1	(1.1)				
痔核							2	(1.2)					1	(1.1)				
メレナ	3	(2.2)	1	(0.7)														
嚥下痛	3	(2.2)																
食道炎	1	(0.7)					2	(1.2)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口腔障害	2 (1.4)			1 (0.6)					
直腸出血	1 (0.7)			2 (1.2)					
裂肛	1 (0.7)						1 (1.1)		
肛門直腸不快感	2 (1.4)								
胃障害	2 (1.4)								
歯肉出血	2 (1.4)								
血便排泄	1 (0.7)			1 (0.6)					
大腸穿孔	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)				
口腔内出血	2 (1.4)								
口腔粘膜紅斑	2 (1.4)								
膵炎	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)				
類粘膜のあれ	1 (0.7)								
口唇炎				1 (0.6)					
糖尿病性胃不全麻痺				1 (0.6)	1 (0.6)				
憩室				1 (0.6)					
腸炎							1 (1.1)		
便失禁							1 (1.1)		
変色便							1 (1.1)		
軟便							1 (1.1)		
食中毒				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃腸障害	1 (0.7)								
消化器痛	1 (0.7)								
歯肉痛							1 (1.1)		
歯肉退縮	1 (0.7)								
舌炎							1 (1.1)		
舌痛	1 (0.7)								
吐血	1 (0.7)								
痔出血				1 (0.6)					
イレウス							1 (1.1)	1 (1.1)	
口唇乾燥				1 (0.6)					
口唇浮腫	1 (0.7)								
口唇潰瘍							1 (1.1)		
下部消化管出血	1 (0.7)	1 (0.7)							
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)								
食道閉塞症				1 (0.6)	1 (0.6)				
食道痙攣				1 (0.6)					
口腔知覚不全							1 (1.1)		
口腔内痛				1 (0.6)					
膵機能不全				1 (0.6)					
口の錯感覚							1 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
耳下腺腫大				1 (0.6)					
肛門周囲痛				1 (0.6)					
流涎過多	1 (0.7)								
歯の知覚過敏	1 (0.7)								
小腸閉塞				1 (0.6)	1 (0.6)				
脂肪便				1 (0.6)					
歯の障害	1 (0.7)								
臍ヘルニア	1 (0.7)								
上部消化管出血				1 (0.6)	1 (0.6)				
食道静脈瘤	1 (0.7)								
腹部圧痛									
肛門出血									
肛門の炎症									
口唇のひび割れ									
十二指腸潰瘍									
おくび									
胃炎									
胃腸の炎症									
歯肉障害									
歯肉腫脹									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
歯肉潰瘍									
血栓性痔核									
裂孔ヘルニア									
単径ヘルニア									
腸管虚血									
腸閉塞									
腹腔内出血									
大腸出血									
口唇水疱									
弛緩歯									
口腔瘻									
歯周病									
腹膜出血									
気腹									
直腸裂									
舌腫脹									
舌浮腫									
舌潰瘍									
口蓋垂炎									
筋骨格系および結合組織障害	82　(59.0)	17　(12.2)		115　(66.9)	14　(8.1)		43　(45.3)	7　(7.4)	

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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
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（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
背部痛	27	(19.4)	5	(3.6)			45	(26.2)	4	(2.3)			15	(15.8)	5	(5.3)		
関節痛	27	(19.4)	3	(2.2)			46	(26.7)	1	(0.6)			7	(7.4)				
四肢痛	18	(12.9)	3	(2.2)			23	(13.4)	2	(1.2)			8	(8.4)				
筋骨格痛	15	(10.8)	2	(1.4)			20	(11.6)	2	(1.2)			6	(6.3)				
筋肉痛	13	(9.4)					17	(9.9)					9	(9.5)				
筋骨格系胸痛	4	(2.9)					16	(9.3)					5	(5.3)				
側腹部痛	5	(3.6)					12	(7.0)					4	(4.2)				
筋痙縮	10	(7.2)					7	(4.1)					3	(3.2)				
骨痛	10	(7.2)	2	(1.4)			4	(2.3)					4	(4.2)	1	(1.1)		
筋力低下	2	(1.4)					13	(7.6)	4	(2.3)			3	(3.2)	2	(2.1)		
頚部痛	7	(5.0)					6	(3.5)					1	(1.1)				
関節腫脹	3	(2.2)					8	(4.7)										
筋骨格硬直	4	(2.9)	1	(0.7)			7	(4.1)										
関節炎	3	(2.2)					3	(1.7)					2	(2.1)				
末梢部痛	2	(1.4)					5	(2.9)					1	(1.1)				
病的骨折	2	(1.4)	1	(0.7)			5	(2.9)	2	(1.2)								
脊椎痛	3	(2.2)					2	(1.2)										
筋骨格不快感							3	(1.7)					1	(1.1)				
多発性関節炎							2	(1.2)					2	(2.1)	1	(1.1)		
腱炎	2	(1.4)					2	(1.2)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節硬直				3 (1.7)					
顎骨壊死	2 (1.4)	1 (0.7)					1 (1.1)		
顎痛	1 (0.7)			2 (1.2)					
頚部腫瘤				1 (0.6)			1 (1.1)		
関節周囲炎							2 (2.1)		
筋萎縮症	1 (0.7)								
骨障害							1 (1.1)		
尾骨痛				1 (0.6)					
椎間板突出							1 (1.1)		
関節滲出液				1 (0.6)					
関節可動域低下				1 (0.6)					
脊柱後弯症				1 (0.6)	1 (0.6)				
四肢不快感							1 (1.1)		
筋炎				1 (0.6)					
変形性関節症							1 (1.1)		
骨溶解				1 (0.6)	1 (0.6)				
骨粗鬆症							1 (1.1)		
足底筋膜炎				1 (0.6)					
リウマチ性多発筋痛	1 (0.7)	1 (0.7)							
乾癬性関節症				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
シェーグレン症候群							1 (1.1)		
変形性脊椎症							1 (1.1)		
滑液嚢腫				1 (0.6)					
狭窄性腱鞘炎				1 (0.6)					
弾発指				1 (0.6)					
開口障害							1 (1.1)		
腋窩腫瘤									
滑液包炎									
肋軟骨炎									
痛風性関節炎									
筋緊張									
恥骨痛									
斜頸									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	84 (60.4)	16 (11.5)		113 (65.7)	13 (7.6)		35 (36.8)	5 (5.3)	
咳嗽	46 (33.1)			68 (39.5)			15 (15.8)		
呼吸困難	34 (24.5)	6 (4.3)		47 (27.3)	4 (2.3)		13 (13.7)	1 (1.1)	
発声障害	9 (6.5)			13 (7.6)			3 (3.2)		
喀血	11 (7.9)	1 (0.7)		8 (4.7)			4 (4.2)		
鼻閉	1 (0.7)			21 (12.2)			1 (1.1)		
胸水	8 (5.8)	6 (4.3)		9 (5.2)	4 (2.3)		3 (3.2)	1 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
湿性咳嗽	6 (4.3)			11 (6.4)			3 (3.2)		
労作性呼吸困難	7 (5.0)			9 (5.2)	1 (0.6)		3 (3.2)		
肺臓炎	5 (3.6)	2 (1.4)		11 (6.4)	4 (2.3)		3 (3.2)		
鼻漏	5 (3.6)			8 (4.7)			1 (1.1)		
口腔咽頭痛	1 (0.7)			10 (5.8)			1 (1.1)		
鼻出血	6 (4.3)			2 (1.2)			2 (2.1)		
喘鳴				8 (4.7)	1 (0.6)				
低酸素症				7 (4.1)	2 (1.2)				
上気道咳症候群				7 (4.1)					
無気肺	3 (2.2)			1 (0.6)			2 (2.1)		
肺塞栓症	2 (1.4)	2 (1.4)		1 (0.6)			3 (3.2)	3 (3.2)	
肺出血				1 (0.6)			2 (2.1)		
気管支狭窄	2 (1.4)								
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)			1 (0.6)					
間質性肺疾患							2 (2.1)		
肺浸潤	2 (1.4)								
鼻乾燥				2 (1.2)					
胸膜痛	1 (0.7)						1 (1.1)		
副鼻腔うっ血				2 (1.2)					
副鼻腔障害				2 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
無呼吸発作				1　(0.6)					
喘息	1　(0.7)								
気管支閉塞				1　(0.6)	1　(0.6)				
気管支分泌物貯留				1　(0.6)					
咽喉乾燥				1　(0.6)					
しゃっくり				1　(0.6)					
喉頭出血				1　(0.6)					
喉頭痛				1　(0.6)					
肺障害	1　(0.7)	1　(0.7)							
夜間呼吸困難				1　(0.6)					
器質化肺炎							1　(1.1)		
起坐呼吸				1　(0.6)					
胸膜炎	1　(0.7)	1　(0.7)							
気胸	1　(0.7)								
肺高血圧症	1　(0.7)								
呼吸障害				1　(0.6)					
呼吸不全				1　(0.6)	1　(0.6)				
気道うっ血				1　(0.6)					
アレルギー性鼻炎				1　(0.6)					
睡眠時無呼吸症候群				1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
くしゃみ				1　(0.6)					
上気道性喘鳴	1　(0.7)								
頻呼吸	1　(0.7)								
急性肺水腫									
急性呼吸不全									
アレルギー性胞隔炎									
誤嚥									
横隔膜痛									
低換気									
喉頭の炎症									
肺硬化									
鼻粘膜障害									
自然気胸									
肺うっ血									
肺梗塞									
肺水腫									
呼吸窮迫									
気道の炎症									
鼻痛									
気管障害									

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
上気道うっ血									
上気道の炎症									
皮膚および皮下組織障害	65 (46.8)	5 (3.6)		90 (52.3)	3 (1.7)		39 (41.1)		
そう痒症	26 (18.7)			38 (22.1)			11 (11.6)		
発疹	21 (15.1)	1 (0.7)		28 (16.3)	2 (1.2)		15 (15.8)		
皮膚乾燥	14 (10.1)	1 (0.7)		20 (11.6)			7 (7.4)		
紅斑	9 (6.5)			9 (5.2)			1 (1.1)		
斑状丘疹状皮疹	5 (3.6)	2 (1.4)		13 (7.6)			1 (1.1)		
寝汗	3 (2.2)			10 (5.8)					
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.2)			7 (4.1)			2 (2.1)		
多汗症	6 (4.3)			5 (2.9)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (2.2)			2 (1.2)			5 (5.3)		
脱毛症	3 (2.2)			5 (2.9)			1 (1.1)		
斑状皮疹	1 (0.7)			5 (2.9)	1 (0.6)				
そう痒性皮疹	2 (1.4)			4 (2.3)					
皮膚病変	3 (2.2)	1 (0.7)		1 (0.6)			2 (2.1)		
全身性皮疹				5 (2.9)					
皮膚潰瘍				5 (2.9)					
蕁麻疹	1 (0.7)			3 (1.7)			1 (1.1)		
皮膚炎				2 (1.2)			2 (2.1)		

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身性そう痒症				4 (2.3)					
ざ瘡				2 (1.2)			1 (1.1)		
湿疹	2 (1.4)			1 (0.6)					
多形紅斑				1 (0.6)			2 (2.1)		
苔癬様角化症	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
爪破損	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
小水疱性皮疹	1 (0.7)			2 (1.2)					
褥瘡性潰瘍	1 (0.7)						1 (1.1)		
水疱性皮膚炎							2 (2.1)		
接触性皮膚炎				1 (0.6)			1 (1.1)		
毛髪変色	1 (0.7)						1 (1.1)		
爪の障害	1 (0.7)			1 (0.6)					
丘疹	1 (0.7)			1 (0.6)					
乾癬				2 (1.2)					
紅斑性皮疹	2 (1.4)								
丘疹性皮疹				1 (0.6)			1 (1.1)		
皮膚色素過剰				2 (1.2)					
皮膚色素減少				2 (1.2)					
皮膚腫瘤	2 (1.4)								
皮膚反応	2 (1.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
冷汗	1　(0.7)								
乾癬様皮膚炎				1　(0.6)					
皮脂欠乏性湿疹							1　(1.1)		
雀卵斑				1　(0.6)					
毛髪成長異常							1　(1.1)		
毛質異常	1　(0.7)								
男性型多毛症	1　(0.7)								
過角化	1　(0.7)								
嵌入爪				1　(0.6)					
扁平苔癬	1　(0.7)								
爪変色				1　(0.6)					
皮膚疼痛				1　(0.6)					
脂肪織炎				1　(0.6)					
光線過敏性反応	1　(0.7)								
痒疹	1　(0.7)								
老人性紫斑	1　(0.7)								
脂漏性皮膚炎							1　(1.1)		
皮膚変色				1　(0.6)					
皮膚剥脱							1　(1.1)		
皮膚亀裂	1　(0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
皮膚硬結							1　(1.1)		
皮膚刺激	1　(0.7)								
皮膚浮腫				1　(0.6)					
皮膚局面				1　(0.6)					
顔面腫脹							1　(1.1)		
中毒性皮疹							1　(1.1)		
血管浮腫									
水疱									
アレルギー性皮膚炎									
薬疹									
斑状出血									
毛髪障害									
爪床の炎症									
爪ジストロフィー									
爪毒性									
爪甲離床症									
爪甲脱落症									
爪軟化症									
点状出血									
色素沈着障害									

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
酒さ									
瘢痕痛									
皮膚障害									
皮膚臭異常									
皮膚腫脹									
皮膚毒性									
臨床検査	54 (38.8)	11 (7.9)		82 (47.7)	17 (9.9)		46 (48.4)	21 (22.1)	
血中クレアチニン増加	12 (8.6)	1 (0.7)		33 (19.2)	2 (1.2)		11 (11.6)	1 (1.1)	
体重減少	11 (7.9)			24 (14.0)	2 (1.2)		10 (10.5)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.0)	1 (0.7)		16 (9.3)	6 (3.5)		8 (8.4)	4 (4.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.6)			14 (8.1)			8 (8.4)	1 (1.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (5.8)	1 (0.7)		10 (5.8)	6 (3.5)		8 (8.4)	5 (5.3)	
体重増加	8 (5.8)			7 (4.1)	2 (1.2)		2 (2.1)	1 (1.1)	
リンパ球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)		7 (4.1)	1 (0.6)		7 (7.4)	3 (3.2)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (2.9)			6 (3.5)			1 (1.1)		
血小板数減少				3 (1.7)			5 (5.3)	1 (1.1)	
血中コレステロール増加	2 (1.4)			4 (2.3)			1 (1.1)	1 (1.1)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	2 (1.4)					2 (2.1)	1 (1.1)	
血中ビリルビン増加				5 (2.9)	1 (0.6)		1 (1.1)		
ヘモグロビン減少	2 (1.4)	2 (1.4)		4 (2.3)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)			2 (1.2)			1 (1.1)		
血圧上昇	1 (0.7)						3 (3.2)	1 (1.1)	
血中尿素増加	1 (0.7)						3 (3.2)		
リパーゼ増加	1 (0.7)						3 (3.2)	3 (3.2)	
白血球数減少				1 (0.6)			3 (3.2)		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長				3 (1.7)					
アミラーゼ増加				1 (0.6)	1 (0.6)		2 (2.1)	2 (2.1)	
血中カルシウム増加	3 (2.2)	1 (0.7)							
血中ブドウ糖増加	3 (2.2)	2 (1.4)							
血中トリグリセリド増加	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.4)	1 (0.7)					1 (1.1)		
国際標準比増加				3 (1.7)					
好中球数減少	1 (0.7)						2 (2.1)		
血中カリウム増加	2 (1.4)								
血中甲状腺刺激ホルモン減少							2 (2.1)		
血中尿酸増加				1 (0.6)			1 (1.1)		
尿中血陽性	1 (0.7)			1 (0.6)					
酸素飽和度低下	2 (1.4)								
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.4)	1 (0.7)							
白血球数増加				1 (0.6)			1 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中アルブミン減少							1 (1.1)		
血中コレステロール減少	1 (0.7)								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (1.1)	1 (1.1)	
血液培養陽性				1 (0.6)	1 (0.6)				
体温上昇				1 (0.6)					
呼吸音異常							1 (1.1)		
心雑音	1 (0.7)								
心電図T波振幅増加				1 (0.6)					
肝酵素上昇							1 (1.1)		
A型インフルエンザウイルス検査陽性				1 (0.6)					
肝機能検査異常	1 (0.7)	1 (0.7)							
好中球数増加				1 (0.6)					
血小板数増加				1 (0.6)					
総蛋白減少	1 (0.7)								
総蛋白増加	1 (0.7)								
ブドウ球菌検査				1 (0.6)					
遊離サイロキシン増加	1 (0.7)								
トリヨードチロニン減少				1 (0.6)					
トロポニン増加				1 (0.6)	1 (0.6)				
尿量減少				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
尿量増加				1　(0.6)					
血中クロール減少									
血中フィブリノゲン増加									
血中マグネシウム減少									
血中カリウム減少									
胸部X線異常									
コンピュータ断層撮影異常									
心電図ＳＴ部分上昇									
糸球体濾過率減少									
尿中ブドウ糖陽性									
グリコヘモグロビン増加									
ヘモグロビン増加									
高比重リポ蛋白減少									
打聴診音減弱									
脂質増加									
低比重リポ蛋白増加									
血小板クリット増加									
ブドウ球菌検査陽性									
サイロキシン増加									
トリヨードチロニン増加									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
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（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
超低比重リポ蛋白増加																		
ビタミンD減少																		
代謝および栄養障害	47	(33.8)	8	(5.8)			87	(50.6)	29	(16.9)			38	(40.0)	11	(11.6)		
食欲減退	33	(23.7)					46	(26.7)	2	(1.2)			14	(14.7)	3	(3.2)		
高血糖	4	(2.9)	1	(0.7)			22	(12.8)	11	(6.4)			8	(8.4)	2	(2.1)		
高カルシウム血症	7	(5.0)	2	(1.4)			18	(10.5)	9	(5.2)			4	(4.2)	1	(1.1)		
高カリウム血症	3	(2.2)					16	(9.3)	3	(1.7)			5	(5.3)	1	(1.1)		
低ナトリウム血症	4	(2.9)	2	(1.4)			16	(9.3)	6	(3.5)			2	(2.1)	2	(2.1)		
高トリグリセリド血症	2	(1.4)	1	(0.7)			12	(7.0)	1	(0.6)			7	(7.4)	1	(1.1)		
低アルブミン血症	3	(2.2)	2	(1.4)			10	(5.8)					4	(4.2)				
脱水	2	(1.4)	1	(0.7)			10	(5.8)	3	(1.7)			3	(3.2)	1	(1.1)		
高尿酸血症	1	(0.7)					4	(2.3)	1	(0.6)			6	(6.3)	1	(1.1)		
低カリウム血症	2	(1.4)	1	(0.7)			8	(4.7)	1	(0.6)								
低カルシウム血症							5	(2.9)					1	(1.1)				
痛風	2	(1.4)					1	(0.6)					1	(1.1)				
高ナトリウム血症	1	(0.7)	1	(0.7)			2	(1.2)					1	(1.1)				
低リン酸血症							2	(1.2)					2	(2.1)				
低血糖症							2	(1.2)					1	(1.1)	1	(1.1)		
低マグネシウム血症	1	(0.7)					2	(1.2)										
脂質異常症													2	(2.1)				

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
耐糖能障害				1　(0.6)	1　(0.6)		1　(1.1)		
高コレステロール血症	1　(0.7)						1　(1.1)		
糖尿病				1　(0.6)					
糖尿病性ケトアシドーシス	1　(0.7)	1　(0.7)							
体液貯留				1　(0.6)					
高アルブミン血症				1　(0.6)					
高脂血症				1　(0.6)	1　(0.6)				
高リン酸塩血症							1　(1.1)		
過小食							1　(1.1)		
食欲亢進				1　(0.6)					
代謝性アシドーシス	1　(0.7)	1　(0.7)							
肥満				1　(0.6)					
１型糖尿病	1　(0.7)								
食欲障害									
悪液質									
コントロール不良の糖尿病									
電解質失調									
ヘモクロマトーシス									
鉄欠乏									
多飲症									

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5			
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
2型糖尿病																		
感染症および寄生虫症	61	(43.9)	13	(9.4)	1	(0.7)	59	(34.3)	17	(9.9)			47	(49.5)	7	(7.4)		
鼻咽頭炎	12	(8.6)					10	(5.8)					15	(15.8)				
上気道感染	3	(2.2)					17	(9.9)					10	(10.5)				
尿路感染	7	(5.0)					7	(4.1)	2	(1.2)			7	(7.4)	2	(2.1)		
肺炎	7	(5.0)	3	(2.2)	1	(0.7)	5	(2.9)	3	(1.7)			3	(3.2)	2	(2.1)		
鼻炎	7	(5.0)					5	(2.9)										
気管支炎	4	(2.9)					4	(2.3)					2	(2.1)				
インフルエンザ	6	(4.3)					3	(1.7)	1	(0.6)								
結膜炎	3	(2.2)											5	(5.3)				
帯状疱疹	2	(1.4)	1	(0.7)			2	(1.2)					3	(3.2)				
副鼻腔炎	1	(0.7)					2	(1.2)					3	(3.2)				
皮膚感染	1	(0.7)					5	(2.9)	1	(0.6)								
膀胱炎	2	(1.4)					2	(1.2)	1	(0.6)			1	(1.1)				
歯肉炎	4	(2.9)					1	(0.6)										
口腔カンジダ症	1	(0.7)					3	(1.7)					1	(1.1)				
敗血症	2	(1.4)	2	(1.4)			3	(1.7)	3	(1.7)								
歯感染	2	(1.4)					3	(1.7)										
肺感染	3	(2.2)	3	(2.2)									1	(1.1)				
咽頭炎	2	(1.4)					1	(0.6)					1	(1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気道感染	1 (0.7)			1 (0.6)			2 (2.1)		
憩室炎	1 (0.7)			2 (1.2)					
毛包炎	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
胃腸炎	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.1)		
足部白癬							3 (3.2)		
カンジダ感染	1 (0.7)			1 (0.6)					
蜂巣炎				2 (1.2)	2 (1.2)				
耳感染	1 (0.7)						1 (1.1)		
眼瞼感染	2 (1.4)								
せつ	1 (0.7)			1 (0.6)					
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)						1 (1.1)		
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)			1 (0.6)					
下気道感染	1 (0.7)			1 (0.6)					
口腔ヘルペス	1 (0.7)			1 (0.6)					
爪囲炎	1 (0.7)						1 (1.1)		
歯周炎							2 (2.1)		
膿疱性皮疹	1 (0.7)			1 (0.6)					
脊髄感染	2 (1.4)	2 (1.4)							
ウイルス性上気道感染				1 (0.6)			1 (1.1)		
膿瘍	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虫垂炎							1 (1.1)	1 (1.1)	
細菌感染	1 (0.7)								
体部白癬							1 (1.1)		
脳膿瘍							1 (1.1)	1 (1.1)	
細気管支炎				1 (0.6)	1 (0.6)				
気管支肺炎							1 (1.1)		
熱傷部感染				1 (0.6)					
慢性副鼻腔炎	1 (0.7)								
クロストリジウム・ディフィシレ感染				1 (0.6)					
丹毒							1 (1.1)		
熱性感染症	1 (0.7)	1 (0.7)							
ノミ寄生	1 (0.7)								
真菌感染	1 (0.7)								
皮膚真菌感染				1 (0.6)					
ウイルス性胃腸炎				1 (0.6)	1 (0.6)				
陰部ヘルペス	1 (0.7)								
肛径部膿瘍	1 (0.7)								
肛径部感染	1 (0.7)	1 (0.7)							
単純ヘルペス	1 (0.7)								
感染	1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪							1 (1.1)	1 (1.1)	
喉頭炎				1 (0.6)					
口腔真菌感染	1 (0.7)								
骨髄炎							1 (1.1)		
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)							
膿尿				1 (0.6)					
軟部組織感染				1 (0.6)	1 (0.6)				
ブドウ球菌性菌血症				1 (0.6)	1 (0.6)				
頭部白癬	1 (0.7)								
真菌性舌感染	1 (0.7)								
歯膿瘍	1 (0.7)								
尿路性敗血症				1 (0.6)	1 (0.6)				
腟感染							1 (1.1)		
ウイルス性下痢				1 (0.6)					
ウイルス感染				1 (0.6)					
口腔膿瘍									
急性副鼻腔炎									
肛門膿瘍									
アスペルギルス感染									
感染性胆嚢炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
細菌性膀胱炎									
眼感染									
真菌性性器感染									
ヘリコバクター感染									
肝感染									
麦粒腫									
咬傷感染									
限局性感染									
爪床感染									
爪感染									
鼻ヘルペス									
鼻前庭炎									
爪真菌症									
外耳炎									
中耳炎									
腹膜炎									
細菌性腹膜炎									
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎									
細菌性肺炎									
マイコプラズマ性肺炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
腎盂腎炎									
脾感染									
膿性痰									
ブドウ球菌感染									
外陰部腟カンジダ症									
創傷感染									
神経系障害	45　(32.4)	8　(5.8)	1　(0.7)	77　(44.8)	10　(5.8)		25　(26.3)	2　(2.1)	
頭痛	24　(17.3)			25　(14.5)	1　(0.6)		8　(8.4)		
浮動性めまい	6　(4.3)			20　(11.6)			9　(9.5)		
錯感覚	3　(2.2)			14　(8.1)			2　(2.1)	1　(1.1)	
味覚異常	2　(1.4)			10　(5.8)			2　(2.1)		
末梢性ニューロパチー	3　(2.2)			8　(4.7)			1　(1.1)		
感覚鈍麻	2　(1.4)			5　(2.9)			4　(4.2)		
脊髄圧迫	4　(2.9)	4　(2.9)		3　(1.7)	3　(1.7)		2　(2.1)	2　(2.1)	
傾眠	3　(2.2)			3　(1.7)			2　(2.1)		
坐骨神経痛	3　(2.2)			2　(1.2)					
健忘	1　(0.7)			1　(0.6)			2　(2.1)		
神経痛	2　(1.4)						2　(2.1)	1　(1.1)	
末梢性感覚ニューロパチー				4　(2.3)	1　(0.6)				
灼熱感	1　(0.7)			2　(1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
注意力障害	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)					
ジスキネジア	1 (0.7)			2 (1.2)					
頭蓋内出血				1 (0.6)			2 (2.1)		
知覚過敏	1 (0.7)						2 (2.1)		
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.7)			2 (1.2)					
平衡障害	1 (0.7)						1 (1.1)		
脳出血	2 (1.4)		1 (0.7)						
脳虚血	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)					
記憶障害				2 (1.2)					
会話障害	2 (1.4)	1 (0.7)							
失神				2 (1.2)	2 (1.2)				
振戦	1 (0.7)			1 (0.6)					
アカシジア				1 (0.6)					
運動失調				1 (0.6)					
手根管症候群	1 (0.7)								
中枢神経系出血				1 (0.6)	1 (0.6)				
脳血管発作				1 (0.6)	1 (0.6)				
認知障害	1 (0.7)								
協調運動異常	1 (0.7)	1 (0.7)							
硬膜動静脈瘻	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
異常感覚	1 (0.7)								
顔面神経障害	1 (0.7)	1 (0.7)							
頭部不快感				1 (0.6)					
筋緊張低下	1 (0.7)								
脳室内出血				1 (0.6)					
嗜眠							1 (1.1)		
意識消失							1 (1.1)		
前兆を伴う片頭痛	1 (0.7)								
単麻痺							1 (1.1)		
嗅覚錯誤				1 (0.6)					
多発ニューロパチー				1 (0.6)					
ヘルペス後神経痛	1 (0.7)								
失神寸前の状態	1 (0.7)	1 (0.7)							
精神運動亢進	1 (0.7)								
神経根炎	1 (0.7)								
下肢静止不能症候群				1 (0.6)					
逆行性健忘				1 (0.6)					
痙攣発作				1 (0.6)	1 (0.6)				
感覚障害	1 (0.7)								
血管原性脳浮腫				1 (0.6)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
第６脳神経麻痺							1　(1.1)		
味覚消失									
意識変容状態									
失語症									
失声症									
脳浮腫									
中枢神経系病変									
大脳静脈血栓症									
意識レベルの低下									
よだれ									
顔面不全麻痺									
筋緊張亢進									
味覚減退									
片頭痛									
運動機能障害									
ミオクローヌス									
神経圧迫									
対麻痺									
腓骨神経麻痺									
感覚消失									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
視床出血									
第７脳神経麻痺									
声帯麻痺									
血液およびリンパ系障害	24　(17.3)	6　(4.3)		41　(23.8)	12　(7.0)		25　(26.3)	6　(6.3)	
貧血	21　(15.1)	6　(4.3)		36　(20.9)	12　(7.0)		21　(22.1)	6　(6.3)	
リンパ球減少症	1　(0.7)			2　(1.2)			1　(1.1)		
血小板減少症	1　(0.7)			1　(0.6)			2　(2.1)		
リンパ節症	2　(1.4)			1　(0.6)					
鉄欠乏性貧血	1　(0.7)						1　(1.1)		
リンパ節痛				2　(1.2)					
小球性貧血	1　(0.7)						1　(1.1)		
好中球減少症				1　(0.6)			1　(1.1)		
好酸球増加症	1　(0.7)								
内出血発生の増加傾向				1　(0.6)					
白血球増加症				1　(0.6)					
白血球減少症	1　(0.7)								
骨髄障害									
出血性素因									
正色素性正球性貧血									
赤血球増加症									

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
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（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
血管障害	31	(22.3)	7	(5.0)			33	(19.2)	5	(2.9)			15	(15.8)	1	(1.1)		
高血圧	14	(10.1)	5	(3.6)			13	(7.6)	3	(1.7)			8	(8.4)	1	(1.1)		
低血圧	8	(5.8)					10	(5.8)	1	(0.6)			4	(4.2)				
ほてり	3	(2.2)					4	(2.3)										
潮紅	2	(1.4)					3	(1.7)					1	(1.1)				
深部静脈血栓症	2	(1.4)	1	(0.7)									1	(1.1)				
血腫	2	(1.4)											1	(1.1)				
リンパ浮腫	1	(0.7)					1	(0.6)										
大静脈血栓症	2	(1.4)																
動脈硬化症							1	(0.6)										
動静脈瘻	1	(0.7)																
高血圧クリーゼ	1	(0.7)	1	(0.7)														
末梢性虚血													1	(1.1)				
静脈穿刺不良							1	(0.6)										
鎖骨下静脈血栓症							1	(0.6)										
表在性血栓性静脈炎							1	(0.6)										
大静脈塞栓症							1	(0.6)										
静脈血栓症							1	(0.6)	1	(0.6)								
動脈狭窄																		
循環虚脱																		

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
塞栓症									
充血									
高血圧緊急症									
起立性低血圧									
蒼白									
静脈炎									
血栓症									
精神障害	22 (15.8)	1 (0.7)		41 (23.8)	1 (0.6)		15 (15.8)		1 (1.1)
不眠症	7 (5.0)			15 (8.7)			6 (6.3)		
不安	8 (5.8)			17 (9.9)			2 (2.1)		
うつ病	3 (2.2)			12 (7.0)			2 (2.1)		
錯乱状態				6 (3.5)			1 (1.1)		
激越	2 (1.4)	1 (0.7)		3 (1.7)			1 (1.1)		
譫妄							4 (4.2)		
易刺激性	1 (0.7)			2 (1.2)			1 (1.1)		
精神状態変化				4 (2.3)	1 (0.6)				
幻覚	1 (0.7)	1 (0.7)					2 (2.1)		
リビドー減退	2 (1.4)			1 (0.6)					
感情障害	2 (1.4)								
失見当識	2 (1.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
落ち着きのなさ				2 (1.2)					
自殺既遂							1 (1.1)		1 (1.1)
睡眠異常	1 (0.7)								
多幸気分	1 (0.7)								
幻視							1 (1.1)		
精神障害	1 (0.7)								
気分変化	1 (0.7)								
気分動揺							1 (1.1)		
神経過敏							1 (1.1)		
人格変化							1 (1.1)		
感情不安定									
攻撃性									
歯ぎしり									
抑うつ気分									
心因性疼痛障害									
腎および尿路障害	22 (15.8)	6 (4.3)		39 (22.7)	7 (4.1)		14 (14.7)	3 (3.2)	
頻尿	4 (2.9)			11 (6.4)					
急性腎不全	2 (1.4)	2 (1.4)		7 (4.1)	4 (2.3)		2 (2.1)	1 (1.1)	
蛋白尿				4 (2.3)			2 (2.1)	1 (1.1)	
腎不全	4 (2.9)	3 (2.2)		1 (0.6)			1 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿閉	2 (1.4)			3 (1.7)			1 (1.1)		
排尿困難	2 (1.4)			2 (1.2)			1 (1.1)		
血尿	2 (1.4)			2 (1.2)	1 (0.6)		1 (1.1)		
夜間頻尿	1 (0.7)			3 (1.7)			1 (1.1)		
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.7)					3 (3.2)		
腎損傷	2 (1.4)						1 (1.1)		
尿失禁				1 (0.6)			2 (2.1)		
慢性腎臓病				2 (1.2)					
失禁	1 (0.7)						1 (1.1)		
閉塞性尿路疾患	1 (0.7)			1 (0.6)					
尿細管間質性腎炎				2 (1.2)	1 (0.6)				
排尿躊躇				2 (1.2)					
尿流量減少				2 (1.2)					
膀胱痛							1 (1.1)		
膀胱痙縮				1 (0.6)					
着色尿				1 (0.6)					
尿意切迫				1 (0.6)					
腎結石症							1 (1.1)	1 (1.1)	
中毒性ネフロパシー	1 (0.7)								
多尿				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
腎腫瘤				1 (0.6)	1 (0.6)				
腎臓痛							1 (1.1)		
有痛性排尿困難	1 (0.7)								
切迫性尿失禁	1 (0.7)								
尿路閉塞	1 (0.7)								
非感染性膀胱炎									
糖尿									
緊張性膀胱									
腎仙痛									
腎尿細管壊死									
尿路痛									
傷害、中毒および処置合併症	14 (10.1)	2 (1.4)		34 (19.8)	6 (3.5)		17 (17.9)	3 (3.2)	
注入に伴う反応	2 (1.4)			8 (4.7)			3 (3.2)		
転倒				3 (1.7)	1 (0.6)		3 (3.2)		
裂傷	1 (0.7)			5 (2.9)					
処置による疼痛	1 (0.7)			3 (1.7)	1 (0.6)		1 (1.1)		
挫傷				2 (1.2)			2 (2.1)		
歯牙破折	1 (0.7)			2 (1.2)					
鎖骨骨折	1 (0.7)			1 (0.6)					
上顎炎				2 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上腕骨骨折	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)				
関節損傷	1 (0.7)			1 (0.6)					
放射線皮膚損傷	1 (0.7)			1 (0.6)					
皮膚擦過傷	1 (0.7)			1 (0.6)					
創合併症				1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.1)		
術後貧血				1 (0.6)					
吻合部出血							1 (1.1)		
足関節部骨折	1 (0.7)								
節足動物咬傷							1 (1.1)		
造影剤反応				1 (0.6)					
薬剤誤投与							1 (1.1)	1 (1.1)	
耳擦過傷				1 (0.6)					
気管内挿管合併症							1 (1.1)		
擦過傷							1 (1.1)		
骨折	1 (0.7)	1 (0.7)							
胃腸吻合合併症							1 (1.1)		
切開部位痛	1 (0.7)								
関節脱臼				1 (0.6)					
靭帯捻挫				1 (0.6)					
眼窩周囲血腫				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
処置後合併症							1　(1.1)	1　(1.1)	
処置後出血							1　(1.1)	1　(1.1)	
処置による悪心				1　(0.6)					
肋骨骨折				1　(0.6)					
皮膚創傷				1　(0.6)					
脊椎圧迫骨折				1　(0.6)	1　(0.6)				
脊椎骨折				1　(0.6)	1　(0.6)				
サンバーン				1　(0.6)					
熱傷				1　(0.6)					
各種物質毒性	1　(0.7)	1　(0.7)							
創傷							1　(1.1)		
事故									
節足動物刺傷									
頚椎骨折									
大腿骨骨折									
仙骨骨折									
手骨折									
瘢痕ヘルニア									
四肢損傷									
下肢骨折									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
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（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過量投与																		
放射線損傷																		
交通事故																		
外傷性潰瘍																		
上肢骨折																		
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）	15	(10.8)	9	(6.5)	1	(0.7)	30	(17.4)	15	(8.7)	3	(1.7)	18	(18.9)	11	(11.6)	4	(4.2)
悪性新生物進行	6	(4.3)	4	(2.9)	1	(0.7)	9	(5.2)	6	(3.5)	3	(1.7)	7	(7.4)	2	(2.1)	4	(4.2)
腫瘍疼痛	2	(1.4)	1	(0.7)			6	(3.5)	1	(0.6)			3	(3.2)	1	(1.1)		
中枢神経系転移							3	(1.7)	2	(1.2)			3	(3.2)	3	(3.2)		
癌疼痛													4	(4.2)	4	(4.2)		
遠隔転移を伴う腎細胞癌	1	(0.7)	1	(0.7)			3	(1.7)	3	(1.7)								
基底細胞癌							2	(1.2)					1	(1.1)				
転移部痛	1	(0.7)	1	(0.7)			2	(1.2)										
膵転移	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.6)	1	(0.6)								
扁平上皮癌	1	(0.7)					1	(0.6)										
良性新生物							1	(0.6)	1	(0.6)								
頭蓋内腫瘍出血													1	(1.1)	1	(1.1)		
口唇扁平上皮癌							1	(0.6)										
脂肪腫	1	(0.7)																
肺腺癌													1	(1.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪性黒色腫							1 (1.1)	1 (1.1)	
表皮内悪性黒色腫				1 (0.6)					
メラノサイト性母斑				1 (0.6)					
副腎転移				1 (0.6)	1 (0.6)				
骨転移				1 (0.6)	1 (0.6)				
肺転移	1 (0.7)	1 (0.7)							
新生物	1 (0.7)								
悪性新生物	1 (0.7)	1 (0.7)							
新生物腫脹							1 (1.1)		
脂漏性角化症				1 (0.6)					
十二指腸新生物									
癌性リンパ管症									
脊椎転移									
遠隔転移を伴う新生物									
食道腺癌									
眼障害	19 (13.7)			31 (18.0)	1 (0.6)		7 (7.4)	1 (1.1)	
眼乾燥	4 (2.9)			5 (2.9)			1 (1.1)		
流涙増加	1 (0.7)			8 (4.7)					
霧視	1 (0.7)			7 (4.1)					
視力障害	4 (2.9)			2 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
複視	1 (0.7)			2 (1.2)			1 (1.1)		
白内障	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)	
眼の障害	2 (1.4)			1 (0.6)					
結膜出血				1 (0.6)			1 (1.1)		
眼痛				1 (0.6)			1 (1.1)		
眼そう痒症	1 (0.7)			1 (0.6)					
眼瞼浮腫				1 (0.6)			1 (1.1)		
眼窩周囲浮腫	1 (0.7)			1 (0.6)					
視力低下	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)				
硝子体剥離				2 (1.2)					
眼瞼炎				1 (0.6)					
失明	1 (0.7)								
霰粒腫	1 (0.7)								
結膜充血				1 (0.6)					
角膜障害				1 (0.6)					
眼出血	1 (0.7)								
眼刺激				1 (0.6)					
眼球浮腫				1 (0.6)					
眼瞼下垂	1 (0.7)								
緑内障	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虹彩毛様体炎				1 (0.6)					
角膜炎							1 (1.1)		
涙器障害	1 (0.7)								
眼充血				1 (0.6)					
眼傍結合織炎	1 (0.7)								
羞明							1 (1.1)		
瞼裂斑				1 (0.6)					
翼状片				1 (0.6)					
硝子体浮遊物				1 (0.6)					
硝子体出血				1 (0.6)					
眼球乾燥症	1 (0.7)								
眼瞼紅斑									
眼脂									
眼部腫脹									
眼瞼刺激									
眼窩浮腫									
眼窩脂肪ヘルニア									
網膜血管障害									
心臓障害	15 (10.8)	6 (4.3)	1 (0.7)	19 (11.0)	4 (2.3)		8 (8.4)	4 (4.2)	1 (1.1)
狭心症	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)			4 (4.2)	1 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
動悸	4 (2.9)			3 (1.7)					
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)		3 (1.7)	1 (0.6)		2 (2.1)		
心筋梗塞	4 (2.9)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.1)	1 (1.1)	
頻脈	4 (2.9)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (1.1)		
徐脈				5 (2.9)					
心不全				3 (1.7)	1 (0.6)		1 (1.1)		1 (1.1)
洞性徐脈				2 (1.2)			1 (1.1)		
急性冠動脈症候群	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (1.1)	1 (1.1)	
心房粗動	1 (0.7)			1 (0.6)					
急性心筋梗塞							1 (1.1)	1 (1.1)	
房室ブロック	1 (0.7)	1 (0.7)							
心停止				1 (0.6)	1 (0.6)				
うっ血性心不全				1 (0.6)					
心粗動				1 (0.6)					
心臓内血栓							1 (1.1)		
左室機能不全							1 (1.1)	1 (1.1)	
頻脈性不整脈							1 (1.1)		
第一度房室ブロック									
慢性心不全									
心肺停止									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
心嚢液貯留									
洞性頻脈									
上室性頻脈									
心室性期外収縮									
内分泌障害	9 (6.5)			23 (13.4)	3 (1.7)		8 (8.4)	1 (1.1)	
甲状腺機能低下症	4 (2.9)			18 (10.5)	1 (0.6)		6 (6.3)		
甲状腺機能亢進症	3 (2.2)			4 (2.3)			2 (2.1)		
副腎機能不全				6 (3.5)	2 (1.2)		1 (1.1)	1 (1.1)	
下垂体炎				2 (1.2)	1 (0.6)				
クッシング症候群	1 (0.7)								
性腺機能低下				1 (0.6)					
下垂体過形成				1 (0.6)					
甲状腺炎	1 (0.7)								
慢性甲状腺炎							1 (1.1)		
副甲状腺機能亢進症									
生殖系および乳房障害	11 (7.9)	2 (1.4)		8 (4.7)			5 (5.3)		
勃起不全				1 (0.6)			2 (2.1)		
骨盤痛	3 (2.2)	2 (1.4)							
良性前立腺肥大症	1 (0.7)						1 (1.1)		
乳頭痛				1 (0.6)			1 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
陰部そう痒症	1 (0.7)			1 (0.6)					
亀頭包皮炎	1 (0.7)								
乳房不快感				1 (0.6)					
乳房うっ滞				1 (0.6)					
乳房痛	1 (0.7)								
乳房圧痛				1 (0.6)					
性器不快感	1 (0.7)								
性器発疹	1 (0.7)								
女性化乳房	1 (0.7)								
月経過多				1 (0.6)					
乳頭障害	1 (0.7)								
性器浮腫							1 (1.1)		
卵巣嚢胞	1 (0.7)								
陰茎痛	1 (0.7)								
前立腺障害	1 (0.7)								
前立腺腫大	1 (0.7)								
陰嚢痛	1 (0.7)								
精巣浮腫	1 (0.7)								
膣出血				1 (0.6)					
不規則月経									

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
陰茎浮腫									
会陰痛									
精巣腫脹									
腟分泌物									
外陰嚢胞									
外陰腟不快感									
外陰腟乾燥									
耳および迷路障害	6 (4.3)			8 (4.7)			5 (5.3)		
耳鳴	1 (0.7)			5 (2.9)			2 (2.1)		
回転性めまい	3 (2.2)			1 (0.6)			1 (1.1)		
耳そう痒症	1 (0.7)			1 (0.6)					
耳痛				1 (0.6)					
中耳の炎症							1 (1.1)		
乗物酔い							1 (1.1)		
鼓膜穿孔	1 (0.7)								
耳不快感									
聴力低下									
免疫系障害	7 (5.0)			9 (5.2)	1 (0.6)		3 (3.2)		
過敏症	6 (4.3)			3 (1.7)			3 (3.2)		
季節性アレルギー	1 (0.7)			5 (2.9)					

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
アナフィラキシー反応				1　(0.6)	1　(0.6)				
食物アレルギー				1　(0.6)					
薬物過敏症									
肝胆道系障害	5　(3.6)	4　(2.9)		2　(1.2)	1　(0.6)		4　(4.2)		
胆嚢炎	1　(0.7)						1　(1.1)		
肝機能異常							2　(2.1)		
脂肪肝	1　(0.7)			1　(0.6)					
自己免疫性肝炎	1　(0.7)	1　(0.7)							
胆汁うっ滞	1　(0.7)	1　(0.7)							
肝臓痛	1　(0.7)	1　(0.7)							
肝細胞損傷	1　(0.7)	1　(0.7)							
高ビリルビン血症							1　(1.1)		
胆汁うっ滞性黄疸				1　(0.6)	1　(0.6)				
門脈圧亢進症	1　(0.7)	1　(0.7)							
胆管閉塞									
胆石症									
薬物性肝障害									
胆嚢痛									
肝腫大									
黄疸									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-39　地域を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
肝障害									
先天性、家族性および遺伝性障害	1　(0.7)			1　(0.6)			1　(1.1)		
包茎	1　(0.7)			1　(0.6)					
表皮母斑							1　(1.1)		
陰嚢水瘤									
不明									
不明									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

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.6.109 を改変］

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子としたNivolumab群における副作用のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	139	139	139	172	172	172	95	95	95
全体	112 (80.6)	30 (21.6)	0 (0.0)	143 (83.1)	34 (19.8)	0 (0.0)	64 (67.4)	12 (12.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	79 (56.8)	7 (5.0)		89 (51.7)	7 (4.1)		26 (27.4)	1 (1.1)	
疲労	45 (32.4)	3 (2.2)		76 (44.2)	6 (3.5)		13 (13.7)	1 (1.1)	
発熱	15 (10.8)			13 (7.6)			6 (6.3)		
末梢性浮腫	2 (1.4)			12 (7.0)			3 (3.2)		
無力症	16 (11.5)	1 (0.7)					2 (2.1)		
悪寒	12 (8.6)			6 (3.5)			2 (2.1)		
疼痛	3 (2.2)	1 (0.7)		2 (1.2)	1 (0.6)				
倦怠感	1 (0.7)			2 (1.2)			3 (3.2)		
粘膜の炎症	10 (7.2)			1 (0.6)					
胸痛	4 (2.9)								
非心臓性胸痛	3 (2.2)			1 (0.6)					
インフルエンザ様疾患	6 (4.3)	2 (1.4)		1 (0.6)					
末梢腫脹				3 (1.7)					
全身健康状態低下	2 (1.4)	2 (1.4)							
胸部不快感	2 (1.4)			1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
粘膜乾燥	1 (0.7)								
浮腫	1 (0.7)			1 (0.6)					
嚢胞									
顔面浮腫				2 (1.2)					
冷感									
歩行障害									
腋窩痛									
ヘルニア痛									
高熱									
注入部位血管外漏出									
局所腫脹							1 (1.1)		
カテーテル留置部位内出血									
カテーテル留置部位炎症									
カテーテル留置部位疼痛									
活動性低下									
熱感									
全身性浮腫				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
ヘルニア									
異常高熱									
治癒不良									
注入部位反応									
注射部位反応									
医療機器による疼痛									
多臓器不全									
小結節									
活動状態低下									
先行疾患の改善	1　(0.7)								
異物感									
温度変化不耐症				1　(0.6)					
口渇	1　(0.7)								
乾燥症	1　(0.7)								
適用部位内出血									
運動耐性低下									
顔面痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
低体温									
限局性浮腫									
腫瘤									
分泌物分泌									
胃腸障害	60 (43.2)	5 (3.6)		52 (30.2)	4 (2.3)		18 (18.9)	1 (1.1)	
悪心	24 (17.3)			26 (15.1)	1 (0.6)		7 (7.4)		
下痢	26 (18.7)	4 (2.9)		15 (8.7)			9 (9.5)	1 (1.1)	
便秘	7 (5.0)			15 (8.7)	1 (0.6)		2 (2.1)		
嘔吐	14 (10.1)			7 (4.1)			3 (3.2)		
腹痛	6 (4.3)			1 (0.6)			1 (1.1)		
口内乾燥	9 (6.5)			6 (3.5)			1 (1.1)		
上腹部痛	4 (2.9)			4 (2.3)					
口内炎	5 (3.6)			1 (0.6)			2 (2.1)		
消化不良	4 (2.9)			1 (0.6)					
腹部膨満	3 (2.2)			1 (0.6)			2 (2.1)		
歯痛				1 (0.6)					
胃食道逆流性疾患				3 (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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
大腸炎	4 (2.9)	1 (0.7)		2 (1.2)	2 (1.2)		1 (1.1)		
齲歯									
放屁	2 (1.4)						1 (1.1)		
下腹部痛									
嚥下障害									
腹部不快感									
アフタ性口内炎	2 (1.4)								
腹水									
痔核									
メレナ	1 (0.7)								
嚥下痛									
食道炎									
口腔障害	2 (1.4)								
直腸出血									
裂肛									
肛門直腸不快感									
胃障害									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
歯肉出血	2　(1.4)								
血便排泄									
大腸穿孔									
口腔内出血									
口腔粘膜紅斑	1　(0.7)								
膵炎	1　(0.7)								
頬粘膜のあれ									
口唇炎									
糖尿病性胃不全麻痺									
憩室									
腸炎									
便失禁									
変色便									
軟便									
食中毒									
胃腸障害	1　(0.7)								
消化器痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
歯肉痛									
歯肉退縮	1　(0.7)								
舌炎									
舌痛	1　(0.7)								
吐血									
痔出血									
イレウス									
口唇乾燥									
口唇浮腫	1　(0.7)								
口唇潰瘍									
下部消化管出血									
口腔内潰瘍形成	1　(0.7)								
食道閉塞症									
食道痙攣									
口腔知覚不全							1　(1.1)		
口腔内痛									
膵機能不全				1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
口の錯感覚									
耳下腺腫大				1　(0.6)					
肛門周囲痛									
流涎過多									
歯の知覚過敏	1　(0.7)								
小腸閉塞									
脂肪便									
歯の障害									
臍ヘルニア									
上部消化管出血									
食道静脈瘤									
腹部圧痛									
肛門出血									
肛門の炎症									
口唇のひび割れ									
十二指腸潰瘍									
おくび									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
胃炎									
胃腸の炎症									
歯肉障害									
歯肉腫脹									
歯肉潰瘍									
血栓性痔核									
裂孔ヘルニア									
鼠径ヘルニア									
腸管虚血									
腸閉塞									
腹腔内出血									
大腸出血									
口唇水疱									
弛緩歯									
口腔瘻									
歯周病									
腹膜出血									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気腹									
直腸裂									
舌腫脹									
舌浮腫									
舌潰瘍									
口蓋垂炎									
筋骨格系および結合組織障害	29 (20.9)	4 (2.9)		39 (22.7)	2 (1.2)		6 (6.3)	1 (1.1)	
背部痛	2 (1.4)	1 (0.7)		5 (2.9)					
関節痛	7 (5.0)	1 (0.7)		19 (11.0)			1 (1.1)		
四肢痛	7 (5.0)			1 (0.6)					
筋骨格痛	3 (2.2)			3 (1.7)	1 (0.6)				
筋肉痛	9 (6.5)			12 (7.0)			2 (2.1)		
筋骨格系胸痛									
側腹部痛	2 (1.4)								
筋痙縮	6 (4.3)			1 (0.6)					
骨痛	1 (0.7)								
筋力低下	1 (0.7)			3 (1.7)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頚部痛	1 (0.7)								
関節腫脹	2 (1.4)			5 (2.9)					
筋骨格硬直	2 (1.4)	1 (0.7)		2 (1.2)					
関節炎	2 (1.4)			3 (1.7)					
単径部痛									
病的骨折									
脊椎痛									
筋骨格不快感									
多発性関節炎				1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.1)	
腱炎	1 (0.7)								
関節硬直									
顎骨壊死									
顎痛									
頚部腫瘤									
関節周囲炎									
筋萎縮症									
骨障害									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尾骨痛									
椎間板突出									
関節滲出液									
関節可動域低下									
脊柱後弯症									
四肢不快感									
筋炎				1 (0.6)					
変形性関節症									
骨溶解									
骨粗鬆症									
足底筋膜炎				1 (0.6)					
リウマチ性多発筋痛	1 (0.7)	1 (0.7)							
乾癬性関節症				1 (0.6)					
シェーグレン症候群							1 (1.1)		
変形性脊椎症									
滑液嚢腫									
狭窄性腱鞘炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
弾発指									
開口障害							1　(1.1)		
腋窩腫瘤									
滑液包炎									
肋軟骨炎									
痛風性関節炎									
筋緊張									
恥骨痛									
斜頸									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28　(20.1)	5　(3.6)		48　(27.9)	5　(2.9)		11　(11.6)		
咳嗽	14　(10.1)			21　(12.2)			1　(1.1)		
呼吸困難	9　(6.5)	2　(1.4)		19　(11.0)	1　(0.6)		2　(2.1)		
発声障害	5　(3.6)			2　(1.2)					
喀血	1　(0.7)	1　(0.7)		1　(0.6)			1　(1.1)		
鼻閉				4　(2.3)					
胸水	1　(0.7)	1　(0.7)							
湿性咳嗽	2　(1.4)			3　(1.7)			1　(1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
労作性呼吸困難	3 (2.2)			3 (1.7)	1 (0.6)		1 (1.1)		
肺臓炎	2 (1.4)	2 (1.4)		11 (6.4)	4 (2.3)		3 (3.2)		
鼻漏	2 (1.4)			1 (0.6)					
口腔咽頭痛				1 (0.6)					
鼻出血	3 (2.2)								
喘鳴				4 (2.3)					
低酸素症				3 (1.7)	1 (0.6)				
上気道咳症候群				1 (0.6)					
無気肺							1 (1.1)		
肺塞栓症									
肺出血							1 (1.1)		
気管支狭窄									
慢性閉塞性肺疾患									
間質性肺疾患							2 (2.1)		
肺浸潤									
鼻乾燥				1 (0.6)					
胸膜痛	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
副鼻腔うっ血									
副鼻腔障害									
無呼吸発作									
喘息									
気管支閉塞									
気管支分泌物貯留									
咽喉乾燥									
しゃっくり									
喉頭出血									
喉頭痛									
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)							
夜間呼吸困難									
器質化肺炎							1 (1.1)		
起坐呼吸				1 (0.6)					
胸膜炎									
気胸									
肺高血圧症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸障害									
呼吸不全									
気道うっ血									
アレルギー性鼻炎									
睡眠時無呼吸症候群									
くしゃみ									
上気道性喘鳴									
頻呼吸	1 (0.7)								
急性肺水腫									
急性呼吸不全									
アレルギー性胞隔炎									
誤嚥									
横隔膜痛									
低換気									
喉頭の炎症									
肺硬化									
鼻粘膜障害									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
自然気胸									
肺うっ血									
肺梗塞									
肺水腫									
呼吸窮迫									
気道の炎症									
鼻痛									
気管障害									
上気道うっ血									
上気道の炎症									
皮膚および皮下組織障害	44　(31.7)	1　(0.7)		67　(39.0)	3　(1.7)		22　(23.2)		
そう痒症	20　(14.4)			31　(18.0)			6　(6.3)		
発疹	15　(10.8)			18　(10.5)	2　(1.2)		8　(8.4)		
皮膚乾燥	10　(7.2)			14　(8.1)			2　(2.1)		
紅斑	6　(4.3)			5　(2.9)					
斑状丘疹状皮疹	4　(2.9)	1　(0.7)		11　(6.4)			1　(1.1)		
寝汗	2　(1.4)			2　(1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.2)			7 (4.1)			2 (2.1)		
多汗症	4 (2.9)			1 (0.6)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.1)		
脱毛症	2 (1.4)			3 (1.7)					
斑状皮疹				3 (1.7)	1 (0.6)				
そう痒性皮疹	1 (0.7)			2 (1.2)					
皮膚病変	1 (0.7)								
全身性皮疹				4 (2.3)					
皮膚潰瘍									
蕁麻疹	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
皮膚炎				2 (1.2)			1 (1.1)		
全身性そう痒症				3 (1.7)					
ざ瘡									
湿疹	2 (1.4)								
多形紅斑				1 (0.6)			1 (1.1)		
苔癬様角化症	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
爪破損	1 (0.7)			1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
小水疱性皮疹									
褥瘡性潰瘍									
水疱性皮膚炎							1 (1.1)		
接触性皮膚炎							1 (1.1)		
毛髪変色	1 (0.7)						1 (1.1)		
爪の障害	1 (0.7)								
丘疹	1 (0.7)			1 (0.6)					
乾癬									
紅斑性皮疹	1 (0.7)								
丘疹性皮疹									
皮膚色素過剰				2 (1.2)					
皮膚色素減少				2 (1.2)					
皮膚腫瘤									
皮膚反応	1 (0.7)								
冷汗									
乾癬様皮膚炎									
皮脂欠乏性湿疹									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
雀卵斑				1 (0.6)					
毛髪成長異常							1 (1.1)		
毛質異常	1 (0.7)								
男性型多毛症	1 (0.7)								
過角化									
嵌入爪									
扁平苔癬	1 (0.7)								
爪変色									
皮膚疼痛				1 (0.6)					
脂肪織炎				1 (0.6)					
光線過敏性反応									
痒疹									
老人性紫斑									
脂漏性皮膚炎									
皮膚変色									
皮膚剥脱									
皮膚亀裂									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
皮膚硬結							1　(1.1)		
皮膚刺激	1　(0.7)								
皮膚浮腫				1　(0.6)					
皮膚局面									
顔面腫脹							1　(1.1)		
中毒性皮疹							1　(1.1)		
血管浮腫									
水疱									
アレルギー性皮膚炎									
薬疹									
斑状出血									
毛髪障害									
爪床の炎症									
爪ジストロフィー									
爪毒性									
爪甲離床症									
爪甲脱落症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪軟化症									
点状出血									
色素沈着障害									
酒さ									
瘢痕痛									
皮膚障害									
皮膚臭異常									
皮膚腫脹									
皮膚毒性									
臨床検査	30 (21.6)	4 (2.9)		47 (27.3)	7 (4.1)		23 (24.2)	7 (7.4)	
血中クレアチニン増加	5 (3.6)			17 (9.9)	1 (0.6)		5 (5.3)		
体重減少	7 (5.0)			9 (5.2)	1 (0.6)		3 (3.2)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.9)	1 (0.7)		10 (5.8)	3 (1.7)		5 (5.3)	2 (2.1)	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.2)			8 (4.7)			6 (6.3)	1 (1.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	1 (0.7)		6 (3.5)	3 (1.7)		5 (5.3)	3 (3.2)	
体重増加	4 (2.9)			1 (0.6)			1 (1.1)		
リンパ球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)		5 (2.9)	1 (0.6)		3 (3.2)	1 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (2.2)			3 (1.7)			1 (1.1)		
血小板数減少				1 (0.6)			1 (1.1)	1 (1.1)	
血中コレステロール増加							1 (1.1)	1 (1.1)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.2)	1 (0.7)					2 (2.1)	1 (1.1)	
血中ビリルビン増加				4 (2.3)			1 (1.1)		
ヘモグロビン減少				4 (2.3)	1 (0.6)				
血中乳酸脱水素酵素増加									
血圧上昇	1 (0.7)						1 (1.1)		
血中尿素増加							1 (1.1)		
リパーゼ増加									
白血球数減少				1 (0.6)			3 (3.2)		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長									
アミラーゼ増加									
血中カルシウム増加									
血中ブドウ糖増加									
血中トリグリセリド増加									
C－反応性蛋白増加									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
国際標準比増加									
好中球数減少							2 (2.1)		
血中カリウム増加									
血中甲状腺刺激ホルモン減少							2 (2.1)		
血中尿酸増加									
尿中血陽性									
酸素飽和度低下	1 (0.7)								
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.4)	1 (0.7)							
白血球数増加									
血中アルブミン減少									
血中コレステロール減少									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加									
血液培養陽性									
体温上昇				1 (0.6)					
呼吸音異常									
心雑音	1 (0.7)								
心電図T波振幅増加									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
肝酵素上昇							1　(1.1)		
A型インフルエンザウイルス検査陽性									
肝機能検査異常									
好中球数増加									
血小板数増加									
総蛋白減少									
総蛋白増加									
ブドウ球菌検査									
遊離サイロキシン増加									
トリヨードチロニン減少				1　(0.6)					
トロポニン増加									
尿量減少									
尿量増加									
血中クロール減少									
血中フィブリノゲン増加									
血中マグネシウム減少									
血中カリウム減少									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
胸部Ｘ線異常									
コンピュータ断層撮影異常									
心電図ＳＴ部分上昇									
糸球体濾過率減少									
尿中ブドウ糖陽性									
グリコヘモグロビン増加									
ヘモグロビン増加									
高比重リポ蛋白減少									
打聴診音減弱									
脂質増加									
低比重リポ蛋白増加									
血小板クリット増加									
ブドウ球菌検査陽性									
サイロキシン増加									
トリヨードチロニン増加									
超低比重リポ蛋白増加									
ビタミンD減少									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
代謝および栄養障害	21 (15.1)	2 (1.4)		38 (22.1)	6 (3.5)		13 (13.7)	2 (2.1)	
食欲減退	17 (12.2)			27 (15.7)			4 (4.2)	2 (2.1)	
高血糖	1 (0.7)	1 (0.7)		7 (4.1)	4 (2.3)		1 (1.1)		
高カルシウム血症				2 (1.2)					
高カリウム血症				2 (1.2)					
低ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)		4 (2.3)	1 (0.6)				
高トリグリセリド血症				1 (0.6)			4 (4.2)		
低アルブミン血症				1 (0.6)					
脱水	1 (0.7)			2 (1.2)	2 (1.2)				
高尿酸血症							2 (2.1)		
低カリウム血症				3 (1.7)					
低カルシウム血症				1 (0.6)					
痛風									
高ナトリウム血症				1 (0.6)					
低リン酸血症				1 (0.6)					
低血糖症									
低マグネシウム血症				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
脂質異常症							2　(2.1)		
耐糖能障害							1　(1.1)		
高コレステロール血症	1　(0.7)						1　(1.1)		
糖尿病									
糖尿病性ケトアシドーシス	1　(0.7)	1　(0.7)							
体液貯留									
高アルブミン血症									
高脂血症									
高リン酸塩血症									
過小食									
食欲亢進									
代謝性アシドーシス									
肥満									
１型糖尿病									
食欲障害									
悪液質									
コントロール不良の糖尿病									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
電解質失調									
ヘモクロマトーシス									
鉄欠乏									
多飲症									
２型糖尿病									
感染症および寄生虫症	13　(9.4)	2　(1.4)		10　(5.8)	1　(0.6)		5　(5.3)		
鼻咽頭炎	1　(0.7)			2　(1.2)					
上気道感染				1　(0.6)			2　(2.1)		
尿路感染									
肺炎	1　(0.7)			1　(0.6)			1　(1.1)		
鼻炎	3　(2.2)								
気管支炎				1　(0.6)					
インフルエンザ									
結膜炎	1　(0.7)								
帯状疱疹									
副鼻腔炎									
皮膚感染	1　(0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膀胱炎									
歯肉炎	3 (2.2)								
口腔カンジダ症				1 (0.6)					
敗血症									
歯感染									
肺感染									
咽頭炎									
気道感染									
憩室炎				1 (0.6)					
毛包炎	1 (0.7)								
胃腸炎							1 (1.1)		
足部白癬									
カンジダ感染				1 (0.6)					
蜂巣炎									
耳感染									
眼瞼感染	1 (0.7)								
せつ				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
ヘルペスウイルス感染	1　(0.7)								
感染性皮膚嚢腫									
下気道感染									
口腔ヘルペス									
爪囲炎	1　(0.7)								
歯周炎							1　(1.1)		
膿疱性皮疹				1　(0.6)					
脊髄感染									
ウイルス性上気道感染									
膿瘍									
虫垂炎									
細菌感染									
体部白癬							1　(1.1)		
脳膿瘍									
細気管支炎									
気管支肺炎							1　(1.1)		
熱傷部感染									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
慢性副鼻腔炎									
クロストリジウム・ディフィシレ感染									
丹毒									
熱性感染症	1　(0.7)	1　(0.7)							
ノミ寄生									
真菌感染									
皮膚真菌感染									
ウイルス性胃腸炎									
陰部ヘルペス									
鼠径部膿瘍									
鼠径部感染	1　(0.7)	1　(0.7)							
単純ヘルペス									
感染									
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪									
喉頭炎									
口腔真菌感染									
骨髄炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼窩周囲蜂巣炎									
膿尿									
軟部組織感染									
ブドウ球菌性菌血症									
頭部白癬	1 (0.7)								
真菌性舌感染									
歯膿瘍									
尿路性敗血症				1 (0.6)	1 (0.6)				
膣感染									
ウイルス性下痢									
ウイルス感染									
口腔膿瘍									
急性副鼻腔炎									
肛門膿瘍									
アスペルギルス感染									
感染性胆嚢炎									
細菌性膀胱炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼感染									
真菌性性器感染									
ヘリコバクター感染									
肝感染									
麦粒腫									
咬傷感染									
限局性感染									
爪床感染									
爪感染									
鼻ヘルペス									
鼻前庭炎									
爪真菌症									
外耳炎									
中耳炎									
腹膜炎									
細菌性腹膜炎									
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
細菌性肺炎									
マイコプラズマ性肺炎									
腎盂腎炎									
脾感染									
膿性痰									
ブドウ球菌感染									
外陰部腟カンジダ症									
創傷感染									
神経系障害	19　(13.7)			28　(16.3)			8　(8.4)		
頭痛	14　(10.1)			8　(4.7)			2　(2.1)		
浮動性めまい	1　(0.7)			8　(4.7)			2　(2.1)		
錯感覚				1　(0.6)			1　(1.1)		
味覚異常	2　(1.4)			8　(4.7)			1　(1.1)		
末梢性ニューロパチー	1　(0.7)			1　(0.6)			1　(1.1)		
感覚鈍麻	1　(0.7)			1　(0.6)					
脊髄圧迫									
傾眠	1　(0.7)			1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
坐骨神経痛	1 (0.7)								
健忘	1 (0.7)			1 (0.6)					
神経痛									
末梢性感覚ニューロパチー				2 (1.2)					
灼熱感									
注意力障害				1 (0.6)					
ジスキネジア				1 (0.6)					
頭蓋内出血							1 (1.1)		
知覚過敏									
副鼻腔炎に伴う頭痛									
平衡障害									
脳出血									
脳虚血									
記憶障害				1 (0.6)					
会話障害									
失神									
振戦									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
アカシジア									
運動失調									
手根管症候群									
中枢神経系出血									
脳血管発作									
認知障害									
協調運動異常									
硬膜動静脈瘻									
異常感覚	1　(0.7)								
顔面神経障害									
頭部不快感									
筋緊張低下									
脳室内出血									
嗜眠									
意識消失									
前兆を伴う片頭痛									
単麻痺									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
嗅覚錯誤				1　(0.6)					
多発ニューロパチー				1　(0.6)					
ヘルペス後神経痛									
失神寸前の状態									
精神運動亢進	1　(0.7)								
神経根炎	1　(0.7)								
下肢静止不能症候群				1　(0.6)					
逆行性健忘									
痙攣発作									
感覚障害	1　(0.7)								
血管原性脳浮腫									
第６脳神経麻痺									
味覚消失									
意識変容状態									
失語症									
失声症									
脳浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
中枢神経系病変									
大脳静脈血栓症									
意識レベルの低下									
よだれ									
顔面不全麻痺									
筋緊張亢進									
味覚減退									
片頭痛									
運動機能障害									
ミオクローヌス									
神経圧迫									
対麻痺									
腓骨神経麻痺									
感覚消失									
視床出血									
第７脳神経麻痺									
声帯麻痺									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血液およびリンパ系障害	6 (4.3)	1 (0.7)		23 (13.4)	4 (2.3)		10 (10.5)	2 (2.1)	
貧血	4 (2.9)	1 (0.7)		19 (11.0)	4 (2.3)		9 (9.5)	2 (2.1)	
リンパ球減少症	1 (0.7)			1 (0.6)					
血小板減少症	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.1)		
リンパ節症	1 (0.7)			1 (0.6)					
鉄欠乏性貧血									
リンパ節痛				1 (0.6)					
小球性貧血									
好中球減少症				1 (0.6)			1 (1.1)		
好酸球増加症									
内出血発生の増加傾向				1 (0.6)					
白血球増加症									
白血球減少症	1 (0.7)								
骨髄障害									
出血性素因									
正色素性正球性貧血									
赤血球増加症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血管障害	6 (4.3)	2 (1.4)		8 (4.7)	1 (0.6)		4 (4.2)		
高血圧	2 (1.4)	2 (1.4)		1 (0.6)	1 (0.6)		3 (3.2)		
低血圧	2 (1.4)			4 (2.3)			1 (1.1)		
ほてり	2 (1.4)			1 (0.6)					
潮紅	1 (0.7)			3 (1.7)					
深部静脈血栓症									
血腫									
リンパ浮腫	1 (0.7)								
大静脈血栓症									
動脈硬化症									
動静脈瘻									
高血圧クリーゼ									
末梢性虚血									
静脈穿刺不良									
鎖骨下静脈血栓症									
表在性血栓性静脈炎									
大静脈塞栓症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
静脈血栓症									
動脈狭窄									
循環虚脱									
塞栓症									
充血									
高血圧緊急症									
起立性低血圧									
蒼白									
静脈炎									
血栓症									
精神障害	4　(2.9)			1　(0.6)			3　(3.2)		
不眠症	2　(1.4)			1　(0.6)			1　(1.1)		
不安	1　(0.7)			1　(0.6)					
うつ病	1　(0.7)								
錯乱状態				1　(0.6)					
激越									
譫妄									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
易刺激性	1　(0.7)								
精神状態変化									
幻覚									
リビドー減退	2　(1.4)								
感情障害	2　(1.4)								
失見当識									
落ち着きのなさ				1　(0.6)					
自殺既遂									
睡眠異常									
多幸気分	1　(0.7)								
幻視									
精神障害									
気分変化									
気分動揺							1　(1.1)		
神経過敏									
人格変化							1　(1.1)		
感情不安定									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
攻撃性									
歯ぎしり									
抑うつ気分									
心因性疼痛障害									
腎および尿路障害	5 (3.6)	1 (0.7)		9 (5.2)	4 (2.3)				
頻尿	2 (1.4)			2 (1.2)					
急性腎不全				3 (1.7)	3 (1.7)				
蛋白尿				1 (0.6)					
腎不全	1 (0.7)								
尿閉									
排尿困難									
血尿									
夜間頻尿									
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.7)							
腎損傷									
尿失禁									
慢性腎臓病									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
失禁									
閉塞性尿路疾患									
尿細管間質性腎炎				2　(1.2)	1　(0.6)				
排尿躊躇									
尿流量減少									
膀胱痛									
膀胱痙縮									
着色尿									
尿意切迫									
腎結石症									
中毒性ネフロパシー	1　(0.7)								
多尿				1　(0.6)					
腎腫瘤									
腎臓痛									
有痛性排尿困難									
切迫性尿失禁									
尿路閉塞									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
非感染性膀胱炎									
糖尿									
緊張性膀胱									
腎仙痛									
腎尿細管壊死									
尿路痛									
傷害、中毒および処置合併症	2　(1.4)			9　(5.2)			3　(3.2)		
注入に伴う反応	2　(1.4)			8　(4.7)			3　(3.2)		
転倒									
裂傷									
処置による疼痛									
挫傷				1　(0.6)					
歯牙破折									
鎖骨骨折									
上顎炎									
上腕骨骨折									
関節損傷									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
放射線皮膚損傷									
皮膚擦過傷									
創合併症									
術後貧血									
吻合部出血									
足関節部骨折									
節足動物咬傷									
造影剤反応									
薬剤誤投与									
耳擦過傷									
気管内挿管合併症									
擦過傷									
骨折									
胃腸吻合合併症									
切開部位痛									
関節脱臼									
靭帯捻挫									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼窩周囲血腫									
処置後合併症									
処置後出血									
処置による悪心									
肋骨骨折									
皮膚創傷									
脊椎圧迫骨折									
脊椎骨折									
サンバーン									
熱傷									
各種物質毒性									
創傷									
事故									
節足動物刺傷									
頚椎骨折									
大腿骨骨折									
仙骨骨折									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
手骨折									
瘢痕ヘルニア									
四肢損傷									
下肢骨折									
過量投与									
放射線損傷									
交通事故									
外傷性潰瘍									
上肢骨折									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
悪性新生物進行									
腫瘍疼痛									
中枢神経系転移									
癌疼痛									
遠隔転移を伴う腎細胞癌									
基底細胞癌									
転移部痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
膵転移									
扁平上皮癌									
良性新生物									
頭蓋内腫瘍出血									
口唇扁平上皮癌									
脂肪腫									
肺腺癌									
悪性黒色腫									
表皮内悪性黒色腫									
メラノサイト性母斑									
副腎転移									
骨転移									
肺転移									
新生物									
悪性新生物									
新生物腫脹									
脂漏性角化症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
十二指腸新生物									
癌性リンパ管症									
脊椎転移									
遠隔転移を伴う新生物									
食道腺癌									
眼障害	9　(6.5)			11　(6.4)			1　(1.1)		
眼乾燥	3　(2.2)			2　(1.2)					
流涙増加				5　(2.9)					
霧視	1　(0.7)			2　(1.2)					
視力障害	3　(2.2)								
複視	1　(0.7)			1　(0.6)					
白内障									
眼の障害	1　(0.7)								
結膜出血									
眼痛				1　(0.6)					
眼そう痒症				1　(0.6)					
眼瞼浮腫							1　(1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼窩周囲浮腫				1　(0.6)					
視力低下	1　(0.7)								
硝子体剥離									
眼瞼炎									
失明									
霰粒腫									
結膜充血									
角膜障害				1　(0.6)					
眼出血									
眼刺激									
眼球浮腫									
眼瞼下垂									
緑内障									
虹彩毛様体炎				1　(0.6)					
角膜炎									
涙器障害	1　(0.7)								
眼充血				1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼傍結合織炎									
羞明									
瞼裂斑									
翼状片									
硝子体浮遊物									
硝子体出血									
眼球乾燥症	1　(0.7)								
眼瞼紅斑									
眼脂									
眼部腫脹									
眼瞼刺激									
眼窩浮腫									
眼窩脂肪ヘルニア									
網膜血管障害									
心臓障害	2　(1.4)	1　(0.7)		3　(1.7)					
狭心症									
動悸	1　(0.7)			1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
心房細動									
心筋梗塞									
頻脈	1　(0.7)	1　(0.7)		1　(0.6)					
徐脈				1　(0.6)					
心不全									
洞性徐脈									
急性冠動脈症候群									
心房粗動									
急性心筋梗塞									
房室ブロック									
心停止									
うっ血性心不全									
心粗動									
心臓内血栓									
左室機能不全									
頻脈性不整脈									
第一度房室ブロック									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
慢性心不全									
心肺停止									
心嚢液貯留									
洞性頻脈									
上室性頻脈									
心室性期外収縮									
内分泌障害	7 (5.0)			19 (11.0)	3 (1.7)		7 (7.4)		
甲状腺機能低下症	4 (2.9)			14 (8.1)	1 (0.6)		6 (6.3)		
甲状腺機能亢進症	2 (1.4)			3 (1.7)			2 (2.1)		
副腎機能不全				6 (3.5)	2 (1.2)				
下垂体炎				2 (1.2)	1 (0.6)				
クッシング症候群									
性腺機能低下									
下垂体過形成				1 (0.6)					
甲状腺炎	1 (0.7)								
慢性甲状腺炎							1 (1.1)		
副甲状腺機能亢進症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
生殖系および乳房障害	2　(1.4)			1　(0.6)			2　(2.1)		
勃起不全							1　(1.1)		
骨盤痛									
良性前立腺肥大症									
乳頭痛				1　(0.6)			1　(1.1)		
陰部そう痒症	1　(0.7)								
亀頭包皮炎									
乳房不快感									
乳房うっ滞									
乳房痛									
乳房圧痛									
性器不快感	1　(0.7)								
性器発疹									
女性化乳房									
月経過多									
乳頭障害	1　(0.7)								
性器浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 56）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
卵巣嚢胞									
陰茎痛									
前立腺障害									
前立腺腫大									
陰嚢痛									
精巣浮腫									
膣出血									
不規則月経									
陰茎浮腫									
会陰痛									
精巣腫脹									
膣分泌物									
外陰嚢胞									
外陰膣不快感									
外陰膣乾燥									
耳および迷路障害	2　(1.4)			1　(0.6)			2　(2.1)		
耳鳴							1　(1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 57）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
回転性めまい	1 (0.7)						1 (1.1)		
耳そう痒症	1 (0.7)			1 (0.6)					
耳痛									
中耳の炎症									
乗物酔い									
鼓膜穿孔									
耳不快感									
聴力低下									
免疫系障害	5 (3.6)			2 (1.2)	1 (0.6)		2 (2.1)		
過敏症	5 (3.6)			1 (0.6)			2 (2.1)		
季節性アレルギー									
アナフィラキシー反応				1 (0.6)	1 (0.6)				
食物アレルギー									
薬物過敏症									
肝胆道系障害	2 (1.4)	2 (1.4)					2 (2.1)		
胆嚢炎									
肝機能異常							1 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 58）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脂肪肝									
自己免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)							
胆汁うっ滞									
肝臓痛									
肝細胞損傷	1 (0.7)	1 (0.7)							
高ビリルビン血症							1 (1.1)		
胆汁うっ滞性黄疸									
門脈圧亢進症									
胆管閉塞									
胆石症									
薬物性肝障害									
胆嚢痛									
肝腫大									
黄疸									
肝障害									
先天性、家族性および遺伝性障害									
包茎									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-40　地域を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 59）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
表皮母斑 陰嚢水瘤									
不明 不明									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

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.6.111 を改変］

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
対象者数	140	140	140	161	161	161	96	96	96
全体	138 (98.6)	76 (54.3)	7 (5.0)	156 (96.9)	92 (57.1)	7 (4.3)	92 (95.8)	56 (58.3)	13 (13.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (81.4)	31 (22.1)		123 (76.4)	12 (7.5)		60 (62.5)	14 (14.6)	
疲労	60 (42.9)	7 (5.0)		95 (59.0)	6 (3.7)		23 (24.0)	6 (6.3)	
発熱	40 (28.6)	3 (2.1)		26 (16.1)			14 (14.6)		
末梢性浮腫	40 (28.6)	2 (1.4)		40 (24.8)	1 (0.6)		22 (22.9)	1 (1.0)	
無力症	41 (29.3)	6 (4.3)		8 (5.0)	2 (1.2)		16 (16.7)	3 (3.1)	
悪寒	8 (5.7)			13 (8.1)			2 (2.1)		
疼痛	8 (5.7)	2 (1.4)		9 (5.6)			2 (2.1)		
倦怠感	1 (0.7)			1 (0.6)			6 (6.3)		
粘膜の炎症	39 (27.9)	9 (6.4)		29 (18.0)	2 (1.2)		14 (14.6)	3 (3.1)	
胸痛	7 (5.0)	1 (0.7)		2 (1.2)					
非心臓性胸痛	2 (1.4)			7 (4.3)	1 (0.6)		2 (2.1)	1 (1.0)	
インフルエンザ様疾患	5 (3.6)			4 (2.5)			1 (1.0)		
末梢腫脹	4 (2.9)	1 (0.7)		3 (1.9)					
全身健康状態低下	5 (3.6)	5 (3.6)		1 (0.6)	1 (0.6)				
胸部不快感	3 (2.1)			3 (1.9)			1 (1.0)		
粘膜乾燥									
浮腫				5 (3.1)					
嚢胞				2 (1.2)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
顔面浮腫	3 (2.1)						2 (2.1)		
冷感	1 (0.7)			1 (0.6)					
歩行障害									
腋窩痛				1 (0.6)					
ヘルニア痛				1 (0.6)			1 (1.0)		
高熱									
注入部位血管外漏出									
局所腫脹							1 (1.0)		
カテーテル留置部位内出血									
カテーテル留置部位炎症									
カテーテル留置部位疼痛									
活動性低下									
熱感									
全身性浮腫									
ヘルニア	1 (0.7)								
異常高熱									
治癒不良	1 (0.7)						1 (1.0)		
注入部位反応									
注射部位反応									
医療機器による疼痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多臓器不全									
小結節									
活動状態低下	1 (0.7)	1 (0.7)							
先行疾患の改善									
異物感									
温度変化不耐症									
口渇							1 (1.0)		
乾燥症	1 (0.7)								
適用部位内出血				1 (0.6)					
運動耐性低下				1 (0.6)					
顔面痛	3 (2.1)								
低体温	1 (0.7)								
限局性浮腫							1 (1.0)		
腫瘤				1 (0.6)			1 (1.0)		
分泌物分泌	1 (0.7)			1 (0.6)					
胃腸障害	107 (76.4)	14 (10.0)		127 (78.9)	23 (14.3)		57 (59.4)	7 (7.3)	1 (1.0)
悪心	38 (27.1)	1 (0.7)		57 (35.4)	3 (1.9)		19 (19.8)	1 (1.0)	
下痢	58 (41.4)	3 (2.1)		49 (30.4)	1 (0.6)		17 (17.7)	2 (2.1)	
便秘	26 (18.6)			39 (24.2)	1 (0.6)		8 (8.3)	1 (1.0)	
嘔吐	22 (15.7)			32 (19.9)	2 (1.2)		9 (9.4)		

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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腹痛	15 (10.7)	1 (0.7)		12 (7.5)			5 (5.2)		
口内乾燥	8 (5.7)			8 (5.0)			2 (2.1)		
上腹部痛	9 (6.4)			3 (1.9)	1 (0.6)		3 (3.1)		
口内炎	40 (28.6)	4 (2.9)		59 (36.6)	10 (6.2)		27 (28.1)	4 (4.2)	
消化不良	10 (7.1)			5 (3.1)					
腹部膨満				2 (1.2)					
歯痛	4 (2.9)			2 (1.2)			1 (1.0)		
胃食道逆流性疾患				3 (1.9)					
大腸炎									
齲歯							1 (1.0)		
放屁	1 (0.7)			2 (1.2)					
下腹部痛	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.0)		
嚥下障害	5 (3.6)			2 (1.2)					
腹部不快感				3 (1.9)					
アフタ性口内炎	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (1.0)		
腹水	1 (0.7)			2 (1.2)	1 (0.6)		1 (1.0)		
痔核	3 (2.1)			3 (1.9)			2 (2.1)		
メレナ									
嚥下痛	2 (1.4)								
食道炎	1 (0.7)			1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口腔障害							1 (1.0)		
直腸出血	2 (1.4)			1 (0.6)	1 (0.6)				
裂肛	1 (0.7)			1 (0.6)					
肛門直腸不快感									
胃障害									
歯肉出血									
血便排泄				1 (0.6)					
大腸穿孔									
口腔内出血									
口腔粘膜紅斑									
膵炎									
類粘膜のあれ									
口唇炎	1 (0.7)						2 (2.1)		
糖尿病性胃不全麻痺									
憩室									
腸炎									
便失禁				1 (0.6)					
変色便							1 (1.0)		
軟便									
食中毒									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃腸障害	2 (1.4)								
消化器痛									
歯肉痛				1 (0.6)					
歯肉退縮	1 (0.7)								
舌炎				2 (1.2)					
舌痛	1 (0.7)								
吐血									
痔出血	1 (0.7)						1 (1.0)		
イレウス									
口唇乾燥									
口唇浮腫	1 (0.7)								
口唇潰瘍				1 (0.6)					
下部消化管出血									
口腔内潰瘍形成	2 (1.4)			1 (0.6)			2 (2.1)		
食道閉塞症									
食道痙攣									
口腔知覚不全				1 (0.6)					
口腔内痛	2 (1.4)			14 (8.7)			1 (1.0)		
膵機能不全									
口の錯感覚									

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
耳下腺腫大									
肛門周囲痛	1 (0.7)			3 (1.9)					
流涎過多									
歯の知覚過敏				1 (0.6)					
小腸閉塞				5 (3.1)	5 (3.1)				
脂肪便									
歯の障害									
臍ヘルニア									
上部消化管出血	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (1.0)	1 (1.0)	
食道静脈瘤									
腹部圧痛							1 (1.0)		
肛門出血	1 (0.7)								
肛門の炎症	2 (1.4)						1 (1.0)		
口唇のひび割れ							1 (1.0)		
十二指腸潰瘍							1 (1.0)		
おくび				1 (0.6)					
胃炎	2 (1.4)			2 (1.2)	1 (0.6)		3 (3.1)		
胃腸の炎症							1 (1.0)		
歯肉障害							1 (1.0)		
歯肉腫脹	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
歯肉潰瘍	1 (0.7)								
血栓性痔核	1 (0.7)	1 (0.7)							
裂孔ヘルニア	2 (1.4)								
単径ヘルニア				1 (0.6)					
腸管虚血							1 (1.0)		1 (1.0)
腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (1.0)		
腹腔内出血				1 (0.6)	1 (0.6)				
大腸出血	1 (0.7)								
口唇水疱				2 (1.2)			1 (1.0)		
弛緩歯	1 (0.7)								
口腔瘻	1 (0.7)								
歯周病							1 (1.0)		
腹膜出血	1 (0.7)	1 (0.7)							
気腹	1 (0.7)	1 (0.7)							
直腸裂				1 (0.6)					
舌腫脹				1 (0.6)			1 (1.0)		
舌浮腫	1 (0.7)								
舌潰瘍				2 (1.2)					
口蓋垂炎							1 (1.0)		
筋骨格系および結合組織障害	70 (50.0)	8 (5.7)		85 (52.8)	8 (5.0)		31 (32.3)	4 (4.2)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
背部痛	23 (16.4)	4 (2.9)		23 (14.3)	4 (2.5)		16 (16.7)	3 (3.1)	
関節痛	21 (15.0)	2 (1.4)		31 (19.3)			5 (5.2)		
四肢痛	16 (11.4)			13 (8.1)			6 (6.3)		
筋骨格痛	12 (8.6)	1 (0.7)		8 (5.0)			1 (1.0)		
筋肉痛	8 (5.7)			5 (3.1)			1 (1.0)		
筋骨格系胸痛	8 (5.7)			9 (5.6)			1 (1.0)		
側腹部痛	4 (2.9)			10 (6.2)			1 (1.0)		
筋痙縮	4 (2.9)			7 (4.3)			1 (1.0)		
骨痛	10 (7.1)	2 (1.4)		7 (4.3)	2 (1.2)		2 (2.1)		
筋力低下	2 (1.4)			8 (5.0)	1 (0.6)		1 (1.0)	1 (1.0)	
頚部痛	3 (2.1)			2 (1.2)			1 (1.0)		
関節腫脹	2 (1.4)			2 (1.2)					
筋骨格硬直									
関節炎	3 (2.1)			1 (0.6)					
単径部痛				4 (2.5)			1 (1.0)		
病的骨折	1 (0.7)						1 (1.0)	1 (1.0)	
脊椎痛	1 (0.7)								
筋骨格不快感				1 (0.6)					
多発性関節炎									
腱炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節硬直	1 (0.7)			1 (0.6)					
顎骨壊死				1 (0.6)			1 (1.0)		
顎痛				3 (1.9)					
頚部腫瘤									
関節周囲炎									
筋萎縮症									
骨障害									
尾骨痛				1 (0.6)					
椎間板突出									
関節滲出液									
関節可動域低下									
脊柱後弯症									
四肢不快感									
筋炎									
変形性関節症									
骨溶解	1 (0.7)								
骨粗鬆症	1 (0.7)								
足底筋膜炎									
リウマチ性多発筋痛									
乾癬性関節症									

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
シェーグレン症候群									
変形性脊椎症									
滑液嚢腫				1 (0.6)					
狭窄性腱鞘炎									
弾発指									
開口障害									
腋窩腫瘤				1 (0.6)					
滑液包炎				1 (0.6)					
肋軟骨炎				1 (0.6)					
痛風性関節炎				1 (0.6)	1 (0.6)				
筋緊張				1 (0.6)					
恥骨痛	1 (0.7)								
斜頸	1 (0.7)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	94 (67.1)	18 (12.9)		116 (72.0)	18 (11.2)		50 (52.1)	12 (12.5)	
咳嗽	58 (41.4)	1 (0.7)		63 (39.1)			20 (20.8)	1 (1.0)	
呼吸困難	47 (33.6)	3 (2.1)		45 (28.0)	3 (1.9)		14 (14.6)	2 (2.1)	
発声障害	5 (3.6)			8 (5.0)	1 (0.6)		5 (5.2)		
喀血	6 (4.3)			1 (0.6)			6 (6.3)	1 (1.0)	
鼻閉	1 (0.7)			11 (6.8)					
胸水	8 (5.7)	6 (4.3)		13 (8.1)	5 (3.1)		5 (5.2)	3 (3.1)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
湿性咳嗽	6 (4.3)			7 (4.3)			4 (4.2)		
労作性呼吸困難	6 (4.3)			15 (9.3)			1 (1.0)		
肺臓炎	22 (15.7)	7 (5.0)		27 (16.8)	5 (3.1)		12 (12.5)		
鼻漏	6 (4.3)			4 (2.5)					
口腔咽頭痛	6 (4.3)			16 (9.9)			2 (2.1)		
鼻出血	15 (10.7)			31 (19.3)			10 (10.4)		
喘鳴				4 (2.5)					
低酸素症				1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.0)		
上気道咳症候群				4 (2.5)			1 (1.0)		
無気肺				2 (1.2)			2 (2.1)		
肺塞栓症	5 (3.6)	3 (2.1)		3 (1.9)	2 (1.2)		2 (2.1)	1 (1.0)	
肺出血				1 (0.6)					
気管支狭窄									
慢性閉塞性肺疾患				1 (0.6)			1 (1.0)	1 (1.0)	
間質性肺疾患	4 (2.9)			1 (0.6)			7 (7.3)	2 (2.1)	
肺浸潤				1 (0.6)					
鼻乾燥	1 (0.7)						1 (1.0)		
胸膜痛				3 (1.9)					
副鼻腔うっ血				2 (1.2)					
副鼻腔障害				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
無呼吸発作									
喘息									
気管支閉塞	1　(0.7)			1　(0.6)	1　(0.6)				
気管支分泌物貯留									
咽喉乾燥									
しゃっくり							1　(1.0)	1　(1.0)	
喉頭出血				1　(0.6)					
喉頭痛							1　(1.0)		
肺障害	2　(1.4)	1　(0.7)							
夜間呼吸困難									
器質化肺炎									
起坐呼吸				1　(0.6)					
胸膜炎				1　(0.6)					
気胸							1　(1.0)		
肺高血圧症				1　(0.6)					
呼吸障害									
呼吸不全				2　(1.2)	2　(1.2)				
気道うっ血				2　(1.2)					
アレルギー性鼻炎				2　(1.2)					
睡眠時無呼吸症候群									

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
くしゃみ				1 (0.6)					
上気道性喘鳴									
頻呼吸									
急性肺水腫							1 (1.0)	1 (1.0)	
急性呼吸不全				1 (0.6)	1 (0.6)				
アレルギー性胞隔炎				1 (0.6)	1 (0.6)				
誤嚥				1 (0.6)	1 (0.6)				
横隔膜痛	1 (0.7)								
低換気				1 (0.6)					
喉頭の炎症				1 (0.6)					
肺硬化							1 (1.0)		
鼻粘膜障害	1 (0.7)								
自然気胸							1 (1.0)	1 (1.0)	
肺うっ血				1 (0.6)					
肺梗塞							1 (1.0)	1 (1.0)	
肺水腫							1 (1.0)		
呼吸窮迫	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)				
気道の炎症				1 (0.6)					
鼻痛				2 (1.2)					
気管障害	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上気道うっ血				2 (1.2)					
上気道の炎症							1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害	78 (55.7)	4 (2.9)		96 (59.6)	2 (1.2)		45 (46.9)	1 (1.0)	
そう痒症	15 (10.7)			22 (13.7)			13 (13.5)		
発疹	42 (30.0)	3 (2.1)		35 (21.7)			15 (15.6)		
皮膚乾燥	17 (12.1)			18 (11.2)			9 (9.4)		
紅斑	7 (5.0)	1 (0.7)		4 (2.5)					
斑状丘疹状皮疹	6 (4.3)			14 (8.7)					
寝汗	2 (1.4)			10 (6.2)			1 (1.0)		
ざ瘡様皮膚炎	6 (4.3)			12 (7.5)			3 (3.1)		
多汗症	5 (3.6)			2 (1.2)			1 (1.0)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (7.9)			8 (5.0)			6 (6.3)		
脱毛症	3 (2.1)			2 (1.2)			2 (2.1)		
斑状皮疹				3 (1.9)					
そう痒性皮疹	1 (0.7)			2 (1.2)					
皮膚病変									
全身性皮疹				3 (1.9)					
皮膚潰瘍	2 (1.4)			4 (2.5)			1 (1.0)		
蕁麻疹	2 (1.4)			3 (1.9)			1 (1.0)		
皮膚炎							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身性そう痒症	1 (0.7)			4 (2.5)			1 (1.0)		
ざ瘡	1 (0.7)			4 (2.5)			2 (2.1)		
湿疹	3 (2.1)						1 (1.0)		
多形紅斑							1 (1.0)		
苔癬様角化症									
爪破損	4 (2.9)			8 (5.0)			5 (5.2)		
小水疱性皮疹									
褥瘡性潰瘍									
水疱性皮膚炎									
接触性皮膚炎									
毛髪変色				1 (0.6)					
爪の障害	5 (3.6)			5 (3.1)			2 (2.1)		
丘疹							1 (1.0)		
乾癬	1 (0.7)								
紅斑性皮疹				1 (0.6)					
丘疹性皮疹				2 (1.2)					
皮膚色素過剰	2 (1.4)			1 (0.6)					
皮膚色素減少	1 (0.7)								
皮膚腫瘤				1 (0.6)					
皮膚反応									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
冷汗									
乾癬様皮膚炎									
皮脂欠乏性湿疹									
雀卵斑									
毛髪成長異常				2　(1.2)					
毛質異常									
男性型多毛症									
過角化				1　(0.6)					
嵌入爪	1　(0.7)			2　(1.2)			2　(2.1)		
扁平苔癬									
爪変色							1　(1.0)		
皮膚疼痛				1　(0.6)			1　(1.0)		
脂肪織炎									
光線過敏性反応							1　(1.0)		
痒疹	1　(0.7)								
老人性紫斑									
脂漏性皮膚炎									
皮膚変色							1　(1.0)		
皮膚剥脱				2　(1.2)					
皮膚亀裂	2　(1.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚硬結									
皮膚刺激	1 (0.7)			1 (0.6)					
皮膚浮腫									
皮膚局面									
顔面腫脹				2 (1.2)			1 (1.0)		
中毒性皮疹									
血管浮腫				3 (1.9)	2 (1.2)				
水疱				2 (1.2)					
アレルギー性皮膚炎				1 (0.6)					
薬疹							1 (1.0)	1 (1.0)	
斑状出血				1 (0.6)					
毛髪障害				1 (0.6)					
爪床の炎症							1 (1.0)		
爪ジストロフィー	1 (0.7)								
爪毒性	1 (0.7)								
爪甲離床症	1 (0.7)								
爪甲脱落症							1 (1.0)		
爪軟化症							1 (1.0)		
点状出血	1 (0.7)								
色素沈着障害				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
酒さ				1 (0.6)					
瘢痕痛	1 (0.7)								
皮膚障害	1 (0.7)			2 (1.2)			1 (1.0)		
皮膚臭異常				1 (0.6)					
皮膚腫脹				1 (0.6)					
皮膚毒性	1 (0.7)	1 (0.7)							
臨床検査	48 (34.3)	8 (5.7)		78 (48.4)	7 (4.3)		45 (46.9)	2 (2.1)	
血中クレアチニン増加	12 (8.6)			30 (18.6)	1 (0.6)		8 (8.3)		
体重減少	18 (12.9)	2 (1.4)		30 (18.6)	1 (0.6)		10 (10.4)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	2 (1.4)		10 (6.2)	1 (0.6)		10 (10.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.9)	1 (0.7)		6 (3.7)			4 (4.2)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.9)	1 (0.7)		10 (6.2)			9 (9.4)		
体重増加				1 (0.6)			1 (1.0)		
リンパ球数減少				6 (3.7)	1 (0.6)		3 (3.1)	1 (1.0)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加				1 (0.6)					
血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)		3 (1.9)	1 (0.6)		15 (15.6)	1 (1.0)	
血中コレステロール増加	7 (5.0)	1 (0.7)		15 (9.3)			9 (9.4)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (1.0)		
血中ビリルビン増加				1 (0.6)			1 (1.0)		
ヘモグロビン減少	3 (2.1)			3 (1.9)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.0)		
血圧上昇							1 (1.0)		
血中尿素増加	1 (0.7)			2 (1.2)					
リパーゼ増加							1 (1.0)		
白血球数減少	3 (2.1)			6 (3.7)			4 (4.2)	1 (1.0)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長									
アミラーゼ増加									
血中カルシウム増加									
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)			2 (1.2)					
血中トリグリセリド増加	4 (2.9)	3 (2.1)		9 (5.6)	2 (1.2)		1 (1.0)		
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7)						1 (1.0)		
国際標準比増加									
好中球数減少	1 (0.7)			1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.0)	
血中カリウム増加									
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.7)			1 (0.6)					
血中尿酸増加									
尿中血陽性				1 (0.6)					
酸素飽和度低下									
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)								
白血球数増加									

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
血中アルブミン減少									
血中コレステロール減少									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							2　(2.1)		
血液培養陽性									
体温上昇	1　(0.7)								
呼吸音異常							1　(1.0)		
心雑音	1　(0.7)			1　(0.6)					
心電図Ｔ波振幅増加									
肝酵素上昇									
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性									
肝機能検査異常									
好中球数増加									
血小板数増加							1　(1.0)		
総蛋白減少									
総蛋白増加									
ブドウ球菌検査									
遊離サイロキシン増加									
トリヨードチロニン減少									
トロポニン増加									
尿量減少									

医師か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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
尿量増加									
血中クロール減少							1　(1.0)		
血中フィブリノゲン増加							1　(1.0)		
血中マグネシウム減少	1　(0.7)								
血中カリウム減少	1　(0.7)								
胸部X線異常							1　(1.0)		
コンピュータ断層撮影異常							2　(2.1)		
心電図ＳＴ部分上昇	1　(0.7)								
糸球体濾過率減少				1　(0.6)					
尿中ブドウ糖陽性							1　(1.0)		
グリコヘモグロビン増加							1　(1.0)		
ヘモグロビン増加				1　(0.6)					
高比重リポ蛋白減少							1　(1.0)		
打聴診音減弱	1　(0.7)								
脂質増加							1　(1.0)		
低比重リポ蛋白増加	1　(0.7)						1　(1.0)		
血小板クリット増加							1　(1.0)		
ブドウ球菌検査陽性	1　(0.7)								
サイロキシン増加	1　(0.7)								
トリヨードチロニン増加							1　(1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
超低比重リポ蛋白増加							1 (1.0)		
ビタミンD減少							1 (1.0)		
代謝および栄養障害	77 (55.0)	22 (15.7)		103 (64.0)	28 (17.4)		59 (61.5)	22 (22.9)	
食欲減退	44 (31.4)	3 (2.1)		52 (32.3)	1 (0.6)		25 (26.0)	2 (2.1)	
高血糖	16 (11.4)	8 (5.7)		34 (21.1)	12 (7.5)		12 (12.5)	5 (5.2)	
高カルシウム血症	4 (2.9)	1 (0.7)		7 (4.3)	1 (0.6)		1 (1.0)		
高カリウム血症	3 (2.1)	1 (0.7)		9 (5.6)	1 (0.6)		3 (3.1)	1 (1.0)	
低ナトリウム血症	3 (2.1)	3 (2.1)		10 (6.2)	4 (2.5)		5 (5.2)	5 (5.2)	
高トリグリセリド血症	20 (14.3)	8 (5.7)		32 (19.9)	9 (5.6)		23 (24.0)	7 (7.3)	
低アルブミン血症				6 (3.7)			5 (5.2)	1 (1.0)	
脱水	4 (2.9)	1 (0.7)		3 (1.9)	2 (1.2)		2 (2.1)		
高尿酸血症	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.0)		
低カリウム血症	2 (1.4)	1 (0.7)		5 (3.1)			2 (2.1)		
低カルシウム血症	1 (0.7)			3 (1.9)			2 (2.1)	1 (1.0)	
痛風	1 (0.7)			1 (0.6)					
高ナトリウム血症				2 (1.2)					
低リン酸血症				4 (2.5)	1 (0.6)		2 (2.1)	1 (1.0)	
低血糖症									
低マグネシウム血症	2 (1.4)			4 (2.5)			2 (2.1)		
脂質異常症	1 (0.7)						1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
耐糖能障害							1 (1.0)		
高コレステロール血症	18 (12.9)			8 (5.0)			11 (11.5)		
糖尿病	4 (2.9)	1 (0.7)		1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.0)	
糖尿病性ケトアシドーシス									
体液貯留									
高アルブミン血症									
高脂血症	1 (0.7)			1 (0.6)					
高リン酸塩血症									
過小食									
食欲亢進									
代謝性アシドーシス									
肥満									
１型糖尿病									
食欲障害	1 (0.7)								
悪液質	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (1.0)	1 (1.0)	
コントロール不良の糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)					1 (1.0)	1 (1.0)	
電解質失調							1 (1.0)	1 (1.0)	
ヘモクロマトーシス				1 (0.6)					
鉄欠乏	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.0)		
多飲症							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
2型糖尿病	1 (0.7)			1 (0.6)					
感染症および寄生虫症	63 (45.0)	9 (6.4)	1 (0.7)	77 (47.8)	23 (14.3)		47 (49.0)	8 (8.3)	
鼻咽頭炎	8 (5.7)			1 (0.6)			9 (9.4)		
上気道感染	2 (1.4)			14 (8.7)			6 (6.3)		
尿路感染	7 (5.0)			11 (6.8)	4 (2.5)		3 (3.1)	1 (1.0)	
肺炎	8 (5.7)	5 (3.6)	1 (0.7)	14 (8.7)	8 (5.0)		6 (6.3)	2 (2.1)	
鼻炎	2 (1.4)			1 (0.6)					
気管支炎	4 (2.9)			2 (1.2)			2 (2.1)		
インフルエンザ	6 (4.3)			3 (1.9)			1 (1.0)		
結膜炎	1 (0.7)						2 (2.1)		
帯状疱疹	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)			2 (2.1)		
副鼻腔炎	5 (3.6)			8 (5.0)			5 (5.2)		
皮膚感染				1 (0.6)			3 (3.1)		
膀胱炎	1 (0.7)			2 (1.2)			2 (2.1)		
歯肉炎	1 (0.7)			1 (0.6)			2 (2.1)		
口腔カンジダ症				2 (1.2)			3 (3.1)		
敗血症	2 (1.4)	2 (1.4)		1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.0)	1 (1.0)	
歯感染	2 (1.4)			2 (1.2)	2 (1.2)				
肺感染	1 (0.7)			4 (2.5)	3 (1.9)				
咽頭炎	3 (2.1)			1 (0.6)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気道感染	2 (1.4)			2 (1.2)			2 (2.1)		
憩室炎				1 (0.6)					
毛包炎	6 (4.3)						2 (2.1)		
胃腸炎	1 (0.7)			1 (0.6)	1 (0.6)		1 (1.0)		
足部白癬	1 (0.7)								
カンジダ感染				2 (1.2)			1 (1.0)		
蜂巣炎	1 (0.7)			4 (2.5)			2 (2.1)	1 (1.0)	
耳感染	2 (1.4)								
眼瞼感染									
せつ									
ヘルペスウイルス感染									
感染性皮膚嚢腫									
下気道感染	3 (2.1)						1 (1.0)	1 (1.0)	
口腔ヘルペス	2 (1.4)	1 (0.7)		2 (1.2)			2 (2.1)		
爪囲炎	5 (3.6)			2 (1.2)			2 (2.1)		
歯周炎	1 (0.7)						1 (1.0)		
膿疱性皮疹				2 (1.2)					
脊髄感染									
ウイルス性上気道感染									
膿瘍									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
虫垂炎									
細菌感染									
体部白癬				1 (0.6)					
脳膿瘍									
細気管支炎									
気管支肺炎							1 (1.0)	1 (1.0)	
熱傷部感染									
慢性副鼻腔炎									
クロストリジウム・ディフィシレ感染									
丹毒	4 (2.9)								
熱性感染症									
ノミ寄生									
真菌感染	1 (0.7)								
皮膚真菌感染									
ウイルス性胃腸炎				1 (0.6)					
陰部ヘルペス									
肛径部膿瘍									
肛径部感染							1 (1.0)	1 (1.0)	
単純ヘルペス									
感染	3 (2.1)	2 (1.4)		1 (0.6)			1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪									
喉頭炎				2 (1.2)			1 (1.0)		
口腔真菌感染									
骨髄炎									
眼窩周囲蜂巣炎									
膿尿									
軟部組織感染									
ブドウ球菌性菌血症									
頭部白癬									
真菌性舌感染									
歯膿瘍	5 (3.6)			1 (0.6)					
尿路性敗血症									
膣感染									
ウイルス性下痢									
ウイルス感染				3 (1.9)					
口腔膿瘍	1 (0.7)								
急性副鼻腔炎				1 (0.6)					
肛門膿瘍				1 (0.6)	1 (0.6)				
アスペルギルス感染	1 (0.7)								
感染性胆嚢炎				1 (0.6)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性膀胱炎							1 (1.0)		
眼感染				1 (0.6)					
真菌性性器感染				1 (0.6)					
ヘリコバクター感染				1 (0.6)					
肝感染				1 (0.6)	1 (0.6)				
麦粒腫	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.0)		
咬傷感染	1 (0.7)								
限局性感染	3 (2.1)			1 (0.6)					
爪床感染	1 (0.7)								
爪感染	2 (1.4)								
鼻ヘルペス				1 (0.6)					
鼻前庭炎				1 (0.6)					
爪真菌症				1 (0.6)					
外耳炎				1 (0.6)					
中耳炎	1 (0.7)								
腹膜炎				1 (0.6)					
細菌性腹膜炎							1 (1.0)		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)								
細菌性肺炎							1 (1.0)		
マイコプラズマ性肺炎							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎盂腎炎	1 (0.7)								
脾感染				1 (0.6)	1 (0.6)				
膿性痰	1 (0.7)								
ブドウ球菌感染	1 (0.7)								
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)								
創傷感染	1 (0.7)								
神経系障害	51 (36.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	64 (39.8)	4 (2.5)		25 (26.0)		
頭痛	20 (14.3)			24 (14.9)	1 (0.6)		11 (11.5)		
浮動性めまい	5 (3.6)			23 (14.3)			3 (3.1)		
錯感覚	1 (0.7)			5 (3.1)	1 (0.6)		1 (1.0)		
味覚異常	22 (15.7)			22 (13.7)			9 (9.4)		
末梢性ニューロパチー				4 (2.5)					
感覚鈍麻	1 (0.7)			5 (3.1)			2 (2.1)		
脊髄圧迫	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)				
傾眠	2 (1.4)			2 (1.2)					
坐骨神経痛	1 (0.7)			3 (1.9)					
健忘	1 (0.7)								
神経痛	5 (3.6)			1 (0.6)					
末梢性感覚ニューロパチー				1 (0.6)			1 (1.0)		
灼熱感									

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
注意力障害									
ジスキネジア									
頭蓋内出血									
知覚過敏									
副鼻腔炎に伴う頭痛	1　(0.7)			1　(0.6)					
平衡障害				1　(0.6)					
脳出血									
脳虚血									
記憶障害				2　(1.2)					
会話障害									
失神									
振戦				5　(3.1)					
アカシジア									
運動失調	1　(0.7)								
手根管症候群				1　(0.6)					
中枢神経系出血									
脳血管発作	2　(1.4)		2　(1.4)	1　(0.6)	1　(0.6)				
認知障害	1　(0.7)			1　(0.6)					
協調運動異常									
硬膜動静脈瘻									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
異常感覚	2　(1.4)			2　(1.2)			1　(1.0)		
顔面神経障害									
頭部不快感									
筋緊張低下									
脳室内出血									
嗜眠									
意識消失	1　(0.7)								
前兆を伴う片頭痛									
単麻痺									
嗅覚錯誤									
多発ニューロパチー									
ヘルペス後神経痛									
失神寸前の状態									
精神運動亢進									
神経根炎									
下肢静止不能症候群				1　(0.6)					
逆行性健忘									
痙攣発作	1　(0.7)			1　(0.6)					
感覚障害									
血管原性脳浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
第６脳神経麻痺									
味覚消失	1　(0.7)			2　(1.2)					
意識変容状態							1　(1.0)		
失語症	1　(0.7)			1　(0.6)					
失声症				1　(0.6)					
脳浮腫	1　(0.7)	1　(0.7)							
中枢神経系病変							1　(1.0)		
大脳静脈血栓症							1　(1.0)		
意識レベルの低下				1　(0.6)					
よだれ				1　(0.6)					
顔面不全麻痺				1　(0.6)					
筋緊張亢進	1　(0.7)								
味覚減退				1　(0.6)					
片頭痛				1　(0.6)					
運動機能障害				1　(0.6)					
ミオクローヌス				1　(0.6)					
神経圧迫				1　(0.6)					
対麻痺							1　(1.0)		
腓骨神経麻痺				1　(0.6)					
感覚消失	1　(0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
視床出血							1 (1.0)		
第７脳神経麻痺	1 (0.7)								
声帯麻痺				1 (0.6)					
血液およびリンパ系障害	43 (30.7)	10 (7.1)		64 (39.8)	28 (17.4)		47 (49.0)	20 (20.8)	
貧血	37 (26.4)	9 (6.4)		57 (35.4)	26 (16.1)		45 (46.9)	17 (17.7)	
リンパ球減少症							1 (1.0)	1 (1.0)	
血小板減少症	5 (3.6)	1 (0.7)		4 (2.5)	1 (0.6)		2 (2.1)	2 (2.1)	
リンパ節症									
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)								
リンパ節痛	1 (0.7)								
小球性貧血									
好中球減少症	2 (1.4)			1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.0)	
好酸球増加症									
内出血発生の増加傾向									
白血球増加症				1 (0.6)	1 (0.6)				
白血球減少症	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.0)		
骨髄障害				1 (0.6)					
出血性素因				1 (0.6)					
正色素性正球性貧血				1 (0.6)					
赤血球増加症				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血管障害	21 (15.0)	2 (1.4)		18 (11.2)	6 (3.7)		18 (18.8)	6 (6.3)	
高血圧	11 (7.9)	2 (1.4)		8 (5.0)	6 (3.7)		9 (9.4)	4 (4.2)	
低血圧	2 (1.4)			3 (1.9)			1 (1.0)	1 (1.0)	
ほてり				1 (0.6)			1 (1.0)		
潮紅				1 (0.6)			1 (1.0)		
深部静脈血栓症				1 (0.6)			1 (1.0)		
血腫	1 (0.7)						1 (1.0)		
リンパ浮腫	3 (2.1)			2 (1.2)			1 (1.0)		
大静脈血栓症									
動脈硬化症									
動静脈瘻									
高血圧クリーゼ									
末梢性虚血									
静脈穿刺不良									
鎖骨下静脈血栓症									
表在性血栓性静脈炎									
大静脈塞栓症									
静脈血栓症									
動脈狭窄	1 (0.7)								
循環虚脱							1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
塞栓症				1 (0.6)			1 (1.0)		
充血	1 (0.7)								
高血圧緊急症							1 (1.0)		
起立性低血圧				1 (0.6)					
蒼白	1 (0.7)						1 (1.0)		
静脈炎				1 (0.6)			1 (1.0)		
血栓症	1 (0.7)								
精神障害	21 (15.0)			34 (21.1)	1 (0.6)		13 (13.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
不眠症	8 (5.7)			11 (6.8)			7 (7.3)		
不安	6 (4.3)			11 (6.8)			3 (3.1)		
うつ病	3 (2.1)			9 (5.6)					
錯乱状態	3 (2.1)			4 (2.5)					
激越				1 (0.6)					
譫妄				3 (1.9)			2 (2.1)	1 (1.0)	
易刺激性				1 (0.6)					
精神状態変化				2 (1.2)	1 (0.6)				
幻覚	1 (0.7)			1 (0.6)					
リビドー減退									
感情障害	2 (1.4)								
失見当識				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
落ち着きのなさ									
自殺既遂							1 (1.0)		1 (1.0)
睡眠異常									
多幸気分									
幻視									
精神障害									
気分変化	3 (2.1)						1 (1.0)		
気分動揺									
神経過敏									
人格変化									
感情不安定				1 (0.6)					
攻撃性							1 (1.0)		
歯ぎしり	1 (0.7)								
抑うつ気分							1 (1.0)		
心因性疼痛障害	1 (0.7)								
腎および尿路障害	15 (10.7)	3 (2.1)		39 (24.2)	7 (4.3)		19 (19.8)	7 (7.3)	1 (1.0)
頻尿	2 (1.4)			11 (6.8)					
急性腎不全	2 (1.4)	2 (1.4)		1 (0.6)	1 (0.6)		3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)
蛋白尿	1 (0.7)			5 (3.1)			7 (7.3)	3 (3.1)	
腎不全	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿閉				4 (2.5)			2 (2.1)	1 (1.0)	
排尿困難	1 (0.7)			5 (3.1)	1 (0.6)				
血尿	3 (2.1)			6 (3.7)	1 (0.6)		2 (2.1)		
夜間頻尿	1 (0.7)			5 (3.1)					
腎機能障害	1 (0.7)						2 (2.1)	1 (1.0)	
腎損傷	1 (0.7)								
尿失禁	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (1.0)		
慢性腎臓病							1 (1.0)	1 (1.0)	
失禁				1 (0.6)	1 (0.6)				
閉塞性尿路疾患									
尿細管間質性腎炎									
排尿躊躇				1 (0.6)					
尿流量減少									
膀胱痛									
膀胱痙縮									
着色尿									
尿意切迫				3 (1.9)					
腎結石症				3 (1.9)	2 (1.2)		1 (1.0)	1 (1.0)	
中毒性ネフロパシー									
多尿				1 (0.6)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎腫瘤									
腎臓痛	1 (0.7)								
有痛性排尿困難									
切迫性尿失禁									
尿路閉塞									
非感染性膀胱炎	1 (0.7)			2 (1.2)					
糖尿	1 (0.7)						1 (1.0)		
緊張性膀胱				1 (0.6)					
腎仙痛				1 (0.6)	1 (0.6)				
腎尿細管壊死				1 (0.6)	1 (0.6)				
尿路痛				1 (0.6)			1 (1.0)		
傷害、中毒および処置合併症	18 (12.9)	4 (2.9)		19 (11.8)	3 (1.9)		6 (6.3)		
注入に伴う反応									
転倒				2 (1.2)			2 (2.1)		
裂傷									
処置による疼痛	2 (1.4)			1 (0.6)					
挫傷	2 (1.4)			4 (2.5)					
歯牙破折	1 (0.7)	1 (0.7)							
鎖骨骨折									
上顎炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
上腕骨骨折									
関節損傷							1　(1.0)		
放射線皮膚損傷									
皮膚擦過傷									
創合併症									
術後貧血									
吻合部出血									
足関節部骨折									
節足動物咬傷	1　(0.7)			3　(1.9)					
造影剤反応	1　(0.7)								
薬剤誤投与									
耳擦過傷									
気管内挿管合併症									
擦過傷									
骨折									
胃腸吻合合併症									
切開部位痛				1　(0.6)					
関節脱臼									
靭帯捻挫	1　(0.7)								
眼窩周囲血腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
処置後合併症									
処置後出血									
処置による悪心									
肋骨骨折	2 (1.4)			1 (0.6)					
皮膚創傷									
脊椎圧迫骨折	1 (0.7)								
脊椎骨折	1 (0.7)	1 (0.7)							
サンバーン									
熱傷									
各種物質毒性							1 (1.0)		
創傷	3 (2.1)			2 (1.2)			1 (1.0)		
事故	1 (0.7)								
節足動物刺傷				1 (0.6)					
頚椎骨折				1 (0.6)	1 (0.6)				
大腿骨骨折	2 (1.4)	1 (0.7)							
仙骨骨折				1 (0.6)	1 (0.6)				
手骨折				1 (0.6)					
瘢痕ヘルニア				2 (1.2)	1 (0.6)				
四肢損傷				1 (0.6)					
下肢骨折	1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
過量投与							1 (1.0)		
放射線損傷							1 (1.0)		
交通事故	1 (0.7)								
外傷性潰瘍	1 (0.7)						1 (1.0)		
上肢骨折				1 (0.6)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (7.9)	3 (2.1)	4 (2.9)	11 (6.8)	4 (2.5)	6 (3.7)	18 (18.8)	6 (6.3)	10 (10.4)
悪性新生物進行	5 (3.6)	1 (0.7)	4 (2.9)	7 (4.3)	1 (0.6)	6 (3.7)	12 (12.5)	2 (2.1)	10 (10.4)
腫瘍疼痛	1 (0.7)			2 (1.2)	2 (1.2)		1 (1.0)	1 (1.0)	
中枢神経系転移									
癌疼痛	1 (0.7)						1 (1.0)		
遠隔転移を伴う腎細胞癌				1 (0.6)	1 (0.6)				
基底細胞癌							1 (1.0)		
転移部痛							1 (1.0)		
膵転移									
扁平上皮癌									
良性新生物									
頭蓋内腫瘍出血									
口唇扁平上皮癌									
脂肪腫									
肺腺癌									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪性黒色腫									
表皮内悪性黒色腫									
メラノサイト性母斑				1 (0.6)					
副腎転移									
骨転移	1 (0.7)	1 (0.7)							
肺転移	1 (0.7)								
新生物									
悪性新生物									
新生物腫脹									
脂漏性角化症									
十二指腸新生物	1 (0.7)	1 (0.7)							
癌性リンパ管症							1 (1.0)	1 (1.0)	
脊椎転移							1 (1.0)	1 (1.0)	
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.7)						1 (1.0)	1 (1.0)	
食道腺癌	1 (0.7)	1 (0.7)							
眼障害	14 (10.0)			19 (11.8)			7 (7.3)		
眼乾燥	1 (0.7)			5 (3.1)					
流涙増加	2 (1.4)			4 (2.5)					
霧視	1 (0.7)			2 (1.2)					
視力障害	3 (2.1)			4 (2.5)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
複視									
白内障				1 (0.6)					
眼の障害									
結膜出血							1 (1.0)		
眼痛									
眼そう痒症				1 (0.6)			1 (1.0)		
眼瞼浮腫	1 (0.7)						2 (2.1)		
眼窩周囲浮腫				2 (1.2)			2 (2.1)		
視力低下	2 (1.4)								
硝子体剥離									
眼瞼炎									
失明							1 (1.0)		
霰粒腫									
結膜充血									
角膜障害									
眼出血									
眼刺激	1 (0.7)								
眼球浮腫									
眼瞼下垂									
緑内障									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第III相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虹彩毛様体炎									
角膜炎									
涙器障害									
眼充血	1 (0.7)								
眼傍結合織炎									
羞明									
瞼裂斑									
翼状片									
硝子体浮遊物				1 (0.6)					
硝子体出血									
眼球乾燥症									
眼瞼紅斑	1 (0.7)								
眼脂							1 (1.0)		
眼部腫脹	2 (1.4)						1 (1.0)		
眼瞼刺激				1 (0.6)					
眼窩浮腫				1 (0.6)					
眼窩脂肪ヘルニア							1 (1.0)		
網膜血管障害							1 (1.0)		
心臓障害	10 (7.1)	3 (2.1)		17 (10.6)	10 (6.2)	1 (0.6)	4 (4.2)	2 (2.1)	
狭心症				1 (0.6)	1 (0.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
動悸	1 (0.7)			3 (1.9)			1 (1.0)		
心房細動	1 (0.7)			5 (3.1)	4 (2.5)		1 (1.0)	1 (1.0)	
心筋梗塞				1 (0.6)	1 (0.6)				
頻脈	3 (2.1)			1 (0.6)			1 (1.0)		
徐脈									
心不全	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)				
洞性徐脈									
急性冠動脈症候群									
心房粗動							1 (1.0)	1 (1.0)	
急性心筋梗塞									
房室ブロック									
心停止	1 (0.7)	1 (0.7)							
うっ血性心不全				3 (1.9)	2 (1.2)				
心粗動	1 (0.7)								
心臓内血栓									
左室機能不全				1 (0.6)	1 (0.6)				
頻脈性不整脈				1 (0.6)					
第一度房室ブロック	1 (0.7)								
慢性心不全							1 (1.0)	1 (1.0)	
心肺停止				1 (0.6)		1 (0.6)			

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
心嚢液貯留	2 (1.4)	1 (0.7)		1 (0.6)			1 (1.0)		
洞性頻脈				1 (0.6)					
上室性頻脈				1 (0.6)	1 (0.6)				
心室性期外収縮	1 (0.7)								
内分泌障害	2 (1.4)			4 (2.5)	1 (0.6)		3 (3.1)		
甲状腺機能低下症	2 (1.4)			1 (0.6)			3 (3.1)		
甲状腺機能亢進症				1 (0.6)					
副腎機能不全				1 (0.6)	1 (0.6)				
下垂体炎									
クッシング症候群									
性腺機能低下									
下垂体過形成									
甲状腺炎									
慢性甲状腺炎									
副甲状腺機能亢進症				1 (0.6)					
生殖系および乳房障害	3 (2.1)			7 (4.3)			3 (3.1)		
勃起不全	1 (0.7)			1 (0.6)					
骨盤痛				1 (0.6)					
良性前立腺肥大症									
乳頭痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
陰部そう痒症									
亀頭包皮炎									
乳房不快感									
乳房うっ滞									
乳房痛									
乳房圧痛									
性器不快感									
性器発疹									
女性化乳房							2 (2.1)		
月経過多									
乳頭障害									
性器浮腫									
卵巣嚢胞									
陰茎痛									
前立腺障害									
前立腺腫大									
陰嚢痛									
精巣浮腫									
腟出血				1 (0.6)					
不規則月経				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
陰茎浮腫	1　(0.7)								
会陰痛				1　(0.6)					
精巣腫脹	1　(0.7)								
膣分泌物				1　(0.6)					
外陰嚢胞				1　(0.6)					
外陰膣不快感				1　(0.6)					
外陰膣乾燥							1　(1.0)		
耳および迷路障害	9　(6.4)			5　(3.1)			2　(2.1)		
耳鳴	2　(1.4)								
回転性めまい	8　(5.7)						1　(1.0)		
耳そう痒症									
耳痛				5　(3.1)					
中耳の炎症									
乗物酔い									
鼓膜穿孔									
耳不快感				2　(1.2)					
聴力低下							1　(1.0)		
免疫系障害	2　(1.4)			1　(0.6)			2　(2.1)		
過敏症	2　(1.4)						2　(2.1)		
季節性アレルギー									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．
地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
アナフィラキシー反応									
食物アレルギー									
薬物過敏症				1 (0.6)					
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)		5 (3.1)	2 (1.2)		5 (5.2)	1 (1.0)	
胆嚢炎				2 (1.2)	1 (0.6)				
肝機能異常							1 (1.0)		
脂肪肝									
自己免疫性肝炎									
胆汁うっ滞									
肝臓痛									
肝細胞損傷									
高ビリルビン血症									
胆汁うっ滞性黄疸									
門脈圧亢進症									
胆管閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)							
胆石症				1 (0.6)					
薬物性肝障害							1 (1.0)	1 (1.0)	
胆嚢痛				2 (1.2)	1 (0.6)				
肝腫大							1 (1.0)		
黄疸	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-41　地域を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝障害							2 (2.1)		
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)								
包茎									
表皮母斑									
陰嚢水瘤	1 (0.7)								
不明				1 (0.6)					
不明				1 (0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

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.6.109 を改変］

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子としたEverolimus群における副作用のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	140	140	140	161	161	161	96	96	96
全体	129 (92.1)	51 (36.4)	1 (0.7)	144 (89.4)	55 (34.2)	0 (0.0)	76 (79.2)	39 (40.6)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	84 (60.0)	17 (12.1)		96 (59.6)	7 (4.3)		43 (44.8)	7 (7.3)	
疲労	45 (32.1)	3 (2.1)		73 (45.3)	4 (2.5)		16 (16.7)	4 (4.2)	
発熱	18 (12.9)	2 (1.4)		12 (7.5)			7 (7.3)		
末梢性浮腫	23 (16.4)	1 (0.7)		24 (14.9)	1 (0.6)		9 (9.4)		
無力症	22 (15.7)	4 (2.9)		6 (3.7)	2 (1.2)		5 (5.2)	1 (1.0)	
悪寒	6 (4.3)			5 (3.1)					
疼痛				3 (1.9)					
倦怠感	1 (0.7)			1 (0.6)			5 (5.2)		
粘膜の炎症	37 (26.4)	9 (6.4)		28 (17.4)	1 (0.6)		10 (10.4)	2 (2.1)	
胸痛				2 (1.2)					
非心臓性胸痛									
インフルエンザ様疾患	3 (2.1)			1 (0.6)					
末梢腫脹	2 (1.4)								
全身健康状態低下									
胸部不快感	2 (1.4)			2 (1.2)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
粘膜乾燥									
浮腫				4　(2.5)					
嚢胞				1　(0.6)					
顔面浮腫							2　(2.1)		
冷感	1　(0.7)			1　(0.6)					
歩行障害									
腋窩痛									
ヘルニア痛									
高熱									
注入部位血管外漏出									
局所腫脹									
カテーテル留置部位内出血									
カテーテル留置部位炎症									
カテーテル留置部位疼痛									
活動性低下									
熱感									
全身性浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
ヘルニア									
異常高熱									
治癒不良	1　(0.7)						1　(1.0)		
注入部位反応									
注射部位反応									
医療機器による疼痛									
多臓器不全									
小結節									
活動状態低下									
先行疾患の改善									
異物感									
温度変化不耐症									
口渇							1　(1.0)		
乾燥症	1　(0.7)								
適用部位内出血									
運動耐性低下									
顔面痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
低体温									
限局性浮腫									
腫瘤							1 (1.0)		
分泌物分泌									
胃腸障害	87 (62.1)	10 (7.1)		102 (63.4)	13 (8.1)		43 (44.8)	5 (5.2)	1 (1.0)
悪心	23 (16.4)	1 (0.7)		35 (21.7)	1 (0.6)		8 (8.3)	1 (1.0)	
下痢	40 (28.6)	3 (2.1)		33 (20.5)			11 (11.5)	2 (2.1)	
便秘	7 (5.0)			8 (5.0)			6 (6.3)		
嘔吐	13 (9.3)			18 (11.2)	1 (0.6)		5 (5.2)		
腹痛	6 (4.3)			3 (1.9)			2 (2.1)		
口内乾燥	8 (5.7)			5 (3.1)			1 (1.0)		
上腹部痛	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.0)		
口内炎	34 (24.3)	3 (2.1)		56 (34.8)	10 (6.2)		27 (28.1)	4 (4.2)	
消化不良	7 (5.0)			3 (1.9)					
腹部膨満									
歯痛	2 (1.4)								
胃食道逆流性疾患									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
大腸炎									
齲歯									
放屁	1　(0.7)			1　(0.6)					
下腹部痛									
嚥下障害	3　(2.1)			1　(0.6)					
腹部不快感				1　(0.6)					
アフタ性口内炎	2　(1.4)	1　(0.7)		1　(0.6)			1　(1.0)		
腹水									
痔核	1　(0.7)			1　(0.6)					
メレナ									
嚥下痛									
食道炎	1　(0.7)								
口腔障害									
直腸出血	1　(0.7)			1　(0.6)	1　(0.6)				
裂肛	1　(0.7)								
肛門直腸不快感									
胃障害									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
歯肉出血									
血便排泄				1　(0.6)					
大腸穿孔									
口腔内出血									
口腔粘膜紅斑									
膵炎									
頬粘膜のあれ									
口唇炎	1　(0.7)						2　(2.1)		
糖尿病性胃不全麻痺									
憩室									
腸炎									
便失禁									
変色便									
軟便									
食中毒									
胃腸障害									
消化器痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯肉痛									
歯肉退縮	1 (0.7)								
舌炎				1 (0.6)					
舌痛	1 (0.7)								
吐血									
痔出血							1 (1.0)		
イレウス									
口唇乾燥									
口唇浮腫									
口唇潰瘍				1 (0.6)					
下部消化管出血									
口腔内潰瘍形成	2 (1.4)			1 (0.6)			2 (2.1)		
食道閉塞症									
食道痙攣									
口腔知覚不全				1 (0.6)					
口腔内痛	2 (1.4)			13 (8.1)					
膵機能不全									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口の錯感覚									
耳下腺腫大									
肛門周囲痛	1 (0.7)								
流涎過多									
歯の知覚過敏				1 (0.6)					
小腸閉塞				1 (0.6)	1 (0.6)				
脂肪便									
歯の障害									
臍ヘルニア									
上部消化管出血									
食道静脈瘤									
腹部圧痛									
肛門出血									
肛門の炎症	1 (0.7)								
口唇のひび割れ									
十二指腸潰瘍									
おくび									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃炎	1 (0.7)						1 (1.0)		
胃腸の炎症									
歯肉障害							1 (1.0)		
歯肉腫脹									
歯肉潰瘍	1 (0.7)								
血栓性痔核	1 (0.7)	1 (0.7)							
裂孔ヘルニア									
鼠径ヘルニア									
腸管虚血							1 (1.0)		1 (1.0)
腸閉塞									
腹腔内出血									
大腸出血	1 (0.7)								
口唇水疱				2 (1.2)			1 (1.0)		
弛緩歯	1 (0.7)								
口腔瘻									
歯周病									
腹膜出血	1 (0.7)	1 (0.7)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気腹									
直腸裂				1 (0.6)					
舌腫脹							1 (1.0)		
舌浮腫									
舌潰瘍				2 (1.2)					
口唇垂炎							1 (1.0)		
筋骨格系および結合組織障害	17 (12.1)			18 (11.2)			4 (4.2)		
背部痛	2 (1.4)			1 (0.6)			1 (1.0)		
関節痛	6 (4.3)			8 (5.0)					
四肢痛	4 (2.9)			2 (1.2)			2 (2.1)		
筋骨格痛	1 (0.7)			1 (0.6)					
筋肉痛	2 (1.4)			3 (1.9)					
筋骨格系胸痛	2 (1.4)			1 (0.6)					
側腹部痛									
筋痙縮	2 (1.4)			1 (0.6)					
骨痛	2 (1.4)						1 (1.0)		
筋力低下									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頚部痛									
関節腫脹	2 (1.4)								
筋骨格硬直									
関節炎	1 (0.7)								
単径部痛									
病的骨折									
脊椎痛									
筋骨格不快感									
多発性関節炎									
腱炎									
関節硬直	1 (0.7)			1 (0.6)					
顎骨壊死				1 (0.6)					
顎痛									
頚部腫瘤									
関節周囲炎									
筋萎縮症									
骨障害									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
尾骨痛									
椎間板突出									
関節滲出液									
関節可動域低下									
脊柱後弯症									
四肢不快感									
筋炎									
変形性関節症									
骨溶解									
骨粗鬆症									
足底筋膜炎									
リウマチ性多発筋痛									
乾癬性関節症									
シェーグレン症候群									
変形性脊椎症									
滑液嚢腫									
狭窄性腱鞘炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
弾発指									
開口障害									
腋窩腫瘤									
滑液包炎									
肋軟骨炎									
痛風性関節炎									
筋緊張				1　(0.6)					
恥骨痛									
斜頸									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58　(41.4)	8　(5.7)		76　(47.2)	7　(4.3)		35　(36.5)	3　(3.1)	
咳嗽	29　(20.7)			36　(22.4)			12　(12.5)		
呼吸困難	22　(15.7)	1　(0.7)		23　(14.3)	1　(0.6)		6　(6.3)		
発声障害	2　(1.4)			1　(0.6)					
喀血	2　(1.4)						1　(1.0)		
鼻閉				2　(1.2)					
胸水	1　(0.7)	1　(0.7)		2　(1.2)			1　(1.0)		
湿性咳嗽	3　(2.1)			2　(1.2)			3　(3.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
労作性呼吸困難	2 (1.4)			12 (7.5)					
肺臓炎	20 (14.3)	6 (4.3)		26 (16.1)	5 (3.1)		12 (12.5)		
鼻漏	4 (2.9)			3 (1.9)					
口腔咽頭痛	3 (2.1)			7 (4.3)					
鼻出血	11 (7.9)			21 (13.0)			9 (9.4)		
喘鳴				2 (1.2)					
低酸素症									
上気道咳症候群				1 (0.6)					
無気肺				1 (0.6)					
肺塞栓症	1 (0.7)								
肺出血				1 (0.6)					
気管支狭窄									
慢性閉塞性肺疾患				1 (0.6)			1 (1.0)	1 (1.0)	
間質性肺疾患	4 (2.9)			1 (0.6)			7 (7.3)	2 (2.1)	
肺浸潤									
鼻乾燥	1 (0.7)						1 (1.0)		
胸膜痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
副鼻腔うっ血									
副鼻腔障害									
無呼吸発作									
喘息									
気管支閉塞									
気管支分泌物貯留									
咽喉乾燥									
しゃっくり									
喉頭出血									
喉頭痛									
肺障害	2　（1.4）	1　（0.7）							
夜間呼吸困難									
器質化肺炎									
起坐呼吸									
胸膜炎									
気胸									
肺高血圧症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
呼吸障害									
呼吸不全									
気道うっ血				1 (0.6)					
アレルギー性鼻炎									
睡眠時無呼吸症候群									
くしゃみ				1 (0.6)					
上気道性喘鳴									
頻呼吸									
急性肺水腫									
急性呼吸不全									
アレルギー性胞隔炎				1 (0.6)	1 (0.6)				
誤嚥									
横隔膜痛									
低換気									
喉頭の炎症									
肺硬化									
鼻粘膜障害	1 (0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
自然気胸									
肺うっ血				1 (0.6)					
肺梗塞									
肺水腫									
呼吸窮迫	1 (0.7)	1 (0.7)							
気道の炎症				1 (0.6)					
鼻痛				1 (0.6)					
気管障害	1 (0.7)								
上気道うっ血				1 (0.6)					
上気道の炎症									
皮膚および皮下組織障害	64 (45.7)	4 (2.9)		78 (48.4)			38 (39.6)	1 (1.0)	
そう痒症	13 (9.3)			15 (9.3)			11 (11.5)		
発疹	35 (25.0)	3 (2.1)		30 (18.6)			14 (14.6)		
皮膚乾燥	13 (9.3)			14 (8.7)			6 (6.3)		
紅斑	4 (2.9)	1 (0.7)		2 (1.2)					
斑状丘疹状皮疹	6 (4.3)			13 (8.1)					
寝汗	1 (0.7)			2 (1.2)			1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ざ瘡様皮膚炎	6 (4.3)			11 (6.8)			3 (3.1)		
多汗症	1 (0.7)								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (7.1)			7 (4.3)			5 (5.2)		
脱毛症				2 (1.2)			2 (2.1)		
斑状皮疹				3 (1.9)					
そう痒性皮疹	1 (0.7)			2 (1.2)					
皮膚病変									
全身性皮疹				3 (1.9)					
皮膚潰瘍	1 (0.7)			3 (1.9)					
蕁麻疹	2 (1.4)						1 (1.0)		
皮膚炎									
全身性そう痒症	1 (0.7)			3 (1.9)			1 (1.0)		
ざ瘡	1 (0.7)			2 (1.2)			2 (2.1)		
湿疹									
多形紅斑							1 (1.0)		
苔癬様角化症									
爪破損	3 (2.1)			7 (4.3)			5 (5.2)		

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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
小水疱性皮疹									
褥瘡性潰瘍									
水疱性皮膚炎									
接触性皮膚炎									
毛髪変色									
爪の障害	5　(3.6)			5　(3.1)			1　(1.0)		
丘疹									
乾癬									
紅斑性皮疹				1　(0.6)					
丘疹性皮疹				2　(1.2)					
皮膚色素過剰	1　(0.7)								
皮膚色素減少	1　(0.7)								
皮膚腫瘤				1　(0.6)					
皮膚反応									
冷汗									
乾癬様皮膚炎									
皮脂欠乏性湿疹									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
雀卵斑									
毛髪成長異常				1　(0.6)					
毛質異常									
男性型多毛症									
過角化				1　(0.6)					
嵌入爪									
扁平苔癬									
爪変色							1　(1.0)		
皮膚疼痛				1　(0.6)			1　(1.0)		
脂肪織炎									
光線過敏性反応							1　(1.0)		
痒疹									
老人性紫斑									
脂漏性皮膚炎									
皮膚変色							1　(1.0)		
皮膚剥脱				2　(1.2)					
皮膚亀裂	2　(1.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚硬結									
皮膚刺激	1 (0.7)			1 (0.6)					
皮膚浮腫									
皮膚局面									
顔面腫脹				2 (1.2)			1 (1.0)		
中毒性皮疹									
血管浮腫									
水疱				2 (1.2)					
アレルギー性皮膚炎									
薬疹							1 (1.0)	1 (1.0)	
斑状出血									
毛髪障害									
爪床の炎症							1 (1.0)		
爪ジストロフィー	1 (0.7)								
爪毒性	1 (0.7)								
爪甲離床症	1 (0.7)								
爪甲脱落症							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪軟化症							1 (1.0)		
点状出血	1 (0.7)								
色素沈着障害				1 (0.6)					
酒さ				1 (0.6)					
瘢痕痛	1 (0.7)								
皮膚障害	1 (0.7)						1 (1.0)		
皮膚臭異常									
皮膚腫脹				1 (0.6)					
皮膚毒性	1 (0.7)	1 (0.7)							
臨床検査	30 (21.4)	5 (3.6)		49 (30.4)	2 (1.2)		31 (32.3)	2 (2.1)	
血中クレアチニン増加	9 (6.4)			18 (11.2)			6 (6.3)		
体重減少	11 (7.9)	1 (0.7)		15 (9.3)			3 (3.1)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	1 (0.7)		8 (5.0)	1 (0.6)		6 (6.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4)			1 (0.6)			2 (2.1)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.1)	1 (0.7)		6 (3.7)			5 (5.2)		
体重増加									
リンパ球数減少				5 (3.1)			2 (2.1)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加				1 (0.6)					
血小板数減少	1 (0.7)	1 (0.7)		2 (1.2)			14 (14.6)	1 (1.0)	
血中コレステロール増加	4 (2.9)	1 (0.7)		12 (7.5)			8 (8.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (1.0)		
血中ビリルビン増加							1 (1.0)		
ヘモグロビン減少	1 (0.7)			3 (1.9)					
血中乳酸脱水素酵素増加							1 (1.0)		
血圧上昇									
血中尿素増加				1 (0.6)					
リパーゼ増加							1 (1.0)		
白血球数減少	3 (2.1)			5 (3.1)			4 (4.2)	1 (1.0)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長									
アミラーゼ増加									
血中カルシウム増加									
血中ブドウ糖増加	1 (0.7)			2 (1.2)					
血中トリグリセリド増加	3 (2.1)	2 (1.4)		8 (5.0)	1 (0.6)		1 (1.0)		
Ｃ－反応性蛋白増加							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
国際標準比増加									
好中球数減少	1 (0.7)			1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.0)	
血中カリウム増加									
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.7)			1 (0.6)					
血中尿酸増加									
尿中血陽性									
酸素飽和度低下									
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)								
白血球数増加									
血中アルブミン減少									
血中コレステロール減少									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							2 (2.1)		
血液培養陽性									
体温上昇									
呼吸音異常									
心雑音									
心電図T波振幅増加									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肝酵素上昇									
A型インフルエンザウイルス検査陽性									
肝機能検査異常									
好中球数増加									
血小板数増加									
総蛋白減少									
総蛋白増加									
ブドウ球菌検査									
遊離サイロキシン増加									
トリヨードチロニン減少									
トロポニン増加									
尿量減少									
尿量増加									
血中クロール減少									
血中フィブリノゲン増加							1 (1.0)		
血中マグネシウム減少	1 (0.7)								
血中カリウム減少									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸部X線異常							1 (1.0)		
コンピュータ断層撮影異常							1 (1.0)		
心電図ＳＴ部分上昇									
糸球体濾過率減少				1 (0.6)					
尿中ブドウ糖陽性									
グリコヘモグロビン増加									
ヘモグロビン増加				1 (0.6)					
高比重リポ蛋白減少							1 (1.0)		
打聴診音減弱									
脂質増加							1 (1.0)		
低比重リポ蛋白増加	1 (0.7)						1 (1.0)		
血小板クリット増加									
ブドウ球菌検査陽性									
サイロキシン増加	1 (0.7)								
トリヨードチロニン増加							1 (1.0)		
超低比重リポ蛋白増加							1 (1.0)		
ビタミンD減少									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
代謝および栄養障害	59	(42.1)	14	(10.0)			79	(49.1)	15	(9.3)			43	(44.8)	13	(13.5)		
食欲減退	35	(25.0)	2	(1.4)			35	(21.7)	1	(0.6)			12	(12.5)	1	(1.0)		
高血糖	11	(7.9)	6	(4.3)			23	(14.3)	6	(3.7)			12	(12.5)	3	(3.1)		
高カルシウム血症							2	(1.2)										
高カリウム血症	1	(0.7)					2	(1.2)	1	(0.6)			1	(1.0)				
低ナトリウム血症	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.6)										
高トリグリセリド血症	14	(10.0)	6	(4.3)			28	(17.4)	7	(4.3)			22	(22.9)	7	(7.3)		
低アルブミン血症							3	(1.9)					1	(1.0)				
脱水	2	(1.4)	1	(0.7)									1	(1.0)				
高尿酸血症																		
低カリウム血症	1	(0.7)					2	(1.2)										
低カルシウム血症																		
痛風	1	(0.7)																
高ナトリウム血症							2	(1.2)										
低リン酸血症							2	(1.2)					1	(1.0)	1	(1.0)		
低血糖症																		
低マグネシウム血症	1	(0.7)					2	(1.2)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脂質異常症	1 (0.7)						1 (1.0)		
耐糖能障害							1 (1.0)		
高コレステロール血症	12 (8.6)			7 (4.3)			10 (10.4)		
糖尿病	4 (2.9)	1 (0.7)							
糖尿病性ケトアシドーシス									
体液貯留									
高アルブミン血症									
高脂血症	1 (0.7)			1 (0.6)					
高リン酸塩血症									
過小食									
食欲亢進									
代謝性アシドーシス									
肥満									
１型糖尿病									
食欲障害	1 (0.7)								
悪液質									
コントロール不良の糖尿病							1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
電解質失調									
ヘモクロマトーシス									
鉄欠乏	1 (0.7)			1 (0.6)					
多飲症							1 (1.0)		
２型糖尿病	1 (0.7)			1 (0.6)					
感染症および寄生虫症	26 (18.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	25 (15.5)	5 (3.1)		18 (18.8)	2 (2.1)	
鼻咽頭炎							1 (1.0)		
上気道感染	2 (1.4)			5 (3.1)					
尿路感染				1 (0.6)	1 (0.6)				
肺炎	4 (2.9)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.5)	2 (1.2)		3 (3.1)	1 (1.0)	
鼻炎									
気管支炎				1 (0.6)					
インフルエンザ	1 (0.7)								
結膜炎							1 (1.0)		
帯状疱疹				1 (0.6)			1 (1.0)		
副鼻腔炎	2 (1.4)			3 (1.9)			1 (1.0)		
皮膚感染							1 (1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膀胱炎	1 (0.7)								
歯肉炎	1 (0.7)						2 (2.1)		
口腔カンジダ症				1 (0.6)			2 (2.1)		
敗血症							1 (1.0)	1 (1.0)	
歯感染									
肺感染				1 (0.6)	1 (0.6)				
咽頭炎									
気道感染							1 (1.0)		
憩室炎									
毛包炎	3 (2.1)						1 (1.0)		
胃腸炎									
足部白癬									
カンジダ感染							1 (1.0)		
蜂巣炎	1 (0.7)			3 (1.9)			2 (2.1)	1 (1.0)	
耳感染									
眼瞼感染									
せつ									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ヘルペスウイルス感染									
感染性皮膚嚢腫									
下気道感染	3 (2.1)								
口腔ヘルペス									
爪囲炎	4 (2.9)			2 (1.2)					
歯周炎							1 (1.0)		
膿疱性皮疹				2 (1.2)					
脊髄感染									
ウイルス性上気道感染									
膿瘍									
虫垂炎									
細菌感染									
体部白癬									
脳膿瘍									
細気管支炎									
気管支肺炎									
熱傷部感染									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
慢性副鼻腔炎									
クロストリジウム・ディフィシレ感染									
丹毒	2 (1.4)								
熱性感染症									
ノミ寄生									
真菌感染	1 (0.7)								
皮膚真菌感染									
ウイルス性胃腸炎									
陰部ヘルペス									
蜂窩部膿瘍									
蜂窩部感染									
単純ヘルペス									
感染									
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪									
喉頭炎				1 (0.6)			1 (1.0)		
口腔真菌感染									
骨髄炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼窩周囲蜂巣炎									
膿尿									
軟部組織感染									
ブドウ球菌性菌血症									
頭部白癬									
真菌性舌感染									
歯膿瘍	3　（2.1）								
尿路性敗血症									
腟感染									
ウイルス性下痢									
ウイルス感染									
口腔膿瘍	1　（0.7）								
急性副鼻腔炎									
肛門膿瘍									
アスペルギルス感染									
感染性胆嚢炎									
細菌性膀胱炎									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼感染									
真菌性性器感染									
ヘリコバクター感染									
肝感染				1　(0.6)	1　(0.6)				
麦粒腫							1　(1.0)		
咬傷感染									
限局性感染	2　(1.4)								
爪床感染									
爪感染									
鼻ヘルペス									
鼻前庭炎				1　(0.6)					
爪真菌症				1　(0.6)					
外耳炎									
中耳炎									
腹膜炎									
細菌性腹膜炎									
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1　(0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
細菌性肺炎							1 (1.0)		
マイコプラズマ性肺炎							1 (1.0)		
腎盂腎炎	1 (0.7)								
脾感染									
膿性痰									
ブドウ球菌感染									
外陰部腟カンジダ症									
創傷感染									
神経系障害	33 (23.6)			40 (24.8)	1 (0.6)		13 (13.5)		
頭痛	7 (5.0)			8 (5.0)	1 (0.6)		4 (4.2)		
浮動性めまい	3 (2.1)			6 (3.7)					
錯感覚	1 (0.7)			2 (1.2)					
味覚異常	21 (15.0)			22 (13.7)			8 (8.3)		
末梢性ニューロパチー				2 (1.2)					
感覚鈍麻				2 (1.2)					
脊髄圧迫									
傾眠									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
坐骨神経痛									
健忘	1　(0.7)								
神経痛	3　(2.1)								
末梢性感覚ニューロパチー									
灼熱感									
注意力障害									
ジスキネジア									
頭蓋内出血									
知覚過敏									
副鼻腔炎に伴う頭痛									
平衡障害									
脳出血									
脳虚血									
記憶障害				1　(0.6)					
会話障害									
失神									
振戦				1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
アカシジア									
運動失調									
手根管症候群									
中枢神経系出血									
脳血管発作									
認知障害	1　(0.7)								
協調運動異常									
硬膜動静脈瘻									
異常感覚	2　(1.4)			2　(1.2)			1　(1.0)		
顔面神経障害									
頭部不快感									
筋緊張低下									
脳室内出血									
嗜眠									
意識消失									
前兆を伴う片頭痛									
単麻痺									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
嗅覚錯誤									
多発ニューロパチー									
ヘルペス後神経痛									
失神寸前の状態									
精神運動亢進									
神経根炎									
下肢静止不能症候群									
逆行性健忘									
痙攣発作									
感覚障害									
血管原性脳浮腫									
第６脳神経麻痺									
味覚消失	1　（0.7）			2　（1.2）					
意識変容状態									
失語症				1　（0.6）					
失声症									
脳浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
中枢神経系病変									
大脳静脈血栓症									
意識レベルの低下									
よだれ									
顔面不全麻痺									
筋緊張亢進	1　(0.7)								
味覚減退				1　(0.6)					
片頭痛									
運動機能障害									
ミオクローヌス									
神経圧迫									
対麻痺									
腓骨神経麻痺									
感覚消失									
視床出血							1　(1.0)		
第７脳神経麻痺									
声帯麻痺									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血液およびリンパ系障害	27 (19.3)	8 (5.7)		51 (31.7)	17 (10.6)		30 (31.3)	10 (10.4)	
貧血	21 (15.0)	7 (5.0)		45 (28.0)	16 (9.9)		28 (29.2)	8 (8.3)	
リンパ球減少症							1 (1.0)	1 (1.0)	
血小板減少症	5 (3.6)	1 (0.7)		4 (2.5)	1 (0.6)				
リンパ節症									
鉄欠乏性貧血									
リンパ節痛									
小球性貧血									
好中球減少症	2 (1.4)			1 (0.6)			2 (2.1)	1 (1.0)	
好酸球増加症									
内出血発生の増加傾向									
白血球増加症									
白血球減少症	1 (0.7)			1 (0.6)			1 (1.0)		
骨髄障害									
出血性素因				1 (0.6)					
正色素性正球性貧血				1 (0.6)					
赤血球増加症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血管障害	3 (2.1)	1 (0.7)		4 (2.5)	3 (1.9)		4 (4.2)		
高血圧	3 (2.1)	1 (0.7)		3 (1.9)	3 (1.9)		3 (3.1)		
低血圧									
ほてり				1 (0.6)					
潮紅							1 (1.0)		
深部静脈血栓症									
血腫									
リンパ浮腫									
大静脈血栓症									
動脈硬化症									
動静脈瘻									
高血圧クリーゼ									
末梢性虚血									
静脈穿刺不良									
鎖骨下静脈血栓症									
表在性血栓性静脈炎									
大静脈塞栓症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
静脈血栓症									
動脈狭窄									
循環虚脱									
塞栓症									
充血									
高血圧緊急症									
起立性低血圧									
蒼白									
静脈炎									
血栓症									
精神障害	4　(2.9)			4　(2.5)			3　(3.1)		
不眠症	1　(0.7)			2　(1.2)			2　(2.1)		
不安	1　(0.7)								
うつ病	1　(0.7)			1　(0.6)					
錯乱状態									
激越									
譫妄									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
易刺激性				1　(0.6)					
精神状態変化									
幻覚									
リビドー減退									
感情障害									
失見当識									
落ち着きのなさ									
自殺既遂									
睡眠異常									
多幸気分									
幻視									
精神障害									
気分変化	1　(0.7)						1　(1.0)		
気分動揺									
神経過敏									
人格変化									
感情不安定									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
攻撃性									
歯ぎしり	1 (0.7)								
抑うつ気分									
心因性疼痛障害									
腎および尿路障害	3 (2.1)	1 (0.7)		7 (4.3)	1 (0.6)		12 (12.5)	4 (4.2)	
頻尿				1 (0.6)					
急性腎不全	1 (0.7)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (0.6)				
蛋白尿				3 (1.9)			5 (5.2)	2 (2.1)	
腎不全									
尿閉									
排尿困難	1 (0.7)			2 (1.2)					
血尿							2 (2.1)		
夜間頻尿									
腎機能障害	1 (0.7)						2 (2.1)	1 (1.0)	
腎損傷									
尿失禁							1 (1.0)		
慢性腎臓病							1 (1.0)	1 (1.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
失禁									
閉塞性尿路疾患									
尿細管間質性腎炎									
排尿躊躇									
尿流量減少									
膀胱痛									
膀胱痙縮									
着色尿									
尿意切迫									
腎結石症									
中毒性ネフロパシー									
多尿							1 (1.0)		
腎腫瘤									
腎臓痛									
有痛性排尿困難									
切迫性尿失禁									
尿路閉塞									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
非感染性膀胱炎				1　(0.6)					
糖尿							1　(1.0)		
緊張性膀胱									
腎仙痛									
腎尿細管壊死									
尿路痛									
傷害、中毒および処置合併症	4　(2.9)	1　(0.7)		1　(0.6)			1　(1.0)		
注入に伴う反応									
転倒									
裂傷									
処置による疼痛									
挫傷	1　(0.7)			1　(0.6)					
歯牙破折	1　(0.7)	1　(0.7)							
鎖骨骨折									
上顎炎									
上腕骨骨折									
関節損傷									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
放射線皮膚損傷									
皮膚擦過傷									
創合併症									
術後貧血									
吻合部出血									
足関節部骨折									
節足動物咬傷	1　（0.7）								
造影剤反応									
薬剤誤投与									
耳擦過傷									
気管内挿管合併症									
擦過傷									
骨折									
胃腸吻合合併症									
切開部位痛									
関節脱臼									
靭帯捻挫									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
眼窩周囲血腫									
処置後合併症									
処置後出血									
処置による悪心									
肋骨骨折									
皮膚創傷									
脊椎圧迫骨折									
脊椎骨折									
サンバーン									
熱傷									
各種物質毒性									
創傷	1 (0.7)						1 (1.0)		
事故									
節足動物刺傷									
頚椎骨折									
大腿骨骨折									
仙骨骨折									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
手骨折									
瘢痕ヘルニア									
四肢損傷									
下肢骨折									
過量投与									
放射線損傷									
交通事故									
外傷性潰瘍	1　（0.7）								
上肢骨折									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
悪性新生物進行									
腫瘍疼痛									
中枢神経系転移									
癌疼痛									
遠隔転移を伴う腎細胞癌									
基底細胞癌									
転移部痛									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
膵転移									
扁平上皮癌									
良性新生物									
頭蓋内腫瘍出血									
口唇扁平上皮癌									
脂肪腫									
肺腺癌									
悪性黒色腫									
表皮内悪性黒色腫									
メラノサイト性母斑									
副腎転移									
骨転移									
肺転移									
新生物									
悪性新生物									
新生物腫脹									
脂漏性角化症									

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42 地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
十二指腸新生物									
癌性リンパ管症									
脊椎転移									
遠隔転移を伴う新生物									
食道腺癌									
眼障害	10 (7.1)			10 (6.2)			4 (4.2)		
眼乾燥	1 (0.7)			4 (2.5)					
流涙増加	2 (1.4)			4 (2.5)					
霧視									
視力障害	2 (1.4)			2 (1.2)					
複視									
白内障									
眼の障害									
結膜出血									
眼痛									
眼そう痒症							1 (1.0)		
眼瞼浮腫	1 (0.7)						2 (2.1)		

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 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼窩周囲浮腫				2　(1.2)			2　(2.1)		
視力低下	1　(0.7)								
硝子体剥離									
眼瞼炎									
失明									
霰粒腫									
結膜充血									
角膜障害									
眼出血									
眼刺激	1　(0.7)								
眼球浮腫									
眼瞼下垂									
緑内障									
虹彩毛様体炎									
角膜炎									
涙器障害									
眼充血									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
眼傍結合織炎									
羞明									
瞼裂斑									
翼状片									
硝子体浮遊物									
硝子体出血									
眼球乾燥症									
眼瞼紅斑									
眼脂							1　(1.0)		
眼部腫脹	2　(1.4)								
眼瞼刺激									
眼窩浮腫									
眼窩脂肪ヘルニア							1　(1.0)		
網膜血管障害									
心臓障害	1　(0.7)			5　(3.1)	2　(1.2)		2　(2.1)	1　(1.0)	
狭心症				1　(0.6)	1　(0.6)				
動悸				1　(0.6)			1　(1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
心房細動									
心筋梗塞									
頻脈				1　(0.6)					
徐脈									
心不全									
洞性徐脈									
急性冠動脈症候群									
心房粗動									
急性心筋梗塞									
房室ブロック									
心停止									
うっ血性心不全				1　(0.6)	1　(0.6)				
心粗動	1　(0.7)								
心臓内血栓									
左室機能不全				1　(0.6)	1　(0.6)				
頻脈性不整脈									
第一度房室ブロック	1　(0.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
慢性心不全							1　(1.0)	1　(1.0)	
心肺停止									
心嚢液貯留									
洞性頻脈				1　(0.6)					
上室性頻脈									
心室性期外収縮									
内分泌障害	2　(1.4)			2　(1.2)					
甲状腺機能低下症	2　(1.4)								
甲状腺機能亢進症				1　(0.6)					
副腎機能不全									
下垂体炎									
クッシング症候群									
性腺機能低下									
下垂体過形成									
甲状腺炎									
慢性甲状腺炎									
副甲状腺機能亢進症				1　(0.6)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
生殖系および乳房障害				2　(1.2)					
勃起不全				1　(0.6)					
骨盤痛				1　(0.6)					
良性前立腺肥大症									
乳頭痛									
陰部そう痒症									
亀頭包皮炎									
乳房不快感									
乳房うっ滞									
乳房痛									
乳房圧痛									
性器不快感									
性器発疹									
女性化乳房									
月経過多									
乳頭障害									
性器浮腫									

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 56）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
卵巣嚢胞									
陰茎痛									
前立腺障害									
前立腺腫大									
陰嚢痛									
精巣浮腫									
膣出血									
不規則月経									
陰茎浮腫									
会陰痛									
精巣腫脹									
膣分泌物									
外陰嚢胞									
外陰膣不快感									
外陰膣乾燥									
耳および迷路障害	3　(2.1)			1　(0.6)					
耳鳴									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 57）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
回転性めまい	3　(2.1)								
耳そう痒症									
耳痛				1　(0.6)					
中耳の炎症									
乗物酔い									
鼓膜穿孔									
耳不快感				1　(0.6)					
聴力低下									
免疫系障害							1　(1.0)		
過敏症							1　(1.0)		
季節性アレルギー									
アナフィラキシー反応									
食物アレルギー									
薬物過敏症									
肝胆道系障害							3　(3.1)		
胆嚢炎									
肝機能異常							1　(1.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 58）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
脂肪肝									
自己免疫性肝炎									
胆汁うっ滞									
肝臓痛									
肝細胞損傷									
高ビリルビン血症									
胆汁うっ滞性黄疸									
門脈圧亢進症									
胆管閉塞									
胆石症									
薬物性肝障害									
胆嚢痛									
肝腫大									
黄疸									
肝障害							2　（2.1）		
先天性、家族性および遺伝性障害									
包茎									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

表 2.7.4.7-42　地域を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 59）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS								
地域	欧州			米国/カナダ			その他地域		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
表皮母斑									
陰嚢水瘤									
不明									
不明									

医師か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．

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

地域はCRFによるデータを用いた．

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.6.111 を改変］

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	350	350	350	42	42	42	1	1	1	13	13	13
全体	342 (97.7)	184 (52.6)	12 (3.4)	41 (97.6)	24 (57.1)	2 (4.8)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	13 (100.0)	7 (53.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	258 (73.7)	35 (10.0)	1 (0.3)	19 (45.2)			1 (100.0)			10 (76.9)	2 (15.4)	
疲労	182 (52.0)	18 (5.1)		8 (19.0)			1 (100.0)			4 (30.8)		
発熱	54 (15.4)	3 (0.9)		9 (21.4)			1 (100.0)			3 (23.1)		
末梢性浮腫	55 (15.7)	1 (0.3)		2 (4.8)						1 (7.7)	1 (7.7)	
無力症	35 (10.0)	5 (1.4)								1 (7.7)	1 (7.7)	
悪寒	27 (7.7)			1 (2.4)						1 (7.7)		
疼痛	22 (6.3)	7 (2.0)		1 (2.4)								
倦怠感	9 (2.6)			8 (19.0)								
粘膜の炎症	15 (4.3)											
胸痛	11 (3.1)									1 (7.7)		
非心臓性胸痛	10 (2.9)	1 (0.3)					1 (100.0)			1 (7.7)		
インフルエンザ様疾患	11 (3.1)	2 (0.6)										
末梢腫脹	9 (2.6)											
全身健康状態低下	6 (1.7)	5 (1.4)										
胸部不快感	4 (1.1)											
粘膜乾燥	4 (1.1)											
浮腫	4 (1.1)											
嚢胞	3 (0.9)											
顔面浮腫	3 (0.9)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
冷感	2 (0.6)			1 (2.4)								
歩行障害	3 (0.9)	1 (0.3)										
腋窩痛	2 (0.6)											
ヘルニア痛	2 (0.6)											
高熱	2 (0.6)											
注入部位血管外漏出	1 (0.3)			1 (2.4)								
局所腫脹	2 (0.6)											
カテーテル留置部位内出血	1 (0.3)											
カテーテル留置部位炎症	1 (0.3)											
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)											
活動性低下	1 (0.3)											
熱感	1 (0.3)											
全身性浮腫	1 (0.3)											
ヘルニア	1 (0.3)											
異常高熱	1 (0.3)											
治癒不良	1 (0.3)											
注入部位反応	1 (0.3)											
注射部位反応				1 (2.4)								
医療機器による疼痛	1 (0.3)											
多臓器不全	1 (0.3)		1 (0.3)									
小結節	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
活動状態低下	1 (0.3)											
先行疾患の改善	1 (0.3)											
異物感	1 (0.3)											
温度変化不耐症	1 (0.3)											
口渇	1 (0.3)											
乾燥症	1 (0.3)											
適用部位内出血												
運動耐性低下												
顔面痛												
低体温												
限局性浮腫												
腫瘤												
分泌物分泌												
胃腸障害	228 (65.1)	26 (7.4)		25 (59.5)	1 (2.4)		1 (100.0)			9 (69.2)		
悪心	102 (29.1)	2 (0.6)		9 (21.4)			1 (100.0)			3 (23.1)		
下痢	86 (24.6)	4 (1.1)		9 (21.4)	1 (2.4)					1 (7.7)		
便秘	83 (23.7)	2 (0.6)		4 (9.5)			1 (100.0)			4 (30.8)		
嘔吐	55 (15.7)	2 (0.6)		8 (19.0)						3 (23.1)		
腹痛	36 (10.3)	4 (1.1)										
口内乾燥	24 (6.9)									2 (15.4)		
上腹部痛	25 (7.1)	2 (0.6)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
口内炎	15 (4.3)			5 (11.9)								
消化不良	12 (3.4)			1 (2.4)						1 (7.7)		
腹部膨満	10 (2.9)			2 (4.8)						1 (7.7)		
歯痛	12 (3.4)											
胃食道逆流性疾患	10 (2.9)									1 (7.7)		
大腸炎	7 (2.0)	3 (0.9)		1 (2.4)								
齲歯	2 (0.6)			3 (7.1)								
放屁	5 (1.4)											
下腹部痛	3 (0.9)									1 (7.7)		
嚥下障害	4 (1.1)	1 (0.3)										
腹部不快感	3 (0.9)											
アフタ性口内炎	2 (0.6)									1 (7.7)		
腹水	3 (0.9)	1 (0.3)										
痔核	2 (0.6)			1 (2.4)								
メレナ	3 (0.9)	1 (0.3)										
嚥下痛	3 (0.9)											
食道炎	3 (0.9)											
口腔障害	3 (0.9)											
直腸出血	3 (0.9)											
裂肛	2 (0.6)											
肛門直腸不快感	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胃障害	2 (0.6)											
歯肉出血	2 (0.6)											
血便排泄	1 (0.3)			1 (2.4)								
大腸穿孔	2 (0.6)	2 (0.6)										
口腔内出血	2 (0.6)											
口腔粘膜紅斑	2 (0.6)											
膵炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
類粘膜のあれ	1 (0.3)											
口唇炎	1 (0.3)											
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)										
憩室	1 (0.3)											
腸炎				1 (2.4)								
便失禁	1 (0.3)											
変色便				1 (2.4)								
軟便				1 (2.4)								
食中毒	1 (0.3)											
胃腸障害	1 (0.3)											
消化器痛	1 (0.3)											
歯肉痛				1 (2.4)								
歯肉退縮	1 (0.3)											
舌炎	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
舌痛	1 (0.3)											
吐血	1 (0.3)											
痔出血	1 (0.3)											
イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)										
口唇乾燥	1 (0.3)											
口唇浮腫	1 (0.3)											
口唇潰瘍	1 (0.3)											
下部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)											
食道閉塞症	1 (0.3)	1 (0.3)										
食道痙攣	1 (0.3)											
口腔知覚不全				1 (2.4)								
口腔内痛	1 (0.3)											
膵機能不全	1 (0.3)											
口の錯感覚				1 (2.4)								
耳下腺腫大	1 (0.3)											
肛門周囲痛	1 (0.3)											
流涎過多	1 (0.3)											
歯の知覚過敏	1 (0.3)											
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)										
脂肪便	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯の障害	1 (0.3)											
臍ヘルニア	1 (0.3)											
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
食道静脈瘤	1 (0.3)											
腹部圧痛												
肛門出血												
肛門の炎症												
口唇のひび割れ												
十二指腸潰瘍												
おくび												
胃炎												
胃腸の炎症												
歯肉障害												
歯肉腫脹												
歯肉潰瘍												
血栓性痔核												
裂孔ヘルニア												
単径ヘルニア												
腸管虚血												
腸閉塞												
腹腔内出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
大腸出血												
口唇水疱												
弛緩歯												
口腔瘻												
歯周病												
腹膜出血												
気腹												
直腸裂												
舌腫脹												
舌浮腫												
舌潰瘍												
口蓋垂炎												
筋骨格系および結合組織障害	216 (61.7)	35 (10.0)		18 (42.9)	2 (4.8)		1 (100.0)	1 (100.0)		5 (38.5)		
背部痛	79 (22.6)	12 (3.4)		6 (14.3)	2 (4.8)					2 (15.4)		
関節痛	75 (21.4)	4 (1.1)		3 (7.1)						2 (15.4)		
四肢痛	48 (13.7)	5 (1.4)		1 (2.4)								
筋骨格痛	39 (11.1)	3 (0.9)		1 (2.4)			1 (100.0)	1 (100.0)				
筋肉痛	32 (9.1)			6 (14.3)						1 (7.7)		
筋骨格系胸痛	22 (6.3)			1 (2.4)						2 (15.4)		
側腹部痛	19 (5.4)			2 (4.8)								
筋痙縮	19 (5.4)			1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
骨痛	17 (4.9)	3 (0.9)		1 (2.4)								
筋力低下	18 (5.1)	6 (1.7)										
頚部痛	14 (4.0)											
関節腫脹	11 (3.1)											
筋骨格硬直	11 (3.1)	1 (0.3)										
関節炎	7 (2.0)			1 (2.4)								
単径部痛	7 (2.0)			1 (2.4)								
病的骨折	7 (2.0)	3 (0.9)										
脊椎痛	5 (1.4)											
筋骨格不快感	1 (0.3)			2 (4.8)						1 (7.7)		
多発性関節炎	4 (1.1)	1 (0.3)										
腱炎	4 (1.1)											
関節硬直	3 (0.9)											
顎骨壊死	3 (0.9)	1 (0.3)										
顎痛	3 (0.9)											
頚部腫瘤	1 (0.3)			1 (2.4)								
関節周囲炎				2 (4.8)								
筋萎縮症	1 (0.3)											
骨障害	1 (0.3)											
尾骨痛	1 (0.3)											
椎間板突出				1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
関節滲出液	1 (0.3)											
関節可動域低下	1 (0.3)											
脊柱後弯症	1 (0.3)	1 (0.3)										
四肢不快感				1 (2.4)								
筋炎	1 (0.3)											
変形性関節症				1 (2.4)								
骨溶解	1 (0.3)	1 (0.3)										
骨粗鬆症				1 (2.4)								
足底筋膜炎	1 (0.3)											
リウマチ性多発筋痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
乾癬性関節症	1 (0.3)											
シェーグレン症候群	1 (0.3)											
変形性脊椎症				1 (2.4)								
滑液嚢腫	1 (0.3)											
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)											
弾発指	1 (0.3)											
開口障害	1 (0.3)											
腋窩腫瘤												
滑液包炎												
肋軟骨炎												
痛風性関節炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋緊張												
恥骨痛												
斜頸												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	212 (60.6)	34 (9.7)		15 (35.7)			1 (100.0)			4 (30.8)		
咳嗽	118 (33.7)			6 (14.3)			1 (100.0)			4 (30.8)		
呼吸困難	87 (24.9)	11 (3.1)		4 (9.5)			1 (100.0)			2 (15.4)		
発声障害	22 (6.3)			3 (7.1)								
喀血	22 (6.3)	1 (0.3)					1 (100.0)					
鼻閉	23 (6.6)											
胸水	18 (5.1)	11 (3.1)		1 (2.4)			1 (100.0)					
湿性咳嗽	19 (5.4)			1 (2.4)								
労作性呼吸困難	19 (5.4)	1 (0.3)										
肺臓炎	18 (5.1)	6 (1.7)		1 (2.4)								
鼻漏	14 (4.0)											
口腔咽頭痛	12 (3.4)											
鼻出血	10 (2.9)											
喘鳴	8 (2.3)	1 (0.3)										
低酸素症	6 (1.7)	2 (0.6)		1 (2.4)								
上気道咳症候群	7 (2.0)											
無気肺	4 (1.1)			2 (4.8)								
肺塞栓症	6 (1.7)	5 (1.4)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺出血	2 (0.6)			1 (2.4)								
気管支狭窄	2 (0.6)											
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)											
間質性肺疾患				2 (4.8)								
肺浸潤	2 (0.6)											
鼻乾燥	2 (0.6)											
胸膜痛	2 (0.6)											
副鼻腔うっ血	2 (0.6)											
副鼻腔障害	2 (0.6)											
無呼吸発作	1 (0.3)											
喘息	1 (0.3)											
気管支閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)										
気管支分泌物貯留	1 (0.3)											
咽喉乾燥	1 (0.3)											
しゃっくり	1 (0.3)											
喉頭出血	1 (0.3)											
喉頭痛	1 (0.3)											
肺障害	1 (0.3)	1 (0.3)										
夜間呼吸困難	1 (0.3)											
器質化肺炎				1 (2.4)								
起坐呼吸	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
気胸	1 (0.3)											
肺高血圧症	1 (0.3)											
呼吸障害	1 (0.3)											
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
気道うっ血	1 (0.3)											
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)											
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)											
くしゃみ	1 (0.3)											
上気道性喘鳴	1 (0.3)											
頻呼吸	1 (0.3)											
急性肺水腫												
急性呼吸不全												
アレルギー性胞隔炎												
誤嚥												
横隔膜痛												
低換気												
喉頭の炎症												
肺硬化												
鼻粘膜障害												
自然気胸												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
肺うっ血												
肺梗塞												
肺水腫												
呼吸窮迫												
気道の炎症												
鼻痛												
気管障害												
上気道うっ血												
上気道の炎症												
皮膚および皮下組織障害	170 (48.6)	8 (2.3)		21 (50.0)						3 (23.1)		
そう痒症	66 (18.9)			8 (19.0)						1 (7.7)		
発疹	51 (14.6)	3 (0.9)		11 (26.2)						2 (15.4)		
皮膚乾燥	38 (10.9)	1 (0.3)		2 (4.8)						1 (7.7)		
紅斑	19 (5.4)											
斑状丘疹状皮疹	18 (5.1)	2 (0.6)		1 (2.4)								
寝汗	12 (3.4)									1 (7.7)		
ざ瘡様皮膚炎	11 (3.1)			1 (2.4)								
多汗症	11 (3.1)											
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (1.7)			4 (9.5)								
脱毛症	9 (2.6)											
斑状皮疹	6 (1.7)	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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
そう痒性皮疹	6 (1.7)											
皮膚病変	6 (1.7)	1 (0.3)										
全身性皮疹	5 (1.4)											
皮膚潰瘍	5 (1.4)											
蕁麻疹	4 (1.1)			1 (2.4)								
皮膚炎	4 (1.1)											
全身性そう痒症	4 (1.1)											
ざ瘡	3 (0.9)											
湿疹	3 (0.9)											
多形紅斑	2 (0.6)			1 (2.4)								
苔癬様角化症	3 (0.9)											
爪破損	2 (0.6)			1 (2.4)								
小水疱性皮疹	3 (0.9)											
褥瘡性潰瘍	2 (0.6)											
水疱性皮膚炎				2 (4.8)								
接触性皮膚炎	2 (0.6)											
毛髪変色	2 (0.6)											
爪の障害	2 (0.6)											
丘疹	2 (0.6)											
乾癬	2 (0.6)											
紅斑性皮疹	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
丘疹性皮疹	2 (0.6)											
皮膚色素過剰	2 (0.6)											
皮膚色素減少	2 (0.6)											
皮膚腫瘤	2 (0.6)											
皮膚反応	2 (0.6)											
冷汗	1 (0.3)											
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)											
皮脂欠乏性湿疹				1 (2.4)								
雀卵斑	1 (0.3)											
毛髪成長異常	1 (0.3)											
毛質異常	1 (0.3)											
男性型多毛症	1 (0.3)											
過角化	1 (0.3)											
嵌入爪	1 (0.3)											
扁平苔癬	1 (0.3)											
爪変色	1 (0.3)											
皮膚疼痛	1 (0.3)											
脂肪織炎	1 (0.3)											
光線過敏性反応	1 (0.3)											
痒疹	1 (0.3)											
老人性紫斑	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脂漏性皮膚炎				1 (2.4)								
皮膚変色	1 (0.3)											
皮膚剥脱				1 (2.4)								
皮膚亀裂	1 (0.3)											
皮膚硬結				1 (2.4)								
皮膚刺激	1 (0.3)											
皮膚浮腫	1 (0.3)											
皮膚局面	1 (0.3)											
顔面腫脹	1 (0.3)											
中毒性皮疹				1 (2.4)								
血管浮腫												
水疱												
アレルギー性皮膚炎												
薬疹												
斑状出血												
毛髪障害												
爪床の炎症												
爪ジストロフィー												
爪毒性												
爪甲離床症												
爪甲脱落症												

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
爪軟化症												
点状出血												
色素沈着障害												
酒さ												
瘢痕痛												
皮膚障害												
皮膚臭異常												
皮膚腫脹												
皮膚寒性												
臨床検査	148 (42.3)	35 (10.0)		28 (66.7)	14 (33.3)					6 (46.2)		
血中クレアチニン増加	47 (13.4)	3 (0.9)		7 (16.7)	1 (2.4)					2 (15.4)		
体重減少	39 (11.1)	2 (0.6)		5 (11.9)						1 (7.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (8.0)	10 (2.9)		3 (7.1)	1 (2.4)							
血中アルカリホスファターゼ増加	22 (6.3)			5 (11.9)	1 (2.4)							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (6.3)	10 (2.9)		4 (9.5)	2 (4.8)							
体重増加	15 (4.3)	2 (0.6)		2 (4.8)	1 (2.4)							
リンパ球数減少	8 (2.3)	2 (0.6)		7 (16.7)	3 (7.1)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	10 (2.9)									1 (7.7)		
血小板数減少	3 (0.9)			5 (11.9)	1 (2.4)							
血中コレステロール増加	7 (2.0)	1 (0.3)										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.4)	2 (0.6)		2 (4.8)	1 (2.4)							

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
血中ビリルビン増加	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (2.4)						1 (7.7)		
ヘモグロビン減少	6 (1.7)	3 (0.9)										
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.9)			1 (2.4)								
血圧上昇	2 (0.6)	1 (0.3)		2 (4.8)								
血中尿素増加	4 (1.1)											
リパーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)		2 (4.8)	2 (4.8)							
白血球数減少	1 (0.3)			3 (7.1)								
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (0.9)											
アミラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (4.8)	2 (4.8)							
血中カルシウム増加	3 (0.9)	1 (0.3)										
血中ブドウ糖増加	3 (0.9)	2 (0.6)										
血中トリグリセリド増加	2 (0.6)			1 (2.4)								
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.9)	1 (0.3)										
国際標準比増加	3 (0.9)											
好中球数減少	1 (0.3)			2 (4.8)								
血中カリウム増加	2 (0.6)											
血中甲状腺刺激ホルモン減少				1 (2.4)						1 (7.7)		
血中尿酸増加	2 (0.6)											
尿中血陽性	1 (0.3)									1 (7.7)		
酸素飽和度低下	2 (0.6)											
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6)	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白血球数増加	1 (0.3)			1 (2.4)								
血中アルブミン減少	1 (0.3)											
血中コレステロール減少	1 (0.3)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (2.4)	1 (2.4)							
血液培養陽性	1 (0.3)	1 (0.3)										
体温上昇	1 (0.3)											
呼吸音異常	1 (0.3)											
心雑音	1 (0.3)											
心電図T波振幅増加	1 (0.3)											
肝酵素上昇				1 (2.4)								
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.3)											
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)										
好中球数増加	1 (0.3)											
血小板数増加	1 (0.3)											
総蛋白減少	1 (0.3)											
総蛋白増加	1 (0.3)											
ブドウ球菌検査	1 (0.3)											
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)											
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)											
トロポニン増加	1 (0.3)	1 (0.3)										
尿量減少	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿量増加	1 (0.3)											
血中クロール減少												
血中フィブリノゲン増加												
血中マグネシウム減少												
血中カリウム減少												
胸部Ｘ線異常												
コンピュータ断層撮影異常												
心電図ＳＴ部分上昇												
糸球体濾過率減少												
尿中ブドウ糖陽性												
グリコヘモグロビン増加												
ヘモグロビン増加												
高比重リポ蛋白減少												
打聴診音減弱												
脂質増加												
低比重リポ蛋白増加												
血小板クリット増加												
ブドウ球菌検査陽性												
サイロキシン増加												
トリヨードチロニン増加												
超低比重リポ蛋白増加												

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ビタミンD減少												
代謝および栄養障害	139 (39.7)	38 (10.9)		24 (57.1)	6 (14.3)		1 (100.0)			8 (61.5)	4 (30.8)	
食欲減退	79 (22.6)	3 (0.9)		8 (19.0)	2 (4.8)		1 (100.0)			5 (38.5)		
高血糖	27 (7.7)	12 (3.4)		6 (14.3)	1 (2.4)					1 (7.7)	1 (7.7)	
高カルシウム血症	25 (7.1)	10 (2.9)		2 (4.8)						2 (15.4)	2 (15.4)	
高カリウム血症	21 (6.0)	4 (1.1)		3 (7.1)								
低ナトリウム血症	21 (6.0)	9 (2.6)								1 (7.7)	1 (7.7)	
高トリグリセリド血症	16 (4.6)	1 (0.3)		5 (11.9)	2 (4.8)							
低アルブミン血症	14 (4.0)	2 (0.6)		3 (7.1)								
脱水	14 (4.0)	5 (1.4)		1 (2.4)								
高尿酸血症	5 (1.4)	1 (0.3)		6 (14.3)	1 (2.4)							
低カリウム血症	10 (2.9)	2 (0.6)										
低カルシウム血症	5 (1.4)			1 (2.4)								
痛風	4 (1.1)											
高ナトリウム血症	4 (1.1)	1 (0.3)										
低リン酸血症	2 (0.6)			2 (4.8)								
低血糖症	2 (0.6)			1 (2.4)	1 (2.4)							
低マグネシウム血症	3 (0.9)											
脂質異常症				2 (4.8)								
耐糖能障害	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (2.4)								
高コレステロール血症	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
糖尿病				1 (2.4)								
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)										
体液貯留	1 (0.3)											
高アルブミン血症	1 (0.3)											
高脂血症										1 (7.7)	1 (7.7)	
高リン酸塩血症	1 (0.3)											
過小食	1 (0.3)											
食欲亢進	1 (0.3)											
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)										
肥満				1 (2.4)								
１型糖尿病	1 (0.3)											
食欲障害												
悪液質												
コントロール不良の糖尿病												
電解質失調												
ヘモクロマトーシス												
鉄欠乏												
多飲症												
２型糖尿病												
感染症および寄生虫症	139 (39.7)	35 (10.0)	1 (0.3)	22 (52.4)	1 (2.4)					6 (46.2)	1 (7.7)	
鼻咽頭炎	25 (7.1)			12 (28.6)								

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 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
上気道感染	27 (7.7)			3 (7.1)								
尿路感染	17 (4.9)	4 (1.1)		3 (7.1)						1 (7.7)		
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (4.8)	1 (2.4)					2 (15.4)		
鼻炎	12 (3.4)											
気管支炎	10 (2.9)											
インフルエンザ	8 (2.3)	1 (0.3)								1 (7.7)		
結膜炎	7 (2.0)			1 (2.4)								
帯状疱疹	5 (1.4)	1 (0.3)		2 (4.8)								
副鼻腔炎	5 (1.4)			1 (2.4)								
皮膚感染	6 (1.7)	1 (0.3)										
膀胱炎	3 (0.9)	1 (0.3)		1 (2.4)						1 (7.7)		
歯肉炎	5 (1.4)											
口腔カンジダ症	5 (1.4)											
敗血症	5 (1.4)	5 (1.4)										
歯感染	5 (1.4)											
肺感染	3 (0.9)	3 (0.9)		1 (2.4)								
咽頭炎	4 (1.1)											
気道感染	3 (0.9)			1 (2.4)								
憩室炎	3 (0.9)											
毛包炎	2 (0.6)			1 (2.4)								
胃腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
足部白癬	1 (0.3)			2 (4.8)								
カンジダ感染	2 (0.6)											
蜂巣炎	2 (0.6)	2 (0.6)										
耳感染	2 (0.6)											
眼瞼感染	2 (0.6)											
せつ	2 (0.6)											
ヘルペスウイルス感染	2 (0.6)											
感染性皮膚嚢腫	2 (0.6)											
下気道感染	2 (0.6)											
口腔ヘルペス	2 (0.6)											
爪囲炎	1 (0.3)			1 (2.4)								
歯周炎				2 (4.8)								
膿疱性皮疹	2 (0.6)											
脊髄感染	1 (0.3)	1 (0.3)								1 (7.7)	1 (7.7)	
ウイルス性上気道感染	2 (0.6)											
膿瘍	1 (0.3)											
虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
細菌感染	1 (0.3)											
体部白癬	1 (0.3)											
脳膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
細気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
気管支肺炎				1 (2.4)								
熱傷部感染	1 (0.3)											
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)											
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)											
丹毒	1 (0.3)											
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)										
ノミ寄生	1 (0.3)											
真菌感染	1 (0.3)											
皮膚真菌感染	1 (0.3)											
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
陰部ヘルペス	1 (0.3)											
鼠径部膿瘍	1 (0.3)											
鼠径部感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
単純ヘルペス	1 (0.3)											
感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.3)	1 (0.3)										
喉頭炎	1 (0.3)											
口腔真菌感染										1 (7.7)		
骨髄炎				1 (2.4)								
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
膿尿	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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
軟部組織感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭部白癬	1 (0.3)											
真菌性舌感染	1 (0.3)											
歯膿瘍	1 (0.3)											
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
腟感染	1 (0.3)											
ウイルス性下痢										1 (7.7)		
ウイルス感染										1 (7.7)		
口腔膿瘍												
急性副鼻腔炎												
肛門膿瘍												
アスペルギルス感染												
感染性胆嚢炎												
細菌性膀胱炎												
眼感染												
真菌性性器感染												
ヘリコバクター感染												
肝感染												
麦粒腫												
咬傷感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
限局性感染												
爪床感染												
爪感染												
鼻ヘルペス												
鼻前庭炎												
爪真菌症												
外耳炎												
中耳炎												
腹膜炎												
細菌性腹膜炎												
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎												
細菌性肺炎												
マイコプラズマ性肺炎												
腎盂腎炎												
脾感染												
膿性痰												
ブドウ球菌感染												
外陰部腟カンジダ症												
創傷感染												
神経系障害	130 (37.1)	20 (5.7)	1 (0.3)	13 (31.0)						4 (30.8)		
頭痛	53 (15.1)	1 (0.3)		3 (7.1)						1 (7.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
浮動性めまい	31 (8.9)			4 (9.5)								
錯感覚	18 (5.1)	1 (0.3)		1 (2.4)								
味覚異常	12 (3.4)			2 (4.8)								
末梢性ニューロパチー	11 (3.1)			1 (2.4)								
感覚鈍麻	8 (2.3)			3 (7.1)								
脊髄圧迫	9 (2.6)	9 (2.6)										
傾眠	7 (2.0)									1 (7.7)		
坐骨神経痛	4 (1.1)			1 (2.4)								
健忘	4 (1.1)											
神経痛	4 (1.1)	1 (0.3)										
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.1)	1 (0.3)										
灼熱感	3 (0.9)											
注意力障害	3 (0.9)	1 (0.3)										
ジスキネジア	3 (0.9)											
頭蓋内出血	1 (0.3)			2 (4.8)								
知覚過敏	1 (0.3)			1 (2.4)						1 (7.7)		
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (0.9)											
平衡障害	2 (0.6)											
脳出血	2 (0.6)		1 (0.3)									
脳虚血	2 (0.6)	1 (0.3)										
記憶障害	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
会話障害	2 (0.6)	1 (0.3)										
失神	2 (0.6)	2 (0.6)										
振戦	1 (0.3)									1 (7.7)		
アカシジア	1 (0.3)											
運動失調	1 (0.3)											
手根管症候群	1 (0.3)											
中枢神経系出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)										
認知障害	1 (0.3)											
協調運動異常	1 (0.3)	1 (0.3)										
硬膜動静脈瘻	1 (0.3)											
異常感覚	1 (0.3)											
顔面神経障害	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭部不快感	1 (0.3)											
筋緊張低下	1 (0.3)											
脳室内出血	1 (0.3)											
嗜眠				1 (2.4)								
意識消失				1 (2.4)								
前兆を伴う片頭痛	1 (0.3)											
単麻痺	1 (0.3)											
嗅覚錯誤				1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多発ニューロパチー	1 (0.3)											
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)											
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)										
精神運動亢進	1 (0.3)											
神経根炎	1 (0.3)											
下肢静止不能症候群	1 (0.3)											
逆行性健忘	1 (0.3)											
痙攣発作	1 (0.3)	1 (0.3)										
感覚障害	1 (0.3)											
血管原性脳浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
第６脳神経麻痺				1 (2.4)								
味覚消失												
意識変容状態												
失語症												
失声症												
脳浮腫												
中枢神経系病変												
大脳静脈血栓症												
意識レベルの低下												
よだれ												
顔面不全麻痺												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
筋緊張亢進												
味覚減退												
片頭痛												
運動機能障害												
ミオクローヌス												
神経圧迫												
対麻痺												
腓骨神経麻痺												
感覚消失												
視床出血												
第７脳神経麻痺												
声帯麻痺												
血液およびリンパ系障害	78 (22.3)	20 (5.7)		10 (23.8)	4 (9.5)		1 (100.0)			1 (7.7)		
貧血	68 (19.4)	20 (5.7)		9 (21.4)	4 (9.5)		1 (100.0)					
リンパ球減少症	4 (1.1)											
血小板減少症	4 (1.1)											
リンパ節症	2 (0.6)									1 (7.7)		
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)			1 (2.4)								
リンパ節痛	2 (0.6)											
小球性貧血	2 (0.6)											
好中球減少症	2 (0.6)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
好酸球増加症	1 (0.3)											
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)											
白血球増加症	1 (0.3)											
白血球減少症	1 (0.3)											
骨髄障害												
出血性素因												
正色素性正球性貧血												
赤血球増加症												
血管障害	66 (18.9)	11 (3.1)		9 (21.4)	1 (2.4)		1 (100.0)			3 (23.1)	1 (7.7)	
高血圧	28 (8.0)	7 (2.0)		5 (11.9)	1 (2.4)					2 (15.4)	1 (7.7)	
低血圧	18 (5.1)	1 (0.3)		2 (4.8)			1 (100.0)			1 (7.7)		
ほてり	7 (2.0)											
潮紅	5 (1.4)			1 (2.4)								
深部静脈血栓症	3 (0.9)	1 (0.3)										
血腫	3 (0.9)											
リンパ浮腫	2 (0.6)											
大静脈血栓症	2 (0.6)											
動脈硬化症	1 (0.3)											
動静脈瘻	1 (0.3)											
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)										
末梢性虚血	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．
有害事象の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象を対象に集計した．

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
静脈穿刺不良	1 (0.3)											
鎖骨下静脈血栓症				1 (2.4)								
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)											
大静脈塞栓症	1 (0.3)											
静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)										
動脈狭窄												
循環虚脱												
塞栓症												
充血												
高血圧緊急症												
起立性低血圧												
蒼白												
静脈炎												
血栓症												
精神障害	73 (20.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (9.5)						1 (7.7)		
不眠症	25 (7.1)			2 (4.8)						1 (7.7)		
不安	27 (7.7)											
うつ病	17 (4.9)											
錯乱状態	7 (2.0)											
激越	5 (1.4)	1 (0.3)		1 (2.4)								
譫妄	1 (0.3)			3 (7.1)								

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
易刺激性	4 (1.1)											
精神状態変化	4 (1.1)	1 (0.3)										
幻覚	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (2.4)								
リビドー減退	3 (0.9)											
感情障害	2 (0.6)											
失見当識	2 (0.6)											
落ち着きのなさ	2 (0.6)											
自殺既遂	1 (0.3)		1 (0.3)									
睡眠異常	1 (0.3)											
多幸気分	1 (0.3)											
幻視	1 (0.3)											
精神障害	1 (0.3)											
気分変化	1 (0.3)											
気分動揺	1 (0.3)											
神経過敏	1 (0.3)											
人格変化	1 (0.3)											
感情不安定												
攻撃性												
歯ぎしり												
抑うつ気分												
心因性疼痛障害												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
腎および尿路障害	65 (18.6)	15 (4.3)		7 (16.7)	1 (2.4)					3 (23.1)		
頻尿	15 (4.3)											
急性腎不全	10 (2.9)	7 (2.0)								1 (7.7)		
蛋白尿	4 (1.1)			2 (4.8)	1 (2.4)							
腎不全	6 (1.7)	3 (0.9)										
尿閉	5 (1.4)									1 (7.7)		
排尿困難	5 (1.4)											
血尿	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (2.4)								
夜間頻尿	3 (0.9)			2 (4.8)								
腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)		2 (4.8)								
腎損傷	3 (0.9)											
尿失禁	2 (0.6)			1 (2.4)								
慢性腎臓病	2 (0.6)											
失禁	2 (0.6)											
閉塞性尿路疾患	2 (0.6)											
尿細管間質性腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
排尿躊躇	2 (0.6)											
尿流量減少	2 (0.6)											
膀胱痛	1 (0.3)											
膀胱痙縮	1 (0.3)											
着色尿	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
尿意切迫	1 (0.3)											
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)										
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)											
多尿	1 (0.3)											
腎腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)										
腎臓痛	1 (0.3)											
有痛性排尿困難										1 (7.7)		
切迫性尿失禁	1 (0.3)											
尿路閉塞	1 (0.3)											
非感染性膀胱炎												
糖尿												
緊張性膀胱												
腎仙痛												
腎尿細管壊死												
尿路痛												
傷害、中毒および処置合併症	54 (15.4)	11 (3.1)		11 (26.2)								
注入に伴う反応	10 (2.9)			3 (7.1)								
転倒	3 (0.9)	1 (0.3)		3 (7.1)								
裂傷	6 (1.7)											
処置による疼痛	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (2.4)								
挫傷	3 (0.9)			1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
歯牙破折	3 (0.9)											
鎖骨骨折	2 (0.6)											
上顎炎	2 (0.6)											
上腕骨骨折	2 (0.6)	1 (0.3)										
関節損傷	2 (0.6)											
放射線皮膚損傷	2 (0.6)											
皮膚擦過傷	2 (0.6)											
創合併症	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (2.4)								
術後貧血	1 (0.3)											
吻合部出血				1 (2.4)								
足関節部骨折	1 (0.3)											
節足動物咬傷	1 (0.3)											
造影剤反応				1 (2.4)								
薬剤誤投与	1 (0.3)	1 (0.3)										
耳擦過傷	1 (0.3)											
気管内挿管合併症				1 (2.4)								
擦過傷				1 (2.4)								
骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
胃腸吻合合併症				1 (2.4)								
切開部位痛	1 (0.3)											
関節脱臼	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
靭帯捻挫	1 (0.3)											
眼窩周囲血腫	1 (0.3)											
処置後合併症	1 (0.3)	1 (0.3)										
処置後出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
処置による悪心	1 (0.3)											
肋骨骨折	1 (0.3)											
皮膚創傷	1 (0.3)											
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
脊椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
サンバーン	1 (0.3)											
熱傷	1 (0.3)											
各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)										
創傷	1 (0.3)											
事故												
節足動物刺傷												
頚椎骨折												
大腿骨骨折												
仙骨骨折												
手骨折												
瘢痕ヘルニア												
四肢損傷												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
下肢骨折												
過量投与												
放射線損傷												
交通事故												
外傷性潰瘍												
上肢骨折												
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）	54 (15.4)	29 (8.3)	7 (2.0)	8 (19.0)	6 (14.3)	1 (2.4)				1 (7.7)		
悪性新生物進行	20 (5.7)	11 (3.1)	7 (2.0)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)						
腫瘍疼痛	10 (2.9)	3 (0.9)		1 (2.4)								
中枢神経系転移	4 (1.1)	3 (0.9)		2 (4.8)	2 (4.8)							
癌疼痛				4 (9.5)	4 (9.5)							
遠隔転移を伴う腎細胞癌	4 (1.1)	4 (1.1)										
基底細胞癌	3 (0.9)											
転移部痛	3 (0.9)	1 (0.3)										
脾転移	2 (0.6)	2 (0.6)										
扁平上皮癌	2 (0.6)											
良性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)										
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
口唇扁平上皮癌	1 (0.3)											
脂肪腫	1 (0.3)											
肺腺癌				1 (2.4)								

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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
悪性黒色腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)											
メラノサイト性母斑	1 (0.3)											
副腎転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
骨転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
肺転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
新生物										1 (7.7)		
悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)										
新生物腫脹	1 (0.3)											
脂漏性角化症	1 (0.3)											
十二指腸新生物												
癌性リンパ管症												
脊椎転移												
遠隔転移を伴う新生物												
食道腺癌												
眼障害	50 (14.3)	1 (0.3)		7 (16.7)	1 (2.4)							
眼乾燥	9 (2.6)			1 (2.4)								
流涙増加	9 (2.6)											
霧視	8 (2.3)											
視力障害	6 (1.7)											
複視	3 (0.9)			1 (2.4)								

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
白内障	1 (0.3)			2 (4.8)	1 (2.4)							
眼の障害	3 (0.9)											
結膜出血	1 (0.3)			1 (2.4)								
眼痛	1 (0.3)			1 (2.4)								
眼そう痒症	1 (0.3)			1 (2.4)								
眼瞼浮腫	2 (0.6)											
眼窩周囲浮腫	2 (0.6)											
視力低下	2 (0.6)	1 (0.3)										
硝子体剥離	1 (0.3)			1 (2.4)								
眼瞼炎	1 (0.3)											
失明	1 (0.3)											
霰粒腫	1 (0.3)											
結膜充血				1 (2.4)								
角膜障害	1 (0.3)											
眼出血	1 (0.3)											
眼刺激	1 (0.3)											
眼球浮腫	1 (0.3)											
眼瞼下垂	1 (0.3)											
緑内障	1 (0.3)											
虹彩毛様体炎				1 (2.4)								
角膜炎				1 (2.4)								

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
涙器障害	1 (0.3)											
眼充血	1 (0.3)											
眼傍結合織炎	1 (0.3)											
羞明	1 (0.3)											
瞼裂斑				1 (2.4)								
翼状片				1 (2.4)								
硝子体浮遊物	1 (0.3)											
硝子体出血	1 (0.3)											
眼球乾燥症	1 (0.3)											
眼瞼紅斑												
眼脂												
眼部腫脹												
眼瞼刺激												
眼窩浮腫												
眼窩脂肪ヘルニア												
網膜血管障害												
心臓障害	31 (8.9)	12 (3.4)	1 (0.3)	5 (11.9)	2 (4.8)	1 (2.4)				6 (46.2)		
狭心症	4 (1.1)	2 (0.6)		2 (4.8)						1 (7.7)		
動悸	6 (1.7)									1 (7.7)		
心房細動	4 (1.1)	2 (0.6)		1 (2.4)						1 (7.7)		
心筋梗塞	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (2.4)	1 (2.4)							

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
頻脈	3 (0.9)	1 (0.3)								3 (23.1)		
徐脈	4 (1.1)			1 (2.4)								
心不全	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (2.4)		1 (2.4)				1 (7.7)		
洞性徐脈	2 (0.6)			1 (2.4)								
急性冠動脈症候群	2 (0.6)	2 (0.6)										
心房粗動	2 (0.6)											
急性心筋梗塞				1 (2.4)	1 (2.4)							
房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)										
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)										
うっ血性心不全	1 (0.3)											
心粗動	1 (0.3)											
心臓内血栓				1 (2.4)								
左室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
頻脈性不整脈				1 (2.4)								
第一度房室ブロック												
慢性心不全												
心肺停止												
心嚢液貯留												
洞性頻脈												
上室性頻脈												
心室性期外収縮												

医師か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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
内分泌障害	36 (10.3)	4 (1.1)		3 (7.1)						1 (7.7)		
甲状腺機能低下症	25 (7.1)	1 (0.3)		2 (4.8)						1 (7.7)		
甲状腺機能亢進症	7 (2.0)			1 (2.4)						1 (7.7)		
副腎機能不全	7 (2.0)	3 (0.9)										
下垂体炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
クッシング症候群	1 (0.3)											
性腺機能低下	1 (0.3)											
下垂体過形成	1 (0.3)											
甲状腺炎	1 (0.3)											
慢性甲状腺炎				1 (2.4)								
副甲状腺機能亢進症												
生殖系および乳房障害	21 (6.0)	2 (0.6)		3 (7.1)								
勃起不全	2 (0.6)			1 (2.4)								
骨盤痛	3 (0.9)	2 (0.6)										
良性前立腺肥大症	1 (0.3)			1 (2.4)								
乳頭痛	1 (0.3)			1 (2.4)								
陰部そう痒症	2 (0.6)											
亀頭包皮炎	1 (0.3)											
乳房不快感	1 (0.3)											
乳房うっ滞	1 (0.3)											
乳房痛	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．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
乳房圧痛	1 (0.3)											
性器不快感	1 (0.3)											
性器発疹	1 (0.3)											
女性化乳房	1 (0.3)											
月経過多	1 (0.3)											
乳頭障害	1 (0.3)											
性器浮腫	1 (0.3)											
卵巣嚢胞	1 (0.3)											
陰茎痛	1 (0.3)											
前立腺障害	1 (0.3)											
前立腺腫大	1 (0.3)											
陰嚢痛	1 (0.3)											
精巣浮腫	1 (0.3)											
腟出血	1 (0.3)											
不規則月経												
陰茎浮腫												
会陰痛												
精巣腫脹												
腟分泌物												
外陰嚢胞												
外陰腟不快感												

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 18.0Jを用いて読み替えた．

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
外陰腟乾燥												
耳および迷路障害	16 (4.6)			3 (7.1)								
耳鳴	6 (1.7)			2 (4.8)								
回転性めまい	4 (1.1)			1 (2.4)								
耳そう痒症	2 (0.6)											
耳痛	1 (0.3)											
中耳の炎症	1 (0.3)											
乗物酔い	1 (0.3)											
鼓膜穿孔	1 (0.3)											
耳不快感												
聴力低下												
免疫系障害	17 (4.9)	1 (0.3)		1 (2.4)						1 (7.7)		
過敏症	11 (3.1)			1 (2.4)								
季節性アレルギー	5 (1.4)									1 (7.7)		
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)										
食物アレルギー	1 (0.3)											
薬物過敏症												
肝胆道系障害	7 (2.0)	5 (1.4)		4 (9.5)								
胆嚢炎	1 (0.3)			1 (2.4)								
肝機能異常				2 (4.8)								
脂肪肝	1 (0.3)			1 (2.4)								

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

表 2.7.4.7-43　人種を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg											
人種	白人			アジア人			黒人又はアフリカ系アメリカ人			その他		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
胆汁うっ滞	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝臓痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)										
高ビリルビン血症	1 (0.3)											
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.3)	1 (0.3)										
門脈圧亢進症	1 (0.3)	1 (0.3)										
胆管閉塞												
胆石症												
薬物性肝障害												
胆嚢痛												
肝腫大												
黄疸												
肝障害												
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.9)											
包茎	2 (0.6)											
表皮母斑	1 (0.3)											
陰嚢水瘤												
不明												
不明												

医師か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．

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）Table S.6.52 を改変］