表 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	275 (78.6)	67 (19.1)	0 (0.0)	33 (78.6)	8 (19.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	10 (76.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	174 (49.7)	15 (4.3)		13 (31.0)			1 (100.0)			6 (46.2)		
疲労	124 (35.4)	10 (2.9)		7 (16.7)			1 (100.0)			2 (15.4)		
発熱	25 (7.1)			5 (11.9)			1 (100.0)			3 (23.1)		
末梢性浮腫	16 (4.6)			1 (2.4)								
無力症	18 (5.1)	1 (0.3)										
悪寒	19 (5.4)			1 (2.4)								
疼痛	5 (1.4)	2 (0.6)										
倦怠感	4 (1.1)			2 (4.8)								
粘膜の炎症	11 (3.1)											
胸痛	4 (1.1)											
非心臓性胸痛	2 (0.6)						1 (100.0)			1 (7.7)		
インフルエンザ様疾患	7 (2.0)	2 (0.6)										
末梢腫脹	3 (0.9)											
全身健康状態低下	2 (0.6)	2 (0.6)										
胸部不快感	3 (0.9)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)											
嚢胞												
顔面浮腫	2 (0.6)											
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 (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 (0.3)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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 （ 0.3）											
異物感												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	114 (32.6)	9 (2.6)		12 (28.6)	1 (2.4)		1 (100.0)			3 (23.1)		
悪心	50 (14.3)	1 (0.3)		5 (11.9)			1 (100.0)			1 (7.7)		
下痢	45 (12.9)	4 (1.1)		5 (11.9)	1 (2.4)							
便秘	23 (6.6)	1 (0.3)					1 (100.0)					
嘔吐	21 (6.0)			3 (7.1)								
腹痛	8 (2.3)											
口内乾燥	16 (4.6)											
上腹部痛	8 (2.3)											
口内炎	7 (2.0)			1 (2.4)								
消化不良	5 (1.4)											
腹部膨満	5 (1.4)			1 (2.4)								
歯痛	1 (0.3)											
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)									1 (7.7)		
大腸炎	6 (1.7)	3 (0.9)		1 (2.4)								
齲歯												
放屁	3 (0.9)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
腹部不快感												
アフタ性口内炎	1 (0.3)									1 (7.7)		
腹水												
痔核												
メレナ	1 (0.3)											
嚥下痛												
食道炎												
口腔障害	2 (0.6)											
直腸出血												
裂肛												
肛門直腸不快感												
胃障害												
歯肉出血	2 (0.6)											
血便排泄												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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)											
舌炎												
舌痛	1 (0.3)											
吐血												
痔出血												

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
下部消化管出血												
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)											
食道閉塞症												
食道痙攣												
口腔知覚不全				1 (2.4)								
口腔内痛												
膵機能不全	1 (0.3)											
口の錯感覚												
耳下腺腫大	1 (0.3)											
肛門周囲痛												
流涎過多												
歯の知覚過敏	1 (0.3)											
小腸閉塞												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	69 (19.7)	6 (1.7)		2 (4.8)			1 (100.0)	1 (100.0)		2 (15.4)		
背部痛	6 (1.7)	1 (0.3)								1 (7.7)		
関節痛	25 (7.1)	1 (0.3)		1 (2.4)						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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	8 (2.3)											
筋骨格痛	5 (1.4)						1 (100.0)	1 (100.0)				
筋肉痛	21 (6.0)			1 (2.4)						1 (7.7)		
筋骨格系胸痛												
側腹部痛	2 (0.6)											
筋痙縮	7 (2.0)											
骨痛	1 (0.3)											
筋力低下	4 (1.1)	1 (0.3)										
頚部痛	1 (0.3)											
関節腫脹	7 (2.0)											
筋骨格硬直	4 (1.1)	1 (0.3)										
関節炎	5 (1.4)											
単径部痛												
病的骨折												
脊椎痛												
筋骨格不快感												
多発性関節炎	3 (0.9)	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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
顎骨壊死												
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 (0.3)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
恥骨痛												
斜頸												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77 (22.0)	10 (2.9)		6 (14.3)			1 (100.0)			3 (23.1)		
咳嗽	32 (9.1)						1 (100.0)			3 (23.1)		
呼吸困難	27 (7.7)	3 (0.9)		2 (4.8)			1 (100.0)					

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	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	7 (2.0)											
喀血	2 (0.6)	1 (0.3)					1 (100.0)					
鼻閉	4 (1.1)											
胸水	1 (0.3)	1 (0.3)										
湿性咳嗽	5 (1.4)			1 (2.4)								
労作性呼吸困難	7 (2.0)	1 (0.3)										
肺臓炎	15 (4.3)	6 (1.7)		1 (2.4)								
鼻漏	3 (0.9)											
口腔咽頭痛	1 (0.3)											
鼻出血	3 (0.9)											
喘鳴	4 (1.1)											
低酸素症	3 (0.9)	1 (0.3)										
上気道咳症候群	1 (0.3)											
無気肺				1 (2.4)								
肺塞栓症												
肺出血				1 (2.4)								
気管支狭窄												
慢性閉塞性肺疾患												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
間質性肺疾患				2 (4.8)								
肺浸潤												
鼻乾燥	1 (0.3)											
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)										
夜間呼吸困難												
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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
胸膜炎												
気胸												
肺高血圧症												
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 （ 0.3）											
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	120 (34.3)	4 (1.1)		10 (23.8)						3 (23.1)		
そう痒症	52 (14.9)			4 (9.5)						1 (7.7)		
発疹	36 (10.3)	2 (0.6)		3 (7.1)						2 (15.4)		
皮膚乾燥	25 (7.1)									1 (7.7)		
紅斑	11 (3.1)											
斑状丘疹状皮疹	15 (4.3)	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	4 (1.1)											
ざ瘡様皮膚炎	11 (3.1)			1 (2.4)								
多汗症	5 (1.4)											
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.1)											
脱毛症	5 (1.4)											
斑状皮疹	3 (0.9)	1 (0.3)										
そう痒性皮疹	3 (0.9)											
皮膚病変	1 (0.3)											
全身性皮疹	4 (1.1)											
皮膚潰瘍												
蕁麻疹	2 (0.6)			1 (2.4)								
皮膚炎	3 (0.9)											
全身性そう痒症	3 (0.9)											
ざ瘡												
湿疹	2 (0.6)											
多形紅斑	1 (0.3)			1 (2.4)								
苔癬様角化症	3 (0.9)											
爪破損	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (2.4)								
接触性皮膚炎	1 (0.3)											
毛髪変色	2 (0.6)											
爪の障害	1 (0.3)											
丘疹	2 (0.6)											
乾癬												
紅斑性皮疹	1 (0.3)											
丘疹性皮疹												
皮膚色素過剰	2 (0.6)											
皮膚色素減少	2 (0.6)											
皮膚腫瘤												
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 (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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
毛質異常	1 (0.3)											
男性型多毛症	1 (0.3)											
過角化												
嵌入爪												
扁平苔癬	1 (0.3)											
爪変色												
皮膚疼痛	1 (0.3)											
脂肪織炎	1 (0.3)											
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												
皮膚硬結				1 (2.4)								
皮膚刺激	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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
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												
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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
瘢痕疝												
皮膚障害												
皮膚臭異常												
皮膚腫脹												
皮膚毒性												
臨床検査	82 (23.4)	13 (3.7)		15 (35.7)	5 (11.9)					3 (23.1)		
血中クレアチニン増加	26 (7.4)	1 (0.3)		1 (2.4)								
体重減少	15 (4.3)	1 (0.3)		3 (7.1)						1 (7.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.6)	5 (1.4)		3 (7.1)	1 (2.4)							
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (3.4)			5 (11.9)	1 (2.4)							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.7)	5 (1.4)		3 (7.1)	2 (4.8)							
体重増加	5 (1.4)			1 (2.4)								
リンパ球数減少	6 (1.7)	2 (0.6)		3 (7.1)	1 (2.4)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.7)									1 (7.7)		
血小板数減少	1 (0.3)			1 (2.4)	1 (2.4)							
血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	1 (0.3)		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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	3 (0.9)			1 (2.4)						1 (7.7)		
ヘモグロビン減少	4 (1.1)	1 (0.3)										
血中乳酸脱水素酵素増加												
血圧上昇	1 (0.3)			1 (2.4)								
血中尿素増加	1 (0.3)											
リパーゼ増加												
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												
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												
国際標準比増加												
好中球数減少				2 (4.8)								
血中カリウム増加												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)	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												
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 (2.4)								
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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												
代謝および栄養障害	60 (17.1)	9 (2.6)		9 (21.4)	1 (2.4)		1 (100.0)			2 (15.4)		
食欲減退	42 (12.0)	1 (0.3)		3 (7.1)	1 (2.4)		1 (100.0)			2 (15.4)		
高血糖	8 (2.3)	5 (1.4)		1 (2.4)								
高カルシウム血症	2 (0.6)											
高カリウム血症	2 (0.6)											
低ナトリウム血症	5 (1.4)	2 (0.6)										
高トリグリセリド血症	3 (0.9)			2 (4.8)								
低アルブミン血症	1 (0.3)											

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脱水	3 (0.9)	2 (0.6)										
高尿酸血症				2 (4.8)								
低カリウム血症	3 (0.9)											
低カルシウム血症	1 (0.3)											
痛風												
高ナトリウム血症	1 (0.3)											
低リン酸血症	1 (0.3)											
低血糖症												
低マグネシウム血症	1 (0.3)											
脂質異常症				2 (4.8)								
耐糖能障害				1 (2.4)								
高コレステロール血症	2 (0.6)											
糖尿病												
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)										
体液貯留												
高アルブミン血症												
高脂血症												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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												
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	24 (6.9)	3 (0.9)		3 (7.1)						1 (7.7)		
鼻咽頭炎	3 (0.9)											
上気道感染	2 (0.6)			1 (2.4)								
尿路感染												
肺炎	1 (0.3)			1 (2.4)						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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	3 (0.9)											
気管支炎	1 (0.3)											
インフルエンザ												
結膜炎	1 (0.3)											
帯状疱疹												
副鼻腔炎												
皮膚感染	1 (0.3)											
膀胱炎												
歯肉炎	3 (0.9)											
口腔カンジダ症	1 (0.3)											
敗血症												
歯感染												
肺感染												
咽頭炎												
気道感染												
憩室炎	1 (0.3)											
毛包炎	1 (0.3)											
胃腸炎				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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
蜂巣炎												
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												
口腔ヘルペス												
爪囲炎	1 (0.3)											
歯周炎				1 (2.4)								
膿疱性皮疹	1 (0.3)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (2.4)								
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												
熱性感染症	1 (0.3)	1 (0.3)										
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												
単径部膿瘍												
単径部感染	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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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												
尿路性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)										
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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	49 （14.0）			6 （14.3）								
頭痛	23 （ 6.6）			1 （ 2.4）								
浮動性めまい	9 （ 2.6）			2 （ 4.8）								
錯感覚	2 （ 0.6）											
味覚異常	10 （ 2.9）			1 （ 2.4）								
末梢性ニューロパチー	3 （ 0.9）											
感覚鈍麻	2 （ 0.6）											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
傾眠	2 (0.6)											
坐骨神経痛	1 (0.3)											
健忘	2 (0.6)											
神経痛												
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 (2.4)								
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)											
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．

表 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
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 (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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
失神寸前の状態												
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												
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												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	31 (8.9)	5 (1.4)		6 (14.3)	2 (4.8)		1 (100.0)			1 (7.7)		
貧血	25 (7.1)	5 (1.4)		6 (14.3)	2 (4.8)		1 (100.0)					
リンパ球減少症	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.9)									1 (7.7)		
リンパ節症	1 (0.3)											
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)											
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)											
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	14 (4.0)	3 (0.9)		2 (4.8)			1 (100.0)			1 (7.7)		
高血圧	4 (1.1)	3 (0.9)		2 (4.8)								
低血圧	5 (1.4)						1 (100.0)			1 (7.7)		
ほてり	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	4 (1.1)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	7 (2.0)			1 (2.4)								
不眠症	3 (0.9)			1 (2.4)								
不安	2 (0.6)											
うつ病	1 (0.3)											
錯乱状態	1 (0.3)											
激越												
譫妄												
易刺激性	1 (0.3)											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
幻視												
精神障害												
気分変化												
気分動揺	1 (0.3)											
神経過敏												
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												
腎および尿路障害	14 (4.0)	5 (1.4)										
頻尿	4 (1.1)											
急性腎不全	3 (0.9)	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
腎不全	1 (0.3)											
尿閉												
排尿困難												
血尿												
夜間頻尿												
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)										
腎損傷												
尿失禁												
慢性腎臓病												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
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												
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	11 (3.1)			3 (7.1)								
注入に伴う反応	10 (2.9)			3 (7.1)								
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
裂傷												
処置による疼痛												
挫傷	1 （ 0.3）											
歯牙破折												
鎖骨骨折												
上顆炎												
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												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
創傷												
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												
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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	19 （ 5.4）			2 （ 4.8）								
眼乾燥	5 （ 1.4）											
流涙増加	5 （ 1.4）											
霧視	3 （ 0.9）											
視力障害	3 （ 0.9）											
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (2.4)								
眼瞼浮腫	1 (0.3)											
眼窩周囲浮腫	1 (0.3)											
視力低下	1 (0.3)											
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												
眼球浮腫												
眼瞼下垂												
緑内障												
虹彩毛様体炎				1 (2.4)								
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	5 (1.4)	1 (0.3)										
狭心症												

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)											
心房細動												
心筋梗塞												
頻脈	2 (0.6)	1 (0.3)										
徐脈	1 (0.3)											
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．

表 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 51）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	30 (8.6)	3 (0.9)		3 (7.1)								
甲状腺機能低下症	22 (6.3)	1 (0.3)		2 (4.8)								
甲状腺機能亢進症	6 (1.7)			1 (2.4)								
副腎機能不全	6 (1.7)	2 (0.6)										
下垂体炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
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 (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	4 (1.1)			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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 52）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
骨盤痛												
良性前立腺肥大症												
乳頭痛	1 (0.3)			1 (2.4)								
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 53）

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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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	3 （ 0.9）			2 （ 4.8）								
耳鳴				1 （ 2.4）								
回転性めまい	1 （ 0.3）			1 （ 2.4）								
耳そう痒症	2 （ 0.6）											
耳痛												

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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 54）

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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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	8 (2.3)	1 (0.3)		1 (2.4)								
過敏症	7 (2.0)			1 (2.4)								
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	3 (0.9)	2 (0.6)		1 (2.4)								
胆嚢炎												
肝機能異常				1 (2.4)								
脂肪肝												
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
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 2.7.4.7-44　人種を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 55）

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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
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												
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.6.58 を改変］

表 2.7.4.7-45　人種を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	356	356	356	30	30	30	4	4	4	7	7	7
全体	345 (96.9)	196 (55.1)	27 (7.6)	30 (100.0)	20 (66.7)	0 (0.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	5 (71.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	265 (74.4)	54 (15.2)		21 (70.0)	1 (3.3)		4 (100.0)			7 (100.0)	2 (28.6)	
疲労	162 (45.5)	18 (5.1)		9 (30.0)	1 (3.3)		3 (75.0)			4 (57.1)		
発熱	69 (19.4)	3 (0.8)		11 (36.7)								
末梢性浮腫	86 (24.2)	4 (1.1)		10 (33.3)			3 (75.0)			3 (42.9)		
無力症	65 (18.3)	11 (3.1)										
悪寒	22 (6.2)			1 (3.3)								
疼痛	19 (5.3)	2 (0.6)										
倦怠感	4 (1.1)			4 (13.3)								
粘膜の炎症	76 (21.3)	12 (3.4)		2 (6.7)			1 (25.0)			3 (42.9)	2 (28.6)	
胸痛	9 (2.5)	1 (0.3)										
非心臓性胸痛	11 (3.1)	2 (0.6)										
インフルエンザ様疾患	10 (2.8)											
末梢腫脹	7 (2.0)	1 (0.3)										
全身健康状態低下	6 (1.7)	6 (1.7)										
胸部不快感	6 (1.7)			1 (3.3)								
粘膜乾燥												
浮腫	3 (0.8)						1 (25.0)			1 (14.3)		
嚢胞	3 (0.8)											
顔面浮腫	4 (1.1)			1 (3.3)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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)											
歩行障害												
腋窩痛	1 (0.3)											
ヘルニア痛	2 (0.6)											
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												
ヘルニア	1 (0.3)											
異常高熱												
治癒不良	2 (0.6)											
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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)	1 (0.3)										
先行疾患の改善												
異物感												
温度変化不耐症												
口渇	1 (0.3)											
乾燥症	1 (0.3)											
適用部位内出血	1 (0.3)											
運動耐性低下							1 (25.0)					
顔面痛	2 (0.6)						1 (25.0)					
低体温	1 (0.3)											
限局性浮腫				1 (3.3)								
腫瘤	2 (0.6)											
分泌物分泌	2 (0.6)											
胃腸障害	259 (72.8)	42 (11.8)	1 (0.3)	25 (83.3)	2 (6.7)		3 (75.0)			4 (57.1)		
悪心	102 (28.7)	5 (1.4)		9 (30.0)						3 (42.9)		
下痢	113 (31.7)	6 (1.7)		7 (23.3)			1 (25.0)			3 (42.9)		
便秘	66 (18.5)	2 (0.6)		6 (20.0)			1 (25.0)					
嘔吐	60 (16.9)	2 (0.6)		1 (3.3)						2 (28.6)		
腹痛	27 (7.6)	1 (0.3)		2 (6.7)			2 (50.0)			1 (14.3)		
口内乾燥	18 (5.1)											
上腹部痛	15 (4.2)	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	102 (28.7)	16 (4.5)		21 (70.0)	2 (6.7)		1 (25.0)			2 (28.6)		
消化不良	14 (3.9)			1 (3.3)								
腹部膨満	2 (0.6)											
歯痛	7 (2.0)											
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)											
大腸炎												
齲歯				1 (3.3)								
放屁	3 (0.8)											
下腹部痛	3 (0.8)											
嚥下障害	7 (2.0)											
腹部不快感	2 (0.6)									1 (14.3)		
アフタ性口内炎	4 (1.1)	1 (0.3)										
腹水	3 (0.8)	1 (0.3)		1 (3.3)								
痔核	7 (2.0)			1 (3.3)								
メレナ												
嚥下痛	2 (0.6)											
食道炎	2 (0.6)											
口腔障害	1 (0.3)											
直腸出血	3 (0.8)	1 (0.3)										
裂肛	2 (0.6)											
肛門直腸不快感												

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
歯肉出血												
血便排泄	1 (0.3)											
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	2 (0.6)			1 (3.3)								
糖尿病性胃不全麻痺												
憩室												
腸炎												
便失禁	1 (0.3)											
変色便	1 (0.3)											
軟便												
食中毒												
胃腸障害	2 (0.6)											
消化器痛												
歯肉痛	1 (0.3)											
歯肉退縮	1 (0.3)											
舌炎	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
痔出血	1 (0.3)			1 (3.3)								
イレウス												
口唇乾燥												
口唇浮腫	1 (0.3)											
口唇潰瘍	1 (0.3)											
下部消化管出血												
口腔内潰瘍形成	4 (1.1)			1 (3.3)								
食道閉塞症												
食道痙攣												
口腔知覚不全	1 (0.3)											
口腔内痛	17 (4.8)											
膵機能不全												
口の錯感覚												
耳下腺腫大												
肛門周囲痛	4 (1.1)											
流涎過多												
歯の知覚過敏	1 (0.3)											
小腸閉塞	5 (1.4)	5 (1.4)										
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．

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
臍ヘルニア												
上部消化管出血	2 (0.6)	2 (0.6)										
食道静脈瘤												
腹部圧痛	1 (0.3)											
肛門出血	1 (0.3)											
肛門の炎症	2 (0.6)			1 (3.3)								
口唇のひび割れ	1 (0.3)											
十二指腸潰瘍				1 (3.3)								
おくび	1 (0.3)											
胃炎	4 (1.1)	1 (0.3)		3 (10.0)								
胃腸の炎症	1 (0.3)											
歯肉障害	1 (0.3)											
歯肉腫脹	1 (0.3)											
歯肉潰瘍	1 (0.3)											
血栓性痔核	1 (0.3)	1 (0.3)										
裂孔ヘルニア	2 (0.6)											
単径ヘルニア	1 (0.3)											
腸管虚血	1 (0.3)		1 (0.3)									
腸閉塞	2 (0.6)	1 (0.3)										
腹腔内出血	1 (0.3)	1 (0.3)										

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

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
口唇水疱	3 (0.8)											
弛緩歯	1 (0.3)											
口腔瘻	1 (0.3)											
歯周病				1 (3.3)								
腹膜出血	1 (0.3)	1 (0.3)										
気腹	1 (0.3)	1 (0.3)										
直腸裂	1 (0.3)											
舌腫脹	2 (0.6)											
舌浮腫	1 (0.3)											
舌潰瘍	2 (0.6)											
口蓋垂炎				1 (3.3)								
筋骨格系および結合組織障害	170 (47.8)	20 (5.6)		9 (30.0)			4 (100.0)			3 (42.9)		
背部痛	55 (15.4)	11 (3.1)		6 (20.0)						1 (14.3)		
関節痛	53 (14.9)	2 (0.6)		1 (3.3)			1 (25.0)			2 (28.6)		
四肢痛	31 (8.7)			2 (6.7)			2 (50.0)					
筋骨格痛	20 (5.6)	1 (0.3)		1 (3.3)								
筋肉痛	13 (3.7)			1 (3.3)								
筋骨格系胸痛	17 (4.8)			1 (3.3)								
側腹部痛	14 (3.9)						1 (25.0)					
筋痙縮	12 (3.4)											

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	18 (5.1)	4 (1.1)								1 (14.3)		
筋力低下	10 (2.8)	2 (0.6)								1 (14.3)		
頚部痛	5 (1.4)			1 (3.3)								
関節腫脹	4 (1.1)											
筋骨格硬直												
関節炎	4 (1.1)											
末梢部痛	5 (1.4)											
病的骨折	2 (0.6)	1 (0.3)										
脊椎痛	1 (0.3)											
筋骨格不快感	1 (0.3)											
多発性関節炎												
腱炎												
関節硬直	2 (0.6)											
顎骨壊死	1 (0.3)			1 (3.3)								
顎痛	3 (0.8)											
頚部腫瘤												
関節周囲炎												
筋萎縮症												
骨障害												
尾骨痛	1 (0.3)											
椎間板突出												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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 (0.3)											
骨粗鬆症	1 (0.3)											
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	1 (0.3)											
狭窄性腱鞘炎												
弾発指												
開口障害												
腋窩腫瘤	1 (0.3)											
滑液包炎							1 (25.0)					
肋軟骨炎	1 (0.3)											
痛風性関節炎	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
恥骨痛	1 (0.3)											
斜頸	1 (0.3)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害	231 (64.9)	43 (12.1)		21 (70.0)	2 (6.7)		4 (100.0)	2 (50.0)		4 (57.1)	1 (14.3)	
咳嗽	131 (36.8)	2 (0.6)		5 (16.7)			3 (75.0)			2 (28.6)		
呼吸困難	99 (27.8)	8 (2.2)		4 (13.3)			1 (25.0)			2 (28.6)		
発声障害	14 (3.9)	1 (0.3)		4 (13.3)								
喀血	12 (3.4)	1 (0.3)		1 (3.3)								
鼻閉	12 (3.4)											
胸水	25 (7.0)	14 (3.9)		1 (3.3)								
湿性咳嗽	13 (3.7)			3 (10.0)			1 (25.0)					
労作性呼吸困難	21 (5.9)						1 (25.0)					
肺臓炎	55 (15.4)	11 (3.1)		5 (16.7)			1 (25.0)	1 (25.0)				
鼻漏	9 (2.5)									1 (14.3)		
口腔咽頭痛	23 (6.5)			1 (3.3)								
鼻出血	47 (13.2)			5 (16.7)			3 (75.0)			1 (14.3)		
喘鳴	4 (1.1)											
低酸素症	2 (0.6)	1 (0.3)										
上気道咳症候群	4 (1.1)			1 (3.3)								
無気肺	3 (0.8)			1 (3.3)								
肺塞栓症	10 (2.8)	6 (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．

表 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
気管支狭窄												
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)	1 (0.3)										
間質性肺疾患	5 (1.4)			7 (23.3)	2 (6.7)							
肺浸潤	1 (0.3)											
鼻乾燥	2 (0.6)											
胸膜痛	3 (0.8)											
副鼻腔うっ血	2 (0.6)											
副鼻腔障害	1 (0.3)											
無呼吸発作												
喘息												
気管支閉塞	2 (0.6)	1 (0.3)										
気管支分泌物貯留												
咽喉乾燥												
しゃっくり	1 (0.3)	1 (0.3)										
喉頭出血	1 (0.3)											
喉頭痛				1 (3.3)								
肺障害	2 (0.6)	1 (0.3)										
夜間呼吸困難												
器質化肺炎												
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 2.7.4.7-45　人種を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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)											
気胸	1 (0.3)											
肺高血圧症	1 (0.3)											
呼吸障害												
呼吸不全	2 (0.6)	2 (0.6)										
気道うっ血	2 (0.6)											
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)											
睡眠時無呼吸症候群												
くしゃみ	1 (0.3)											
上気道性喘鳴												
頻呼吸												
急性肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
急性呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
アレルギー性胞隔炎							1 (25.0)	1 (25.0)				
誤嚥										1 (14.3)	1 (14.3)	
横隔膜痛	1 (0.3)											
低換気	1 (0.3)											
喉頭の炎症	1 (0.3)											
肺硬化	1 (0.3)											
鼻粘膜障害	1 (0.3)											
自然気胸	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子としたEverolimus群における有害事象のGrade別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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（%）
肺うっ血	1 (0.3)											
肺梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)										
肺水腫	1 (0.3)											
呼吸窮迫	2 (0.6)	2 (0.6)										
気道の炎症	1 (0.3)											
鼻痛	2 (0.6)											
気管障害	1 (0.3)											
上気道うっ血	2 (0.6)											
上気道の炎症				1 (3.3)								
皮膚および皮下組織障害	187 (52.5)	6 (1.7)		24 (80.0)	1 (3.3)		3 (75.0)			5 (71.4)		
そう痒症	42 (11.8)			8 (26.7)								
発疹	79 (22.2)	3 (0.8)		8 (26.7)			1 (25.0)			4 (57.1)		
皮膚乾燥	37 (10.4)			6 (20.0)						1 (14.3)		
紅斑	11 (3.1)	1 (0.3)										
斑状丘疹状皮疹	18 (5.1)						1 (25.0)			1 (14.3)		
寝汗	13 (3.7)											
ざ瘡様皮膚炎	19 (5.3)			2 (6.7)								
多汗症	8 (2.2)											
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (5.3)			6 (20.0)								
脱毛症	6 (1.7)			1 (3.3)								
斑状皮疹	2 (0.6)			1 (3.3)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	2 (0.6)						1 (25.0)					
皮膚病変												
全身性皮疹	3 (0.8)											
皮膚潰瘍	7 (2.0)											
蕁麻疹	5 (1.4)			1 (3.3)								
皮膚炎	1 (0.3)											
全身性そう痒症	6 (1.7)											
ざ瘡	7 (2.0)											
湿疹	4 (1.1)											
多形紅斑				1 (3.3)								
苔癬様角化症												
爪破損	13 (3.7)			4 (13.3)								
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 (0.3)											
爪の障害	10 (2.8)			1 (3.3)			1 (25.0)					
丘疹				1 (3.3)								
乾癬	1 (0.3)											
紅斑性皮疹	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	3 (0.8)											
皮膚色素減少	1 (0.3)											
皮膚腫瘤	1 (0.3)											
皮膚反応												
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 (0.6)											
毛質異常												
男性型多毛症												
過角化	1 (0.3)											
嵌入爪	5 (1.4)											
扁平苔癬												
爪変色	1 (0.3)											
皮膚疼痛	2 (0.6)											
脂肪織炎												
光線過敏性反応	1 (0.3)											
痒疹	1 (0.3)											
老人性紫斑												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
皮膚変色	1 (0.3)											
皮膚剥脱	2 (0.6)											
皮膚亀裂	2 (0.6)											
皮膚硬結												
皮膚刺激	2 (0.6)											
皮膚浮腫												
皮膚局面												
顔面腫脹	3 (0.8)											
中毒性皮疹												
血管浮腫	3 (0.8)	2 (0.6)										
水疱	2 (0.6)											
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)											
薬疹				1 (3.3)	1 (3.3)							
斑状出血	1 (0.3)											
毛髪障害	1 (0.3)											
爪床の炎症	1 (0.3)											
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 (3.3)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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				1 (3.3)								
点状出血	1 (0.3)											
色素沈着障害	1 (0.3)											
酒さ	1 (0.3)											
瘢痕痛	1 (0.3)											
皮膚障害	3 (0.8)						1 (25.0)					
皮膚臭異常	1 (0.3)											
皮膚腫脹	1 (0.3)											
皮膚寒性	1 (0.3)	1 (0.3)										
臨床検査	141 (39.6)	14 (3.9)		26 (86.7)	2 (6.7)		1 (25.0)			3 (42.9)	1 (14.3)	
血中クレアチニン増加	45 (12.6)	1 (0.3)		5 (16.7)								
体重減少	54 (15.2)	3 (0.8)		4 (13.3)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (5.1)	3 (0.8)		6 (20.0)						1 (14.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (2.8)	1 (0.3)		3 (10.0)						1 (14.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (5.1)	1 (0.3)		4 (13.3)						1 (14.3)		
体重増加	1 (0.3)						1 (25.0)					
リンパ球数減少	6 (1.7)	1 (0.3)		3 (10.0)	1 (3.3)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)											
血小板数減少	4 (1.1)	1 (0.3)		14 (46.7)	1 (3.3)					1 (14.3)	1 (14.3)	
血中コレステロール増加	24 (6.7)	1 (0.3)		7 (23.3)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (3.3)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	2 (0.6)											
ヘモグロビン減少	6 (1.7)											
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.1)											
血圧上昇				1 (3.3)								
血中尿素増加	3 (0.8)											
リパーゼ増加				1 (3.3)								
白血球数減少	8 (2.2)			4 (13.3)	1 (3.3)					1 (14.3)		
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	3 (0.8)											
血中トリグリセリド増加	14 (3.9)	5 (1.4)										
C－反応性蛋白増加	1 (0.3)			1 (3.3)								
国際標準比増加												
好中球数減少	2 (0.6)			2 (6.7)	1 (3.3)							
血中カリウム増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)											
血中尿酸増加												
尿中血陽性	1 (0.3)											
酸素飽和度低下												
トランスアミナーゼ上昇	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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 (6.7)								
血液培養陽性												
体温上昇	1 (0.3)											
呼吸音異常	1 (0.3)											
心雑音	2 (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 (3.3)								
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．

表 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
血中クロール減少	1 (0.3)											
血中フィブリノゲン増加				1 (3.3)								
血中マグネシウム減少	1 (0.3)											
血中カリウム減少	1 (0.3)											
胸部Ｘ線異常				1 (3.3)								
コンピュータ断層撮影異常	2 (0.6)											
心電図ＳＴ部分上昇	1 (0.3)											
糸球体濾過率減少	1 (0.3)											
尿中ブドウ糖陽性				1 (3.3)								
グリコヘモグロビン増加				1 (3.3)								
ヘモグロビン増加	1 (0.3)											
高比重リポ蛋白減少	1 (0.3)											
打聴診音減弱	1 (0.3)											
脂質増加				1 (3.3)								
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)											
血小板クリット増加				1 (3.3)								
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.3)											
サイロキシン増加	1 (0.3)											
トリヨードチロニン増加	1 (0.3)											
超低比重リポ蛋白増加	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
代謝および栄養障害	212 (59.6)	62 (17.4)		20 (66.7)	9 (30.0)		3 (75.0)			4 (57.1)	1 (14.3)	
食欲減退	112 (31.5)	6 (1.7)		5 (16.7)			2 (50.0)			2 (28.6)		
高血糖	53 (14.9)	22 (6.2)		7 (23.3)	3 (10.0)		1 (25.0)			1 (14.3)		
高カルシウム血症	12 (3.4)	2 (0.6)										
高カリウム血症	12 (3.4)	2 (0.6)		3 (10.0)	1 (3.3)							
低ナトリウム血症	17 (4.8)	11 (3.1)		1 (3.3)	1 (3.3)							
高トリグリセリド血症	63 (17.7)	20 (5.6)		10 (33.3)	3 (10.0)					2 (28.6)	1 (14.3)	
低アルブミン血症	9 (2.5)			2 (6.7)	1 (3.3)							
脱水	8 (2.2)	3 (0.8)		1 (3.3)								
高尿酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (3.3)						1 (14.3)		
低カリウム血症	8 (2.2)	1 (0.3)								1 (14.3)		
低カルシウム血症	6 (1.7)	1 (0.3)										
痛風	1 (0.3)						1 (25.0)					
高ナトリウム血症	2 (0.6)											
低リン酸血症	5 (1.4)	1 (0.3)		1 (3.3)	1 (3.3)							
低血糖症												
低マグネシウム血症	8 (2.2)											
脂質異常症	1 (0.3)			1 (3.3)								
耐糖能障害				1 (3.3)								
高コレステロール血症	34 (9.6)			1 (3.3)			1 (25.0)			1 (14.3)		

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	6 (1.7)	1 (0.3)		1 (3.3)	1 (3.3)							
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	2 (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 (0.3)											
悪液質	2 (0.6)	2 (0.6)										
コントロール不良の糖尿病	2 (0.6)	2 (0.6)										
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)										
ヘモクロマトーシス	1 (0.3)											
鉄欠乏	4 (1.1)											
多飲症	1 (0.3)											
２型糖尿病	2 (0.6)											
感染症および寄生虫症	160 (44.9)	36 (10.1)	1 (0.3)	21 (70.0)	2 (6.7)		2 (50.0)	1 (25.0)		4 (57.1)	1 (14.3)	
鼻咽頭炎	10 (2.8)			8 (26.7)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	20 (5.6)			2 (6.7)								
尿路感染	21 (5.9)	5 (1.4)										
肺炎	26 (7.3)	13 (3.7)	1 (0.3)	1 (3.3)	1 (3.3)					1 (14.3)	1 (14.3)	
鼻炎	3 (0.8)											
気管支炎	8 (2.2)											
インフルエンザ	8 (2.2)			1 (3.3)			1 (25.0)					
結膜炎	1 (0.3)			1 (3.3)			1 (25.0)					
帯状疱疹	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (3.3)								
副鼻腔炎	15 (4.2)			2 (6.7)			1 (25.0)					
皮膚感染	3 (0.8)			1 (3.3)								
膀胱炎	5 (1.4)											
歯肉炎	2 (0.6)			2 (6.7)								
口腔カンジダ症	3 (0.8)			2 (6.7)								
敗血症	3 (0.8)	3 (0.8)		1 (3.3)	1 (3.3)							
歯感染	4 (1.1)	2 (0.6)										
肺感染	5 (1.4)	3 (0.8)										
咽頭炎	5 (1.4)											
気道感染	6 (1.7)											
憩室炎	1 (0.3)											
毛包炎	6 (1.7)			2 (6.7)								
胃腸炎	3 (0.8)	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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)											
カンジダ感染	3 (0.8)											
蜂巣炎	5 (1.4)			1 (3.3)	1 (3.3)					1 (14.3)		
耳感染	2 (0.6)											
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	4 (1.1)	1 (0.3)										
口腔ヘルペス	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (3.3)						1 (14.3)		
爪囲炎	7 (2.0)			2 (6.7)								
歯周炎	1 (0.3)			1 (3.3)								
膿疱性皮疹	2 (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 (0.3)											
脳膿瘍												
細気管支炎												

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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 (0.3)	1 (0.3)										
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 (1.1)											
熱性感染症												
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	1 (0.3)											
陰部ヘルペス												
単径部膿瘍												
単径部感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
単純ヘルペス												
感染	4 (1.1)	3 (0.8)					1 (25.0)					
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪												
喉頭炎	3 (0.8)											
口腔真菌感染												
骨髄炎												
眼窩周囲蜂巣炎												
膿尿												

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．
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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
ブドウ球菌性菌血症												
頭部白癬												
真菌性舌感染												
歯膿瘍	6 (1.7)											
尿路性敗血症												
膣感染												
ウイルス性下痢												
ウイルス感染	3 (0.8)											
口腔膿瘍	1 (0.3)											
急性副鼻腔炎	1 (0.3)											
肛門膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)										
アスペルギルス感染	1 (0.3)											
感染性胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)										
細菌性膀胱炎				1 (3.3)								
眼感染	1 (0.3)											
真菌性性器感染	1 (0.3)											
ヘリコバクター感染	1 (0.3)											
肝感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
麦粒腫	2 (0.6)			1 (3.3)								
咬傷感染	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	4 (1.1)											
爪床感染										1 (14.3)		
爪感染	2 (0.6)											
鼻ヘルペス	1 (0.3)											
鼻前庭炎	1 (0.3)											
爪真菌症	1 (0.3)											
外耳炎	1 (0.3)											
中耳炎	1 (0.3)											
腹膜炎							1 (25.0)					
細菌性腹膜炎	1 (0.3)											
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)											
細菌性肺炎				1 (3.3)								
マイコプラズマ性肺炎				1 (3.3)								
腎盂腎炎	1 (0.3)											
脾感染							1 (25.0)	1 (25.0)				
膿性痰	1 (0.3)											
ブドウ球菌感染	1 (0.3)											
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)											
創傷感染	1 (0.3)											
神経系障害	124 (34.8)	6 (1.7)	2 (0.6)	12 (40.0)			1 (25.0)			3 (42.9)		
頭痛	47 (13.2)	1 (0.3)		7 (23.3)						1 (14.3)		

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	29 (8.1)			1 (3.3)						1 (14.3)		
錯感覚	6 (1.7)	1 (0.3)								1 (14.3)		
味覚異常	45 (12.6)			5 (16.7)			1 (25.0)			2 (28.6)		
末梢性ニューロパチー	4 (1.1)											
感覚鈍麻	7 (2.0)			1 (3.3)								
脊髄圧迫	2 (0.6)	2 (0.6)										
傾眠	4 (1.1)											
坐骨神経痛	4 (1.1)											
健忘	1 (0.3)											
神経痛	5 (1.4)			1 (3.3)								
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)			1 (3.3)								
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	2 (0.6)											
平衡障害	1 (0.3)											
脳出血												
脳虚血												
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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
失神												
振戦	5 (1.4)											
アカシジア												
運動失調	1 (0.3)											
手根管症候群	1 (0.3)											
中枢神経系出血												
脳血管発作	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)									
認知障害	2 (0.6)											
協調運動異常												
硬膜動静脈瘻												
異常感覚	5 (1.4)											
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 (0.3)											
前兆を伴う片頭痛												
単麻痺												
嗅覚錯誤												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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 (0.3)											
逆行性健忘												
痙攣発作	2 (0.6)											
感覚障害												
血管原性脳浮腫												
第６脳神経麻痺												
味覚消失	3 (0.8)											
意識変容状態	1 (0.3)											
失語症	2 (0.6)											
失声症	1 (0.3)											
脳浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)										
中枢神経系病変	1 (0.3)											
大脳静脈血栓症				1 (3.3)								
意識レベルの低下	1 (0.3)											
よだれ	1 (0.3)											
顔面不全麻痺	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
味覚減退	1 (0.3)											
片頭痛	1 (0.3)											
運動機能障害	1 (0.3)											
ミオクローヌス	1 (0.3)											
神経圧迫				1 (3.3)								
対麻痺	1 (0.3)											
腓骨神経麻痺	1 (0.3)											
感覚消失	1 (0.3)											
視床出血				1 (3.3)								
第７脳神経麻痺	1 (0.3)											
声帯麻痺	1 (0.3)											
血液およびリンパ系障害	134 (37.6)	52 (14.6)		16 (53.3)	4 (13.3)		2 (50.0)			2 (28.6)	2 (28.6)	
貧血	119 (33.4)	46 (12.9)		16 (53.3)	4 (13.3)		2 (50.0)			2 (28.6)	2 (28.6)	
リンパ球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)										
血小板減少症	11 (3.1)	4 (1.1)										
リンパ節症												
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)											
リンパ節痛	1 (0.3)											
小球性貧血												
好中球減少症	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (3.3)								

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
内出血発生の増加傾向												
白血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)										
白血球減少症	4 (1.1)											
骨髄障害	1 (0.3)											
出血性素因	1 (0.3)											
正色素性正球性貧血	1 (0.3)											
赤血球増加症	1 (0.3)											
血管障害	47 (13.2)	11 (3.1)		8 (26.7)	3 (10.0)					2 (28.6)		
高血圧	21 (5.9)	9 (2.5)		7 (23.3)	3 (10.0)							
低血圧	5 (1.4)	1 (0.3)								1 (14.3)		
ほてり	1 (0.3)			1 (3.3)								
潮紅	2 (0.6)											
深部静脈血栓症	2 (0.6)											
血腫	2 (0.6)											
リンパ浮腫	5 (1.4)			1 (3.3)								
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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 (14.3)		
循環虚脱	1 (0.3)	1 (0.3)										
塞栓症	2 (0.6)											
充血	1 (0.3)											
高血圧緊急症				1 (3.3)								
起立性低血圧	1 (0.3)											
蒼白	2 (0.6)											
静脈炎	2 (0.6)											
血栓症	1 (0.3)											
精神障害	60 (16.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (20.0)						2 (28.6)	1 (14.3)	
不眠症	20 (5.6)			5 (16.7)						1 (14.3)		
不安	19 (5.3)			1 (3.3)								
うつ病	12 (3.4)											
錯乱状態	7 (2.0)											
激越	1 (0.3)											
譫妄	5 (1.4)	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
精神状態変化	1 (0.3)									1 (14.3)	1 (14.3)	
幻覚	2 (0.6)											
リビドー減退												
感情障害	2 (0.6)											
失見当識	1 (0.3)											
落ち着きのなさ												
自殺既遂	1 (0.3)		1 (0.3)									
睡眠異常												
多幸気分												
幻視												
精神障害												
気分変化	4 (1.1)											
気分動揺												
神経過敏												
人格変化												
感情不安定	1 (0.3)											
攻撃性	1 (0.3)											
歯ぎしり	1 (0.3)											
抑うつ気分	1 (0.3)											
心因性疼痛障害	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．

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	62 (17.4)	12 (3.4)	1 (0.3)	9 (30.0)	4 (13.3)					2 (28.6)	1 (14.3)	
頻尿	12 (3.4)									1 (14.3)		
急性腎不全	6 (1.7)	4 (1.1)	1 (0.3)									
蛋白尿	6 (1.7)			7 (23.3)	3 (10.0)							
腎不全	1 (0.3)											
尿閉	6 (1.7)	1 (0.3)										
排尿困難	6 (1.7)	1 (0.3)										
血尿	10 (2.8)	1 (0.3)		1 (3.3)								
夜間頻尿	6 (1.7)											
腎機能障害	1 (0.3)			2 (6.7)	1 (3.3)							
腎損傷	1 (0.3)											
尿失禁	3 (0.8)	1 (0.3)										
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)										
失禁	1 (0.3)	1 (0.3)										
閉塞性尿路疾患												
尿細管間質性腎炎												
排尿障害	1 (0.3)											
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．

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	3 (0.8)											
腎結石症	3 (0.8)	2 (0.6)								1 (14.3)	1 (14.3)	
中毒性ネフロパシー												
多尿	2 (0.6)											
腎腫瘤												
腎臓痛	1 (0.3)											
有痛性排尿困難												
切迫性尿失禁												
尿路閉塞												
非感染性膀胱炎	3 (0.8)											
糖尿	2 (0.6)											
緊張性膀胱	1 (0.3)											
腎仙痛	1 (0.3)	1 (0.3)										
腎尿細管壊死	1 (0.3)	1 (0.3)										
尿路痛	2 (0.6)											
傷害、中毒および処置合併症	39 (11.0)	6 (1.7)		2 (6.7)						2 (28.6)	1 (14.3)	
注入に伴う反応												
転倒	3 (0.8)			1 (3.3)								
裂傷												
処置による疼痛	3 (0.8)											
挫傷	6 (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．

表 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)	1 (0.3)										
鎖骨骨折												
上顎炎												
上腕骨骨折												
関節損傷	1 (0.3)											
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	4 (1.1)											
造影剤反応	1 (0.3)											
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 (0.3)											
関節脱臼												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
処置後合併症												
処置後出血												
処置による悪心												
肋骨骨折	3 (0.8)											
皮膚創傷												
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)											
脊椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
サンバーン												
熱傷												
各種物質毒性	1 (0.3)											
創傷	6 (1.7)											
事故	1 (0.3)											
節足動物刺傷										1 (14.3)		
頚椎骨折										1 (14.3)	1 (14.3)	
大腿骨骨折	2 (0.6)	1 (0.3)										
仙骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)										
手骨折	1 (0.3)											
瘢痕ヘルニア	2 (0.6)	1 (0.3)										
四肢損傷	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)	1 (0.3)										
過量投与				1 (3.3)								
放射線損傷	1 (0.3)											
交通事故	1 (0.3)											
外傷性潰瘍	2 (0.6)											
上肢骨折	1 (0.3)											
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	36 (10.1)	10 (2.8)	20 (5.6)	4 (13.3)	3 (10.0)							
悪性新生物進行	23 (6.5)	3 (0.8)	20 (5.6)	1 (3.3)	1 (3.3)							
腫瘍疼痛	3 (0.8)	2 (0.6)		1 (3.3)	1 (3.3)							
中枢神経系転移												
癌疼痛	1 (0.3)			1 (3.3)								
遠隔転移を伴う腎細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)										
基底細胞癌	1 (0.3)											
転移部痛				1 (3.3)								
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．

表 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
表皮内悪性黒色腫												
メラノサイト性母斑	1 (0.3)											
副腎転移												
骨転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
肺転移	1 (0.3)											
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 (0.3)	1 (0.3)										
癌性リンパ管症	1 (0.3)	1 (0.3)										
脊椎転移	1 (0.3)	1 (0.3)										
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.3)			1 (3.3)	1 (3.3)							
食道腺癌	1 (0.3)	1 (0.3)										
眼障害	35 (9.8)			5 (16.7)								
眼乾燥	5 (1.4)			1 (3.3)								
流涙増加	5 (1.4)			1 (3.3)								
霧視	3 (0.8)											
視力障害	8 (2.2)											
複視												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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)											
眼の障害												
結膜出血				1 (3.3)								
眼痛												
眼そう痒症	1 (0.3)			1 (3.3)								
眼瞼浮腫	2 (0.6)			1 (3.3)								
眼窩周囲浮腫	3 (0.8)			1 (3.3)								
視力低下	2 (0.6)											
硝子体剥離												
眼瞼炎												
失明	1 (0.3)											
霰粒腫												
結膜充血												
角膜障害												
眼出血												
眼刺激	1 (0.3)											
眼球浮腫												
眼瞼下垂												
緑内障												
虹彩毛様体炎												
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．

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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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	1 (0.3)											
硝子体出血												
眼球乾燥症												
眼瞼紅斑	1 (0.3)											
眼脂				1 (3.3)								
眼部腫脹	3 (0.8)											
眼瞼刺激	1 (0.3)											
眼窩浮腫	1 (0.3)											
眼窩脂肪ヘルニア				1 (3.3)								
網膜血管障害				1 (3.3)								
心臓障害	30 (8.4)	15 (4.2)	1 (0.3)	1 (3.3)								
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)										
動悸	4 (1.1)			1 (3.3)								
心房細動	7 (2.0)	5 (1.4)										
心筋梗塞	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	5 (1.4)											
徐脈												
心不全	3 (0.8)	2 (0.6)										
洞性徐脈												
急性冠動脈症候群												
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)										
急性心筋梗塞												
房室ブロック												
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)										
うっ血性心不全	3 (0.8)	2 (0.6)										
心粗動	1 (0.3)											
心臓内血栓												
左室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
頻脈性不整脈	1 (0.3)											
第一度房室ブロック	1 (0.3)											
慢性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
心肺停止	1 (0.3)		1 (0.3)									
心嚢液貯留	4 (1.1)	1 (0.3)										
洞性頻脈	1 (0.3)											
上室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)										
心室性期外収縮	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	7 (2.0)			1 (3.3)						1 (14.3)	1 (14.3)	
甲状腺機能低下症	5 (1.4)			1 (3.3)								
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)											
副腎機能不全										1 (14.3)	1 (14.3)	
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 (0.3)											
生殖系および乳房障害	12 (3.4)			1 (3.3)								
勃起不全	2 (0.6)											
骨盤痛	1 (0.3)											
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
性器不快感												
性器発疹												
女性化乳房	1 (0.3)			1 (3.3)								
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 (0.3)											
不規則月経	1 (0.3)											
陰茎浮腫	1 (0.3)											
会陰痛	1 (0.3)											
精巣腫脹	1 (0.3)											
腟分泌物	1 (0.3)											
外陰嚢胞	1 (0.3)											
外陰腟不快感	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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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	1 (0.3)											
耳および迷路障害	13 (3.7)			1 (3.3)			1 (25.0)			1 (14.3)		
耳鳴	1 (0.3)			1 (3.3)								
回転性めまい	6 (1.7)			1 (3.3)			1 (25.0)			1 (14.3)		
耳そう痒症												
耳痛	5 (1.4)											
中耳の炎症												
乗物酔い												
鼓膜穿孔												
耳不快感	2 (0.6)											
聴力低下	1 (0.3)											
免疫系障害	5 (1.4)											
過敏症	4 (1.1)											
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	1 (0.3)											
肝胆道系障害	7 (2.0)	3 (0.8)		4 (13.3)	1 (3.3)					1 (14.3)		
胆嚢炎	2 (0.6)	1 (0.3)										
肝機能異常				1 (3.3)								
脂肪肝												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-45　人種を層別因子とした Everolimus 群における有害事象の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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												
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 (0.3)	1 (0.3)										
胆石症										1 (14.3)		
薬物性肝障害				1 (3.3)	1 (3.3)							
胆嚢痛	2 (0.6)	1 (0.3)										
肝腫大	1 (0.3)											
黄疸	1 (0.3)											
肝障害				2 (6.7)								
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)											
包茎												
表皮母斑												
陰嚢水瘤	1 (0.3)											
不明	1 (0.3)											
不明	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．

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］

表 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	356	356	356	30	30	30	4	4	4	7	7	7
全体	308 (86.5)	123 (34.6)	2 (0.6)	30 (100.0)	16 (53.3)	0 (0.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	7 (100.0)	4 (57.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	196 (55.1)	28 (7.9)		17 (56.7)	1 (3.3)		4 (100.0)			6 (85.7)	2 (28.6)	
疲労	120 (33.7)	10 (2.8)		8 (26.7)	1 (3.3)		3 (75.0)			3 (42.9)		
発熱	31 (8.7)	2 (0.6)		6 (20.0)								
末梢性浮腫	48 (13.5)	2 (0.6)		4 (13.3)			2 (50.0)			2 (28.6)		
無力症	33 (9.3)	7 (2.0)										
悪寒	11 (3.1)											
疼痛	3 (0.8)											
倦怠感	4 (1.1)			3 (10.0)								
粘膜の炎症	69 (19.4)	10 (2.8)		2 (6.7)			1 (25.0)			3 (42.9)	2 (28.6)	
胸痛	2 (0.6)											
非心臓性胸痛												
インフルエンザ様疾患	4 (1.1)											
末梢腫脹	2 (0.6)											
全身健康状態低下												
胸部不快感	4 (1.1)											
粘膜乾燥												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	3 (0.8)						1 (25.0)					
嚢胞	1 (0.3)											
顔面浮腫	1 (0.3)			1 (3.3)								
冷感	2 (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												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)											
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 (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	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	201 (56.5)	26 (7.3)	1 (0.3)	25 (83.3)	2 (6.7)		2 (50.0)			4 (57.1)		
悪心	59 (16.6)	3 (0.8)		4 (13.3)						3 (42.9)		
下痢	77 (21.6)	5 (1.4)		3 (10.0)			1 (25.0)			3 (42.9)		
便秘	14 (3.9)			6 (20.0)			1 (25.0)					
嘔吐	33 (9.3)	1 (0.3)		1 (3.3)						2 (28.6)		
腹痛	9 (2.5)			1 (3.3)						1 (14.3)		
口内乾燥	14 (3.9)											
上腹部痛	4 (1.1)											
口内炎	93 (26.1)	15 (4.2)		21 (70.0)	2 (6.7)		1 (25.0)			2 (28.6)		
消化不良	9 (2.5)			1 (3.3)								
腹部膨満												
歯痛	2 (0.6)											
胃食道逆流性疾患												
大腸炎												
齲歯												
放屁	2 (0.6)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (1.1)											
腹部不快感										1 (14.3)		
アフタ性口内炎	4 (1.1)	1 (0.3)										
腹水												
痔核	2 (0.6)											
メレナ												
嚥下痛												
食道炎	1 (0.3)											
口腔障害												
直腸出血	2 (0.6)	1 (0.3)										
裂肛	1 (0.3)											
肛門直腸不快感												
胃障害												
歯肉出血												
血便排泄	1 (0.3)											
大腸穿孔												
口腔内出血												
口腔粘膜紅斑												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
類粘膜のあれ												
口唇炎	2 (0.6)			1 (3.3)								
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												
歯肉痛												
歯肉退縮	1 (0.3)											
舌炎	1 (0.3)											
舌痛	1 (0.3)											
吐血												
痔出血				1 (3.3)								

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
イレウス												
口唇乾燥												
口唇浮腫												
口唇潰瘍	1 （ 0.3）											
下部消化管出血												
口腔内潰瘍形成	4 （ 1.1）			1 （ 3.3）								
食道閉塞症												
食道痙攣												
口腔知覚不全	1 （ 0.3）											
口腔内痛	15 （ 4.2）											
膵機能不全												
口の錯感覚												
耳下腺腫大												
肛門周囲痛	1 （ 0.3）											
流涎過多												
歯の知覚過敏	1 （ 0.3）											
小腸閉塞	1 （ 0.3）	1 （ 0.3）										
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (3.3)								
胃腸の炎症												
歯肉障害	1 (0.3)											
歯肉腫脹												
歯肉潰瘍	1 (0.3)											
血栓性痔核	1 (0.3)	1 (0.3)										
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)		1 (0.3)									
腸閉塞												
腹腔内出血												
大腸出血	1 (0.3)											
口唇水疱	3 (0.8)											
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 (0.6)											
口蓋垂炎				1 (3.3)								
筋骨格系および結合組織障害	35 (9.8)			2 (6.7)			1 (25.0)			1 (14.3)		
背部痛	3 (0.8)			1 (3.3)								
関節痛	12 (3.4)			1 (3.3)						1 (14.3)		

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	6 (1.7)			1 (3.3)			1 (25.0)					
筋骨格痛	1 (0.3)			1 (3.3)								
筋肉痛	5 (1.4)											
筋骨格系胸痛	2 (0.6)			1 (3.3)								
側腹部痛												
筋痙縮	3 (0.8)											
骨痛	3 (0.8)											
筋力低下												
頚部痛												
関節腫脹	2 (0.6)											
筋骨格硬直												
関節炎	1 (0.3)											
鼠径部痛												
病的骨折												
脊椎痛												
筋骨格不快感												
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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.6)											
顎骨壊死	1 (0.3)											
顎痛												
頸部腫瘤												
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												
変形性関節症												
骨溶解												
骨粗鬆症												
足底筋膜炎												

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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												
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 (0.3)											
恥骨痛												
斜頸												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	145 (40.7)	14 (3.9)		18 (60.0)	2 (6.7)		4 (100.0)	2 (50.0)		2 (28.6)		
咳嗽	69 (19.4)			4 (13.3)			2 (50.0)			2 (28.6)		
呼吸困難	46 (12.9)	2 (0.6)		3 (10.0)			1 (25.0)			1 (14.3)		

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	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	3 (0.8)											
喀血	2 (0.6)			1 (3.3)								
鼻閉	2 (0.6)											
胸水	3 (0.8)	1 (0.3)		1 (3.3)								
湿性咳嗽	4 (1.1)			3 (10.0)			1 (25.0)					
労作性呼吸困難	13 (3.7)						1 (25.0)					
肺臓炎	52 (14.6)	10 (2.8)		5 (16.7)			1 (25.0)	1 (25.0)				
鼻漏	6 (1.7)									1 (14.3)		
口腔咽頭痛	10 (2.8)											
鼻出血	32 (9.0)			5 (16.7)			3 (75.0)			1 (14.3)		
喘鳴	2 (0.6)											
低酸素症												
上気道咳症候群	1 (0.3)											
無気肺	1 (0.3)											
肺塞栓症	1 (0.3)											
肺出血	1 (0.3)											
気管支狭窄												
慢性閉塞性肺疾患	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	5 (1.4)			7 (23.3)	2 (6.7)							
肺浸潤												
鼻乾燥	2 (0.6)											
胸膜痛												
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 (0.6)	1 (0.3)										
夜間呼吸困難												
器質化肺炎												
起坐呼吸												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
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 (25.0)	1 (25.0)				
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
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	150 (42.1)	4 (1.1)		23 (76.7)	1 (3.3)		3 (75.0)			4 (57.1)		
そう痒症	32 (9.0)			7 (23.3)								
発疹	68 (19.1)	3 (0.8)		7 (23.3)			1 (25.0)			3 (42.9)		
皮膚乾燥	28 (7.9)			4 (13.3)						1 (14.3)		
紅斑	6 (1.7)	1 (0.3)										
斑状丘疹状皮疹	17 (4.8)						1 (25.0)			1 (14.3)		

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	4 (1.1)											
ざ瘡様皮膚炎	18 (5.1)			2 (6.7)								
多汗症	1 (0.3)											
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (4.8)			5 (16.7)								
脱毛症	3 (0.8)			1 (3.3)								
斑状皮疹	2 (0.6)			1 (3.3)								
そう痒性皮疹	2 (0.6)						1 (25.0)					
皮膚病変												
全身性皮疹	3 (0.8)											
皮膚潰瘍	4 (1.1)											
蕁麻疹	2 (0.6)			1 (3.3)								
皮膚炎												
全身性そう痒症	5 (1.4)											
ざ瘡	5 (1.4)											
湿疹												
多形紅斑				1 (3.3)								
苔癬様角化症												
爪破損	11 (3.1)			4 (13.3)								

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	9 (2.5)			1 (3.3)			1 (25.0)					
丘疹												
乾癬												
紅斑性皮疹	1 (0.3)											
丘疹性皮疹	2 (0.6)											
皮膚色素過剰	1 (0.3)											
皮膚色素減少	1 (0.3)											
皮膚腫瘤	1 (0.3)											
皮膚反応												
冷汗												
乾癬様皮膚炎												
皮脂欠乏性湿疹												
雀卵斑												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
毛質異常												
男性型多毛症												
過角化	1 (0.3)											
嵌入爪												
扁平苔癬												
爪変色	1 (0.3)											
皮膚疼痛	2 (0.6)											
脂肪織炎												
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 (0.3)											
皮膚剥脱	2 (0.6)											
皮膚亀裂	2 (0.6)											
皮膚硬結												
皮膚刺激	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
皮膚局面												
顔面腫脹	3 (0.8)											
中毒性皮疹												
血管浮腫												
水疱	2 (0.6)											
アレルギー性皮膚炎												
薬疹				1 (3.3)	1 (3.3)							
斑状出血												
毛髪障害												
爪床の炎症	1 (0.3)											
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 (3.3)								
爪軟化症				1 (3.3)								
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
皮膚障害	2 (0.6)											
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	87 (24.4)	6 (1.7)		21 (70.0)	2 (6.7)					2 (28.6)	1 (14.3)	
血中クレアチニン増加	28 (7.9)			5 (16.7)								
体重減少	28 (7.9)	1 (0.3)		1 (3.3)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.7)	2 (0.6)		3 (10.0)						1 (14.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.8)			2 (6.7)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.4)	1 (0.3)		1 (3.3)						1 (14.3)		
体重増加												
リンパ球数減少	5 (1.4)			2 (6.7)	1 (3.3)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)											
血小板数減少	3 (0.8)			13 (43.3)	1 (3.3)					1 (14.3)	1 (14.3)	
血中コレステロール増加	18 (5.1)	1 (0.3)		6 (20.0)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (3.3)								

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	1 (0.3)											
ヘモグロビン減少	4 (1.1)											
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)											
血圧上昇												
血中尿素増加	1 (0.3)											
リパーゼ増加				1 (3.3)								
白血球数減少	7 (2.0)			4 (13.3)	1 (3.3)					1 (14.3)		
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	3 (0.8)											
血中トリグリセリド増加	12 (3.4)	3 (0.8)										
C－反応性蛋白増加				1 (3.3)								
国際標準比増加												
好中球数減少	2 (0.6)			2 (6.7)	1 (3.3)							
血中カリウム増加												
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
トランスアミナーゼ上昇	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				2 (6.7)								
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												
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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 (3.3)								
血中マグネシウム減少	1 (0.3)											
血中カリウム減少												
胸部X線異常				1 (3.3)								
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 (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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)											
打聴診音減弱												
脂質増加				1 (3.3)								
低比重リポ蛋白増加	2 (0.6)											
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 (0.3)											
トリヨードチロニン増加	1 (0.3)											
超低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)											
ビタミンD減少												
代謝および栄養障害	155 (43.5)	35 (9.8)		19 (63.3)	6 (20.0)		3 (75.0)			4 (57.1)	1 (14.3)	
食欲減退	74 (20.8)	4 (1.1)		4 (13.3)			2 (50.0)			2 (28.6)		
高血糖	37 (10.4)	13 (3.7)		7 (23.3)	2 (6.7)		1 (25.0)			1 (14.3)		
高カルシウム血症	2 (0.6)											
高カリウム血症	3 (0.8)	1 (0.3)		1 (3.3)								
低ナトリウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)										
高トリグリセリド血症	53 (14.9)	16 (4.5)		9 (30.0)	3 (10.0)					2 (28.6)	1 (14.3)	
低アルブミン血症	3 (0.8)			1 (3.3)								

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)	1 (0.3)		1 (3.3)								
高尿酸血症												
低カリウム血症	2 (0.6)									1 (14.3)		
低カルシウム血症												
痛風							1 (25.0)					
高ナトリウム血症	2 (0.6)											
低リン酸血症	2 (0.6)			1 (3.3)	1 (3.3)							
低血糖症												
低マグネシウム血症	3 (0.8)											
脂質異常症	1 (0.3)			1 (3.3)								
耐糖能障害				1 (3.3)								
高コレステロール血症	27 (7.6)			1 (3.3)						1 (14.3)		
糖尿病	4 (1.1)	1 (0.3)										
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	2 (0.6)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)	1 (0.3)										
電解質失調												
ヘモクロマトーシス												
鉄欠乏	2 (0.6)											
多飲症	1 (0.3)											
２型糖尿病	2 (0.6)											
感染症および寄生虫症	58 (16.3)	6 (1.7)	1 (0.3)	10 (33.3)	2 (6.7)					1 (14.3)	1 (14.3)	
鼻咽頭炎				1 (3.3)								
上気道感染	7 (2.0)											
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
肺炎	9 (2.5)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (3.3)	1 (3.3)					1 (14.3)	1 (14.3)	

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
気管支炎	1 (0.3)											
インフルエンザ				1 (3.3)								
結膜炎	1 (0.3)											
帯状疱疹	1 (0.3)			1 (3.3)								
副鼻腔炎	5 (1.4)			1 (3.3)								
皮膚感染	1 (0.3)											
膀胱炎	1 (0.3)											
歯肉炎	1 (0.3)			2 (6.7)								
口腔カンジダ症	2 (0.6)			1 (3.3)								
敗血症				1 (3.3)	1 (3.3)							
歯感染												
肺感染	1 (0.3)	1 (0.3)										
咽頭炎												
気道感染	1 (0.3)											
憩室炎												
毛包炎	3 (0.8)			1 (3.3)								
胃腸炎												

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
蜂巣炎	5 (1.4)			1 (3.3)	1 (3.3)							
耳感染												
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 (0.8)											
口腔ヘルペス												
爪囲炎	6 (1.7)											
歯周炎				1 (3.3)								
膿疱性皮疹	2 (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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
体部白癬												
脳膿瘍												
細気管支炎												
気管支肺炎												
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	2 （ 0.6）											
熱性感染症												
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												
単径部膿瘍												
単径部感染												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)											
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	3 (0.8)											
尿路性敗血症												
膣感染												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)	1 (0.3)										
麦粒腫				1 (3.3)								
咬傷感染												
限局性感染	2 (0.6)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (3.3)								
マイコプラズマ性肺炎				1 (3.3)								
腎盂腎炎	1 (0.3)											
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	74 (20.8)	1 (0.3)		9 (30.0)			1 (25.0)			2 (28.6)		
頭痛	15 (4.2)	1 (0.3)		4 (13.3)								
浮動性めまい	8 (2.2)			1 (3.3)								
錯感覚	3 (0.8)											
味覚異常	43 (12.1)			5 (16.7)			1 (25.0)			2 (28.6)		
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)											
感覚鈍麻	2 (0.6)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
坐骨神経痛												
健忘	1 (0.3)											
神経痛	3 (0.8)											
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 (0.3)											
会話障害												
失神												
振戦	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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 （ 0.3）											
協調運動異常												
硬膜動静脈瘻												
異常感覚	5 （ 1.4）											
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												

医師から報告された有害事象名は，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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	3 (0.8)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (3.3)								
第７脳神経麻痺												
声帯麻痺												
血液およびリンパ系障害	91 (25.6)	31 (8.7)		14 (46.7)	3 (10.0)		2 (50.0)			1 (14.3)	1 (14.3)	
貧血	77 (21.6)	27 (7.6)		14 (46.7)	3 (10.0)		2 (50.0)			1 (14.3)	1 (14.3)	
リンパ球減少症	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	9 (2.5)	2 (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	4 (1.1)	1 (0.3)		1 (3.3)								
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	3 (0.8)											
骨髄障害												
出血性素因	1 (0.3)											
正色素性正球性貧血	1 (0.3)											
赤血球増加症												
血管障害	8 (2.2)	4 (1.1)		3 (10.0)								
高血圧	6 (1.7)	4 (1.1)		3 (10.0)								
低血圧												
ほてり	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
潮紅	1 （ 0.3）											
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												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	10 (2.8)			1 (3.3)								
不眠症	4 (1.1)			1 (3.3)								
不安	1 (0.3)											
うつ病	2 (0.6)											
錯乱状態												
激越												
譫妄												
易刺激性	1 (0.3)											
精神状態変化												
幻覚												
リビドー減退												
感情障害												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
睡眠異常												
多幸気分												
幻視												
精神障害												
気分変化	2 (0.6)											
気分動揺												
神経過敏												
人格変化												
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	14 (3.9)	3 (0.8)		8 (26.7)	3 (10.0)							
頻尿	1 (0.3)											
急性腎不全	2 (0.6)	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	3 (0.8)			5 (16.7)	2 (6.7)							
腎不全												
尿閉												
排尿困難	3 (0.8)											
血尿	1 (0.3)			1 (3.3)								
夜間頻尿												
腎機能障害	1 (0.3)			2 (6.7)	1 (3.3)							
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												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
多尿	1 (0.3)											
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 (0.3)											
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	6 (1.7)	1 (0.3)										
注入に伴う反応												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	2 (0.6)											
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 (0.3)											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
創傷	2 （ 0.6）											
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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	20 (5.6)			4 (13.3)								
眼乾燥	4 (1.1)			1 (3.3)								
流涙増加	5 (1.4)			1 (3.3)								
霧視												
視力障害	4 (1.1)											
複視												
白内障												
眼の障害												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
眼そう痒症				1 (3.3)								
眼瞼浮腫	2 (0.6)			1 (3.3)								
眼窩周囲浮腫	3 (0.8)			1 (3.3)								
視力低下	1 (0.3)											
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 (0.3)											
眼球浮腫												
眼瞼下垂												
緑内障												
虹彩毛様体炎												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
眼充血												
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 (3.3)								
眼部腫脹	2 (0.6)											
眼瞼刺激												
眼窩浮腫												
眼窩脂肪ヘルニア				1 (3.3)								
網膜血管障害												
心臓障害	7 (2.0)	3 (0.8)		1 (3.3)								
狭心症	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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (3.3)								
心房細動												
心筋梗塞												
頻脈	1 (0.3)											
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 (0.3)	1 (0.3)										
心粗動	1 (0.3)											
心臓内血栓												
左室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)										
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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 (0.3)	1 (0.3)										
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	4 (1.1)											
甲状腺機能低下症	2 (0.6)											
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)											
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 (0.3)											
生殖系および乳房障害	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．

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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)											
骨盤痛	1 (0.3)											
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												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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	4 (1.1)											
耳鳴												
回転性めまい	3 (0.8)											
耳そう痒症												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）	発現 発現率 者数 （%）
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	1 (0.3)											
過敏症	1 (0.3)											
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 (10.0)								
胆嚢炎												
肝機能異常				1 (3.3)								
脂肪肝												
自己免疫性肝炎												
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 2.7.4.7-46　人種を層別因子とした Everolimus 群における副作用の Grade 別発現頻度（国際共同第Ⅲ相試験：ONO-4538-03/CA209025）

（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	EVEROLIMUS											
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
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 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												
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 (6.7)								
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.6.58 を改変］

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	1	1	0	0	1	0	0
	貧血	1	1	0	0	1	3	3
	赤芽球癆	0	0	0	0	0	1	1
	発熱性好中球減少症	1	1	0	0	1	0	0
	溶血性貧血	0	0	0	0	0	1	1
	リンパ節症	0	0	1	1	1	0	0
	好中球減少症	0	0	0	0	0	1	1
	汎血球減少症	1	1	0	0	1	1	1
	血小板減少症	1	1	1	1	2	1	1
血液およびリンパ系障害		**5**	**5**	**2**	**2**	**7**	**8**	**8**
心臓障害	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	1	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 1）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	狭心症	0	0	0	0	0	1	1
	心房細動	0	0	0	0	0	1	1
	心停止	0	0	0	0	0	0	1
	心障害	1	1	0	0	1	0	0
	心不全	0	0	0	0	0	1	1
	急性心不全	0	0	0	0	0	1	1
	心肥大	0	0	0	0	0	1	1
	心筋梗塞	1	1	0	0	1	0	0
	心嚢液貯留	0	0	0	0	0	1	1
心臓障害		2	2	0	0	2	7	8
耳および迷路障害	難聴	1	1	0	0	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 2）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	感音性難聴	0	0	0	0	0	1	1
耳および迷路障害		**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**1**
内分泌障害	副腎障害	0	0	0	0	0	1	1
	副腎機能不全	0	0	0	0	0	3	4
	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	3	3
	下垂体炎	1	1	1	1	2	0	0
	下垂体機能低下症	0	0	0	0	0	3	3
	甲状腺機能低下症	1	1	5	5	6	2	2
	原発性甲状腺機能低下症	0	0	1	1	1	0	0
	甲状腺障害	0	0	1	1	1	1	1
	甲状腺炎	0	0	1	1	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 3）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
内分泌障害		**2**	**2**	**9**	**9**	**11**	**13**	**14**
眼障害	失明	2	2	0	0	2	0	0
	眼の障害	0	0	0	0	0	0	1
	眼刺激	0	0	1	1	1	0	0
	流涙増加	0	0	1	1	1	0	0
	ぶどう膜炎	1	1	0	0	1	2	2
眼障害		**3**	**3**	**2**	**2**	**5**	**2**	**3**
胃腸障害	腹部不快感	0	0	1	1	1	0	0
	腹部膨満	0	0	2	2	2	0	0
	腹痛	1	1	2	2	3	3	5
	腹水	0	0	0	0	0	0	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 4）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	自己免疫性膵炎	0	0	0	0	0	1	1
	口唇炎	0	0	0	0	0	1	1
	大腸炎	2	2	0	0	2	8	11
	便秘	1	1	2	2	3	1	2
	下痢	6	7	6	6	13	11	13
	消化不良	0	0	1	1	1	0	0
	嚥下障害	0	0	1	1	1	0	0
	小腸炎	0	0	0	0	0	0	1
	腸炎	0	1	0	0	1	2	2
	放屁	0	0	1	1	1	0	0
	胃潰瘍	0	0	0	0	0	2	2

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 5）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	胃炎	0	0	0	0	0	2	2
	胃腸出血	0	0	0	0	0	1	1
	消化管穿孔	1	1	0	0	1	2	2
	イレウス	1	1	0	0	1	1	2
	麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	1	1
	腸管穿孔	0	0	0	0	0	0	1
	過敏性腸症候群	0	0	1	1	1	0	0
	メレナ	0	0	0	0	0	1	1
	悪心	2	2	7	7	9	4	6
	食道潰瘍	0	0	0	0	0	1	1
	口腔内不快感	0	0	1	1	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 6）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	レッチング	0	0	1	1	1	0	0
	小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1
	口内炎	0	0	1	1	1	0	0
	嘔吐	1	1	2	2	3	4	5
胃腸障害		**15**	**17**	**29**	**29**	**46**	**46**	**62**
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行不能	2	2	0	0	2	0	0
	有害事象	0	0	1	1	1	0	0
	無力症	0	0	1	1	1	1	1
	カテーテル留置部位紅斑	0	1	0	0	1	0	0
	胸痛	1	1	3	3	4	1	1
	悪寒	1	1	5	5	6	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 7）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	死亡	30	33	0	0	33	5	5
	疲労	1	1	7	8	9	4	4
	熱感	0	0	1	1	1	0	0
	歩行障害	0	0	0	0	0	0	1
	全身健康状態低下	2	2	0	0	2	0	0
	注入部位血管外漏出	0	0	1	1	1	0	0
	限局性浮腫	0	0	0	0	0	1	1
	倦怠感	0	0	4	4	4	0	0
	粘膜の炎症	0	0	0	0	0	1	1
	浮腫	0	1	1	2	3	0	0
	末梢性浮腫	0	0	1	1	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 8）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	疼痛	1	1	2	2	3	0	1
	末梢腫脹	0	0	2	2	2	0	0
	発熱	5	5	12	12	17	8	11
	腫脹	0	0	1	1	1	0	0
	全身性炎症反応症候群	3	3	0	0	3	0	0
	治療効果減弱	1	1	0	0	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		**47**	**52**	**42**	**44**	**96**	**21**	**26**
肝胆道系障害	急性肝不全	0	0	0	0	0	1	1
	胆管狭窄	0	0	0	0	0	1	1
	急性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	1
	胆汁うっ滞	1	1	0	0	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 9）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	肝機能異常	0	0	4	4	4	6	6
	脂肪肝	1	1	0	0	1	0	0
	肝炎	2	2	0	0	2	0	0
	肝毒性	1	1	1	1	2	1	1
	黄疸	1	1	0	0	1	0	0
	肝障害	1	1	0	0	1	1	1
肝胆道系障害		**7**	**7**	**5**	**5**	**12**	**10**	**11**
免疫系障害	アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	2	2
	サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	0	1	1
	過敏症	0	0	1	1	1	1	1
	免疫系障害	0	0	1	1	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 10）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
免疫系障害		**0**	**0**	**2**	**2**	**2**	**4**	**4**
感染症および寄生虫症	細菌感染	1	1	0	0	1	1	1
	蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1
	感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	1	2
	ウイルス性眼感染	0	0	1	1	1	0	0
	帯状疱疹	0	0	0	0	0	1	2
	肺感染	0	0	0	0	0	1	1
	髄膜炎	0	0	0	0	0	1	1
	鼻咽頭炎	0	0	1	1	1	0	0
	眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	2	2
	歯周炎	0	0	0	0	0	0	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 11）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	肺炎	2	2	0	0	2	5	5
	細菌性肺炎	0	0	0	0	0	3	3
	膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1
	敗血症	0	0	0	0	0	1	1
	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1	1
	上気道感染	0	0	0	0	0	0	1
	尿路感染	0	0	0	0	0	0	1
感染症および寄生虫症		**3**	**3**	**2**	**2**	**5**	**17**	**24**
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	1	1	0	0	1	0	0
	角膜擦過傷	1	1	0	0	1	0	0
	薬剤誤投与	0	0	0	0	0	1	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 12）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	転倒	1	1	0	0	1	0	1
	股関節部骨折	1	1	0	0	1	0	0
	誤った投与期間	0	0	2	2	2	0	0
	製品の誤った保存	0	0	1	1	1	0	0
	注入に伴う反応	3	4	3	3	7	3	3
	口腔内損傷	0	0	1	1	1	0	0
	適応外使用	0	0	18	19	19	0	0
	放射線性粘膜炎	0	0	0	0	0	1	1
	硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1
	各種物質毒性	0	0	0	0	0	1	1
	過少量投与	0	0	2	2	2	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 13）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	創傷	1	1	0	0	1	0	0
	薬剤使用過程における誤った技法	0	0	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症		**8**	**9**	**28**	**29**	**38**	**6**	**8**
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1	1	1	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	3	4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	3	3
	好塩基球数増加	1	1	0	0	1	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	1	1
	血中ビリルビン増加	1	1	0	0	1	0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	1	1
	血中クレアチニン増加	2	2	0	0	2	1	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 14）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	血中ブドウ糖増加	0	0	1	1	1	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1	1
	血圧低下	0	0	0	0	0	1	1
	血圧上昇	1	1	0	0	1	0	0
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	1	1	1	2	0	0
	体温上昇	0	0	1	1	1	0	0
	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2	2	2	2	2
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1	1
	ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1	1
	肝酵素上昇	1	1	0	0	1	0	0
	肝機能検査	0	0	1	1	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 15）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	肝機能検査異常	0	0	2	2	2	1	1
	好中球数減少	1	1	0	0	1	0	0
	酸素飽和度低下	0	1	1	1	2	0	0
	血小板数異常	0	0	1	1	1	0	0
	血小板数減少	0	0	1	1	1	5	5
	サイログロブリン増加	0	0	1	1	1	0	0
	甲状腺機能検査異常	0	0	1	1	1	0	0
	遊離サイロキシン増加	0	0	1	1	1	0	0
	遊離トリヨードチロニン増加	0	0	1	1	1	0	0
	尿量減少	0	0	1	1	1	0	0
	体重減少	0	0	2	2	2	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 16）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	白血球数増加	1	1	0	0	1	0	0
臨床検査		**11**	**12**	**19**	**19**	**31**	**21**	**23**
代謝および栄養障害	食欲減退	1	1	0	0	1	2	2
	脱水	1	1	0	0	1	3	4
	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	1
	成長障害	0	0	0	0	0	1	1
	劇症１型糖尿病	0	0	0	0	0	2	2
	高血糖	0	0	1	1	1	0	3
	高カリウム血症	0	0	0	0	0	1	1
	低血糖	0	0	0	0	0	1	1
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1	3

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 17）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	腫瘍崩壊症候群	1	1	0	0	1	2	2
	１型糖尿病	1	1	0	0	1	0	0
代謝および栄養障害		**4**	**4**	**1**	**1**	**5**	**14**	**20**
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0	5	6	6	0	0
	関節炎	1	1	3	3	4	0	0
	背部痛	1	2	2	2	4	0	0
	骨痛	0	0	2	2	2	0	0
	側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1
	椎間板障害	0	0	0	0	0	1	1
	関節硬直	0	0	1	1	1	0	0
	関節腫脹	0	0	2	2	2	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 18）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	筋攣縮	0	0	1	1	1	0	0
	筋力低下	3	3	0	0	3	0	0
	筋骨格痛	1	1	3	3	4	0	0
	筋肉痛	1	1	3	3	4	1	1
	ミオパチー	0	0	0	0	0	1	1
	筋炎	0	0	0	0	0	3	3
	四肢痛	1	1	0	0	1	0	0
	関節リウマチ	1	1	0	0	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害		**9**	**10**	**22**	**23**	**33**	**6**	**7**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	頭蓋内腫瘍出血	0	0	0	0	0	0	1
	肝癌破裂	0	0	0	0	0	1	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 19）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	癌性リンパ管症	0	0	0	0	0	1	1
	悪性新生物進行	15	15	0	0	15	12	17
	悪性胸水	0	0	0	0	0	1	1
	髄膜腫	0	0	0	0	0	1	1
	骨転移	0	0	0	0	0	1	1
	中枢神経系転移	1	1	0	0	1	0	0
	肺転移	0	1	0	0	1	0	0
	リンパ節転移	0	0	0	0	0	1	1
	脊椎転移	0	0	0	0	0	0	1
	骨髄異形成症候群	1	1	0	0	1	0	0
	新生物進行	1	1	0	0	1	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 20）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		18	1	0	0	19	18	25
神経系障害	脳浮腫	1	1	0	0	1	0	0
	灼熱感	0	0	1	1	1	0	0
	脳出血	0	0	0	0	0	1	1
	脳梗塞	0	0	0	0	0	1	1
	脳血管発作	0	0	0	0	0	1	1
	認知障害	0	0	0	0	0	0	1
	意識レベルの低下	0	0	0	0	0	1	1
	浮動性めまい	0	0	1	1	1	1	1
	頭蓋内出血	0	0	0	0	0	1	1
	頭痛	0	0	3	3	3	4	5

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 21）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	感覚鈍麻	1	1	0	0	1	0	0
	虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	1	1
	嗜眠	0	0	0	1	1	0	0
	意識消失	0	0	0	0	0	1	1
	単麻痺	0	0	0	0	0	1	1
	重症筋無力症	0	0	0	0	0	3	3
	筋無力症候群	1	1	0	0	1	0	0
	神経痛	1	1	0	0	1	0	0
	末梢性ニューロパチー	1	1	0	0	1	0	0
	視神経炎	0	0	0	0	0	0	1
	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	2	2

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 22）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	失神	0	0	1	1	1	2	2
	振戦	1	1	3	3	4	0	0
	第６脳神経麻痺	1	1	0	0	1	0	0
神経系障害		**7**	**7**	**9**	**10**	**17**	**20**	**23**
精神障害	不安	1	1	0	0	1	0	0
	錯乱状態	1	1	0	0	1	1	2
	失見当識	0	0	0	0	0	0	1
	精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1
	気分変化	0	0	1	1	1	0	0
	昏眠	1	1	0	0	1	0	0
精神障害		**3**	**3**	**1**	**1**	**4**	**1**	**4**

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 23）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
腎および尿路障害	急性腎不全	0	0	0	0	0	2	3
	着色尿	1	1	0	0	1	0	0
	腎炎	2	2	0	0	2	1	1
	ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	1	1
	頻尿	1	1	0	0	1	0	0
	腎不全	1	1	0	0	1	0	1
	腎機能障害	0	0	0	0	0	2	2
	腎尿細管障害	0	0	0	0	0	1	1
	尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	1	1
	尿閉	0	0	0	0	0	1	1
腎および尿路障害		**5**	**5**	**0**	**0**	**5**	**9**	**11**

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 24）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	1	1	0	0	1	0	0
	咳嗽	1	1	8	8	9	0	0
	発声障害	0	0	1	1	1	1	1
	呼吸困難	6	6	1	1	7	1	1
	喀血	0	0	1	1	1	1	1
	低酸素症	3	3	0	0	3	1	1
	間質性肺疾患	0	0	0	0	0	12	12
	肺障害	0	0	0	0	0	3	3
	口腔咽頭痛	0	0	1	1	1	0	0
	胸水	3	3	1	1	4	8	8
	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1	1

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 25）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	肺臓炎	7	7	0	1	8	3	7
	気胸	0	0	0	0	0	1	1
	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	1
	肺水腫	0	0	0	0	0	2	2
	呼吸不全	0	0	0	0	0	3	3
	副鼻腔障害	0	0	1	1	1	0	0
	喘鳴	0	0	2	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		**21**	**21**	**16**	**17**	**38**	**37**	**42**
皮膚および皮下組織障害	後天性毛髪色素欠乏症	0	0	1	1	1	0	0
	乾癬様皮膚炎	1	1	0	0	1	0	0
	紅斑	0	0	2	2	2	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 26）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	多形紅斑	1	1	0	0	1	0	0
	毛髪成長異常	0	0	1	1	1	0	0
	白斑	0	0	3	3	3	0	0
	そう痒症	1	1	3	3	4	0	1
	乾癬	0	0	0	0	0	1	1
	発疹	2	2	6	6	8	2	4
	全身性皮疹	0	0	1	1	1	0	1
	斑状皮疹	0	0	0	0	0	1	1
	斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1	1
	丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	1	1
	そう痒性皮疹	0	0	2	2	2	0	0

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 27）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	皮膚病変	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚腫脹	0	0	0	0	0	1	1
	蕁麻疹	0	0	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害		**5**	**5**	**20**	**21**	**26**	**7**	**11**
外科および内科処置	脳手術	1	1	0	0	1	0	0
	入院	1	1	0	0	1	0	0
	外科手術	1	1	0	0	1	0	0
外科および内科処置		**3**	**3**	**0**	**0**	**3**	**0**	**0**
血管障害	塞栓症	0	0	0	0	0	1	2
	出血	0	2	0	0	2	1	1
	高血圧	0	0	0	0	0	4	4

表 2.7.4.7-47　副作用の一覧（市販後）（続き 28）

器官別大分類	基本語	自発報告（当局報告及び論文からの情報）					市販後非介入試験及びその他の情報源	
		重篤		非重篤		合計	重篤	
		調査期間	累積	調査期間	累積	累積	調査期間	累積
	低血圧	3	3	1	1	4	1	1
	末梢冷感	0	0	1	1	1	0	0
血管障害		3	5	2	2	7	7	8
総計		182	195	211	218	413	275	343

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価（薬食審査発 0323 第 1 号，平成 24 年 3 月 23 日）	5.4-29
2）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-21

2.7.3 臨床的有効性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.	5.4-19
2）Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model as a Prognostic Tool in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Previously Treated with First-Line Targeted Therapy: A Population-Based Study. Lancet Oncol. 2015;16:293-300.	5.4-20
3）Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic Model for Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Kidney Cancer Working Group. Clin Cancer Res. 2011;17:5443-50.	5.4-23
4）Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2530-40.	5.4-24
5）Shinohara N, Obara W, Tatsugami K, Naito S, Kamba T, Takahashi M, et al. Prognosis of Japanese Patients with Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Molecular-Targeted Therapy. Cancer Sci. 2015;106:618-26.	5.4-25
6）Négrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic Factors of Survival and Rapid Progression in 782 Patients with	5.4-26

Metastatic Renal Carcinomas Treated by Cytokines: A Report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol. 2002;13:1460-8.	
7）Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1055.	5.4-27
8）腎癌診療ガイドライン　2011 年版　日本泌尿器科学会編	5.4-4
9）Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Kidney Cancer, Version 3. 2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:151-9.	5.4-2
10）Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii49–56.	5.4-3
11）Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-13.	5.4-22
12）Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application. Int Immunol 2007;19:813-24.	5.4-30
13）Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med. 2012;366:2443-54.	5.4-31

2.7.4 臨床的安全性の参考文献

参考文献	添付資料番号
1）Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus Best Supportive Care in Previously Treated Patients with Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Randomised, Placebo-Controlled Multicentre Study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005;366:1527-37.	5.4-32
2）Akinosoglou KS, Karkoulias K, Marangos M. Infections Complications in Patients with Lung Cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:8-18.	5.4-33
3）U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.	5.4-34

4）Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	5.4-21

2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 14
2.7.6.1　第Ⅰ相試験　悪性腫瘍患者における単回／反復投与試験（ONO-4538-01）（評価資料） 16
2.7.6.2　A Phase 1, Open-Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients with Selected Refractory or Relapsed Malignancies［CA209001（MDX1106-01）］（評価資料） 70
2.7.6.3　A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies［CA209003（MDX1106-03）］（評価資料） 151
2.7.6.4　A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose-escalation Study of BMS-936558 (MDX-1106) in Subjects with Selected Advanced or Recurrent Malignancies［CA209003（MDX1106-03）］－Addendum 1 to Final Clinical Study Report（評価資料） 227
2.7.6.5　A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects With Progressive Advanced / Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209010）（評価資料） 236
2.7.6.6　A Randomized, Blinded, Phase 2 Dose-Ranging Study of Nivolumab (MDX-1106, BMS-936558) in Subjects With Progressive Advanced / Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209010）- Addendum 01 to the Final Clinical Study Report（評価資料） 307
2.7.6.7　A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab (BMS-936558) vs Everolimus in Subjects with Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Who Have Received Prior Anti-Angiogenic Therapy（CA209025）（評価資料） 356
2.7.6.8　付録 523

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 15
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験） 16
表 2.7.6.1-2　単回投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験） 21

表 2.7.6.1-3　反復投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）.....23
表 2.7.6.1-4　継続投与期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）.....25
表 2.7.6.1-5　長期観察期の治験スケジュール（ONO-4538-01 試験）.....27
表 2.7.6.1-6　中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験）.....30
表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験）.....32
表 2.7.6.1-8　投与状況（ONO-4538-01 試験）.....34
表 2.7.6.1-9　最良総合効果（ONO-4538-01 試験）.....34
表 2.7.6.1-10　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）.....37
表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）.....39
表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）.....41
表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）.....48
表 2.7.6.1-14　重篤な有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）.....56
表 2.7.6.1-15　投与中止の原因となった有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）.....58
表 2.7.6.1-16　心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）.....63
表 2.7.6.1-17　胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）.....64
表 2.7.6.1-18　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）.....66
表 2.7.6.1-19　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて反復静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）.....66
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CA209001 試験）.....70
表 2.7.6.2-2　単回投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）.....75
表 2.7.6.2-3　単回投与期の初回コホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）.....78
表 2.7.6.2-4　単回投与期の 2 回目以降のコホート 1 日目の治験スケジュール（CA209001 試験）.....79
表 2.7.6.2-5　反復投与期の治験スケジュール（CA209001 試験）.....80
表 2.7.6.2-6　長期観察期の治験スケジュール（CA209001 試験）.....82

表 2.7.6.2-7　被験者の内訳（CA209001 試験）.....84
表 2.7.6.2-8　背景因子の一様性（CA209001 試験）.....85
表 2.7.6.2-9　投与状況（CA209001 試験）.....87
表 2.7.6.2-10　奏効率及び病勢制御率（CA209001 試験）.....89
表 2.7.6.2-11　PSA 奏効及び PSA 進行（CA209001 試験）.....90
表 2.7.6.2-12　奏効までの期間及び奏効期間（CA209001 試験）.....91
表 2.7.6.2-13　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209001 試験）.....93
表 2.7.6.2-14　有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）.....95
表 2.7.6.2-15　副作用の項目別発現頻度（CA209001 試験）.....113
表 2.7.6.2-16　有害事象（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）.....121
表 2.7.6.2-17　副作用（Grade 3 以上）の項目別発現頻度（CA209001 試験）.....127
表 2.7.6.2-18　重篤な有害事象の項目別発現頻度（CA209001 試験）.....132
表 2.7.6.2-19　他の重要な有害事象を発現した被験者一覧（CA209001 試験）.....137
表 2.7.6.2-20　免疫関連有害事象の発現頻度（CA209001 試験）.....140
表 2.7.6.2-21　臨床検査値の副作用の発現頻度（全被験者における発現率が 10%以上）（CA209001 試験）.....142
表 2.7.6.2-22　ECOG Performance Status（CA209001 試験）.....144
表 2.7.6.2-23　薬物動態パラメータの要約統計量（CA209001 試験）.....147
表 2.7.6.2-24　Cmax 及び AUCinf の用量比例性評価の要約（CA209001 試験）.....148
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209003 試験）.....151
表 2.7.6.3-2　治験デザイン（CA209003 試験）.....156
表 2.7.6.3-3　背景因子の一様性（CA209003 試験）.....159
表 2.7.6.3-4　前治療の要約（CA209003 試験）.....161
表 2.7.6.3-5　投与状況（CA209003 試験）.....163
表 2.7.6.3-6　治験中止理由及び治験薬投与中止理由（CA209003 試験）.....165
表 2.7.6.3-7　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験）.....167
表 2.7.6.3-8　腎細胞がん患者における最良総合効果，奏効率，24 週間安定率，奏効までの期間（CA209003 試験）.....169
表 2.7.6.3-9　奏効期間（CA209003 試験）.....171
表 2.7.6.3-10　がん腫別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）.....176
表 2.7.6.3-11　用量別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（CA209003 試験）.....177
表 2.7.6.3-12　有害事象の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）.....179
表 2.7.6.3-13　副作用の Grade 別発現頻度（10%以上）（CA209003 試験）.....181

表 2.7.6.3-14　治験薬最終投与後 100 日以内に認められた死亡例（CA209003 試験）.....190
表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象の Grade 別発現頻度（CA209003 試験）.....192
表 2.7.6.3-16　重篤な副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....201
表 2.7.6.3-17　投与中止の原因となった有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....205
表 2.7.6.3-18　投与中止の原因となった副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....208
表 2.7.6.3-19　ベースラインから 2 Grade 以上の悪化が認められた臨床検査値一覧（CA209003 試験）.....211
表 2.7.6.3-20　免疫原性（CA209003 試験）.....216
表 2.7.6.3-21　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの，サイクル 1 及びサイクル 3 における薬物動態パラメータ（CA209003 試験）.....219
表 2.7.6.3-22　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときのトラフ濃度及び Ceoi（CA209003 試験）.....221
表 2.7.6.3-23　サイクル 1 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）.....223
表 2.7.6.3-24　サイクル 3 で得られた ONO-4538 の Cmax 及び AUCtau の用量比例性に関する結果（CA209003 試験）.....223
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（CA209003 試験，Addendum 1）.....227
表 2.7.6.4-2　がん腫別の有効性の要約（CA209003 試験，Addendum 1）.....228
表 2.7.6.4-3　奏効期間（CA209003 試験，Addendum 1）.....230
表 2.7.6.4-4　全生存期間（CA209003 試験，Addendum 1）.....233
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209010 試験）.....236
表 2.7.6.5-2　被験者の内訳（CA209010 試験）.....242
表 2.7.6.5-3　背景因子の一様性（CA209010 試験）.....245
表 2.7.6.5-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）.....246
表 2.7.6.5-5　前治療の状況（CA209010 試験）.....248
表 2.7.6.5-6　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験）.....250
表 2.7.6.5-7　有効性の結果の要約（CA209010 試験）.....251
表 2.7.6.5-8　実施施設の医師判定による奏効に至るまでの期間及び奏効期間（CA209010 試験）.....254
表 2.7.6.5-9　免疫関連 PFS（irPFS）（CA209010 試験）.....258
表 2.7.6.5-10　免疫関連奏効率（irRR）（CA209010 試験）.....260

表 2.7.6.5-11　安全性の結果の要約（CA209010 試験）.....262
表 2.7.6.5-12　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度（CA209010 試験）.....264
表 2.7.6.5-13　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209010 試験）.....270
表 2.7.6.5-14　留意すべき副作用の項目別発現頻度（CA209010 試験）.....273
表 2.7.6.5-15　死亡（CA209010 試験）.....276
表 2.7.6.5-16　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）.....278
表 2.7.6.5-17　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）.....281
表 2.7.6.5-18　用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約（CA209010 試験）.....299
表 2.7.6.5-19　QTcF 間隔のカテゴリカル解析（QTcF 間隔及びΔQTcF の最大値）（CA209010 試験）.....300
表 2.7.6.5-20　時間を対応させたニボルマブ血清中濃度における ΔQTcF の平均最大予測値と 90%CI（CA209010 試験）.....302
表 2.7.6.5-21　免疫原性の要約（CA209010 試験）.....304
表 2.7.6.5-22　各用量群の血清中ニボルマブ濃度（μg/mL）－薬物濃度測定が行われた被験者（CA209010 試験）.....305
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209010 試験，Addendum 01）.....307
表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（CA209010 試験，Addendum 01）.....311
表 2.7.6.6-3　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験，Addendum 01）.....313
表 2.7.6.6-4　各用量群の PFS の要約及び用量群間のハザード比（CA209010 試験，Addendum 01）.....315
表 2.7.6.6-5　各用量群の OS の要約及び用量群間のハザード比（CA209010 試験，Addendum 01）.....319
表 2.7.6.6-6　OS に関する多変量解析結果（CA209010 試験，Addendum 01）.....320
表 2.7.6.6-7　安全性の結果の要約（CA209010 試験，Addendum 01）.....323
表 2.7.6.6-8　留意すべき有害事象及び副作用の要約（CA209010 試験，Addendum 01）.....326
表 2.7.6.6-9　留意すべき副作用の項目別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）.....328
表 2.7.6.6-10　死亡（CA209010 試験，Addendum 01）.....332
表 2.7.6.6-11　重篤な副作用の要約（CA209010 試験，Addendum 01）.....334
表 2.7.6.6-12　投与中止に至った副作用（CA209010 試験，Addendum 01）.....336
表 2.7.6.6-13　PD-L1 の発現状況（CA209010 試験，Addendum 01）.....350
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....356

表 2.7.6.7-2　治療期を終了した被験者の内訳（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....364
表 2.7.6.7-3　背景因子の一様性（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....366
表 2.7.6.7-4　累積投与量及び相対用量強度（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....370
表 2.7.6.7-5　有効性の結果の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....372
表 2.7.6.7-6　実施施設の医師判定による BOR（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....376
表 2.7.6.7-7　奏効に至るまでの期間及び奏効期間（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....378
表 2.7.6.7-8　安全性の結果の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....382
表 2.7.6.7-9　留意すべき有害事象の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....386
表 2.7.6.7-10　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....390
表 2.7.6.7-11　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....392
表 2.7.6.7-12　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....394
表 2.7.6.7-13　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....396
表 2.7.6.7-14　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....398
表 2.7.6.7-15　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....400
表 2.7.6.7-16　過敏症／注入反応の留意すべき有害事象及び副作用の項目別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....403
表 2.7.6.7-17　死亡（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....404
表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）
.....406
表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度
（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....421
表 2.7.6.7-20　肝機能異常の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....518
表 2.7.6.7-21　甲状腺機能異常（ONO-4538-03/CA209025 試験）.....520
表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....523
表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）.....554
表 2.7.6.8-3　重篤な副作用の個別症例の詳細（CA209003 試験）.....566

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験, Addendum 01）..... 610
表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）..... 718

図

図 2.7.6.1-1　解析対象集団（ONO-4538-01 試験）..... 28
図 2.7.6.1-2　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）..... 65
図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）..... 67
図 2.7.6.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209001 試験）..... 92
図 2.7.6.2-2　単回投与時の平均血清中濃度（＋標準偏差）推移（CA209001 試験）..... 147
図 2.7.6.2-3　単回投与時の Cmax の用量比例性の評価（CA209001 試験）..... 148
図 2.7.6.2-4　単回投与時の AUCinf の用量比例性の評価（CA209001 試験）..... 149
図 2.7.6.3-1　腎細胞がん患者における 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 群の腫瘍の変化率（CA209003 試験）..... 170
図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）..... 172
図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験）..... 174
図 2.7.6.3-4　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの, サイクル 1 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）..... 217
図 2.7.6.3-5　非日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 0.1～10 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したときの, サイクル 3 における血清中 ONO-4538 濃度推移（CA209003 試験）..... 218
図 2.7.6.3-6　ONO-4538 のトラフ濃度（個々の被験者の値及び幾何平均値）（CA209003 試験）..... 222
図 2.7.6.3-7　サイクル 1 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）..... 223
図 2.7.6.3-8　サイクル 3 における AUCtau の用量比例性（CA209003 試験）..... 224
図 2.7.6.3-9　サイクル 1 及びサイクル 3 で得られた ONO-4538 のトラフ濃度（用量で補正した値）をがん腫ごとに示した箱ひげ図（CA209003 試験）..... 225

図 2.7.6.4-1　RECIST 判定による奏効例と non-conventional benefit が認められた被験者の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1 ）..... 231
図 2.7.6.4-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1 ）..... 232
図 2.7.6.4-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209003 試験，Addendum 1）..... 233
図 2.7.6.5-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（Randomized Subjects）（CA209010 試験）..... 252
図 2.7.6.5-2　OS の Kaplan-Meier 曲線（Randomized Subjects）（CA209010 試験）..... 255
図 2.7.6.5-3　腫瘍径の変化率の推移（Subjects Treated Beyond Progression）（CA209010 試験）..... 256
図 2.7.6.5-4　ΔQTcF と時間を対応させたニボルマブ血清中濃度との関係（CA209010 試験）..... 301
図 2.7.6.6-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）..... 316
図 2.7.6.6-2　奏効を示した被験者における，奏効に至るまでの期間，奏効期間，投与期間及び死亡に関するチャート（CA209010 試験，Addendum 01）..... 317
図 2.7.6.6-3　奏効期間（CA209010 試験，Addendum 01）..... 318
図 2.7.6.6-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）..... 321
図 2.7.6.7-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験，all randomized subjects）..... 375
図 2.7.6.7-2　腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）（ONO-4538-03/CA209025 試験）..... 377

略号及び用語の定義一覧

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

略号及び用語の定義一覧（続き 1）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
NCI CTCAE	National Cancer Institute 有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
CV	変動係数
CYP	cytochrome P450
DLT	用量制限毒性
DOR	全奏効期間
DSD	SD が持続した期間
EB	エプスタイン・バー
ECG	12 誘導心電図
ECL	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮成長因子受容体
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包理
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する法令
HBs	B 型肝炎ウイルス表面蛋白
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HR	心拍数の実測値
HTLV-1	成人 T 細胞白血病ウイルス
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	インターフェロン
Ig	免疫グロブリン
IL	インターロイキン
irPFS	免疫関連無増悪生存期間
irRECIST	免疫関連 RECIST
irRR	免疫関連奏効率
IV	静脈内
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	日本癌治療学会

略号及び用語の定義一覧（続き 2）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnofsky Performance Score
LDH	乳酸脱水素酵素
LHRH	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LLN	基準範囲下限
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA ver. 17.0J	ICH 国際医薬用語集日本語版　バージョン 17.0
MEL	悪性黒色腫
MRI	核磁気共鳴画像法
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTD	最大耐量
mTOR	mammalian target of rapamycin
NA	Not Applicable
NR	Not Reached
NSCLC	非小細胞肺がん
NSE	神経特異エノラーゼ
NSQ	非扁平上皮
ONO-4538	オプジーボ
ORR	全奏効率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核球
PC	前立腺がん
PCI	経皮的冠動脈形成術
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	進行
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
PD-L2	Programmed cell death-ligand 2
PET	陽電子放出断層撮影
PFS	無増悪生存期間
PFSR	PFS 率
PgP	P 糖タンパク質
PK	薬物動態
PR	部分奏効
ProGRP	ガストリン放出ペプチド前駆体
PSA	前立腺特異抗原
PT	基本語
PTCD	経皮経肝胆管ドレナージ
QOL	Quality of Life
QRS	心電図 QRS 間隔（心室興奮時間）
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	心拍数補正 QT 間隔

略号及び用語の定義一覧（続き 3）

用語及び略号	内容あるいは日本語名称
QTcF	Fridericia 法により心拍数で補正した QT
RANKL	Receptor activator of NF-κB ligand
RCC	腎細胞がん
RDI	相対用量強度
RECIST	固形がんの効果判定基準
RNA	リボ核酸
RT	放射線療法
SAE	重篤な有害事象
SCC	扁平上皮がん関連抗原
SD	安定
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
SpO_2	血中酸素飽和度
SQ	扁平上皮
T1/2	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
Th	胸椎
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
Tmax	最高血清中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	基準範囲上限
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	血管内皮細胞増殖因子受容体
Vss	定常状態分布容積
Vz	消失相における分布容積
WOCBP	妊娠可能な女性

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	投与被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰ相試験（評価資料）	ONO-4538-01	5.3.3.2-1	安全性，忍容性，薬物動態	17 名	非盲検 非対照 用量漸増 単回／反復投与 継続投与 長期観察	ニボルマブ（ONO-4538）： 1，3，10，20 mg/kg 単回投与及び反復投与（Q2W） 静脈内投与	悪性腫瘍患者（日本）	単回投与期： 単回投与 反復投与期： 4 週間 継続投与期： 8 週間 長期観察期： 最長 24 カ月	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験（評価資料）	CA209001 (MDX1106-01)	5.3.3.2-2	安全性，忍容性，薬物動態	39 名 ［RCC：1 名］	非盲検 非対照 用量漸増 単回／反復投与 長期観察	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，1，3，10 mg/kg 単回投与及び反復投与 a) 静脈内投与	悪性腫瘍患者（海外）	単回投与期： 単回投与 反復投与期 a) 長期観察期： 最長 24 カ月	完了 最終報告書
第Ⅰ相試験（評価資料）	CA209003 (MDX1106-03)	5.3.3.2-3.1 5.3.3.2-3.2	安全性，忍容性，薬物動態	306 名 ［RCC：34 名］	非盲検 非対照 用量漸増 反復投与	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.1，0.3，1，3，10 mg/kg Q2W，静脈内投与	悪性腫瘍患者（海外）	最長 36 カ月	完了 最終報告書
第Ⅱ相試験（評価資料）	CA209010	5.3.5.1-1.1 5.3.5.1-1.2	有効性（用量反応性），安全性，薬物動態	167 名	二重盲検 3 群比較	ニボルマブ（ONO-4538）： 0.3，2，10 mg/kg，Q3W， 静脈内投与	RCC（海外）	16 カ月 （最短追跡期間）	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験（評価資料）	ONO-4538-03/ CA209025	5.3.5.1-2.1 5.3.5.1-2.2 5.3.5.1-2.3	有効性，安全性	803 名（日本人：63 名） ［無作為化：821 名（日本人：63 名）］ ニボルマブ（ONO-4538）： 406 名（日本人：37 名） エベロリムス群：397 名 （日本人：26 名）	非盲検 実薬対照	被験薬 ニボルマブ（ONO-4538）： 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 対照薬 エベロリムス： 10 mg，1 日 1 回，経口投与	RCC（国際共同）	最長 43 カ月	継続中 最終報告書

Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与
a）4 週間間隔で 2 回投与後 12 週間の観察

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

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

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-4538-01 試験）

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

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

項目	内容
選択基準（続き）	7）治験薬投与前 4 週間以内に化学療法，免疫療法（腫瘍ワクチン，サイトカインなど）又は手術療法を受けていない患者 8）治験薬投与前 4 週間以内に放射線療法を受けていない患者．また，治験薬投与前 8 週間以内に放射性医薬品（ストロンチウムなど）の投与を受けていない患者 9）前立腺がんの患者の場合，総テストステロンが 50 ng/dL 未満の患者（睾丸摘出術が既に施行されている患者は除く），かつ LHRH 作動薬を使用している場合，治験期間終了まで継続できる患者 10）前立腺がんの患者の場合，治験薬投与前 8 週間以内に抗アンドロゲン受容体療法を受けていない患者（治験薬投与前 8 週間以前より一定の用法用量にて継続し，治験期間中も一定の用法用量にて治療を継続できると判断される場合は登録可能とする） 11）脳及び髄膜に原発巣又は転移巣を認めない患者（無症状かつ治療を必要としない場合は登録可能とする） 12）妊娠する可能性のある女性の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者 13）男性の場合，治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 400 日間の避妊に同意した患者 14）治験薬投与前 7 日以内に実施した臨床検査値が下記の基準を満たす患者 －白血球数が 2000/mm^3 以上かつ好中球が 1500/mm^3 以上 －血小板数が 100000/mm^3 以上 －ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 －AST（GOT）が 82.5 IU/L 以下 －ALT（GPT）が 105 IU/L 以下 －総ビリルビンが 2.4 mg/dL 以下 －クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下
除外基準	1）他の抗体製剤に対して重度の過敏反応の既往がある患者 2）前治療による副作用又は手術療法の影響が残存しており，治験責任医師若しくは治験分担医師が治験薬の安全性評価に影響を及ぼすと判断する患者 3）同時重複がんを有する患者（適切に治療された基底細胞又は上皮内がん，表在膀胱がん，若しくは 5 年間以上の転移・再発が認められない他のがんを除く） 4）自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者，若しくは全身性ステロイドや免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者 5）移植療法を必要とする患者，又は移植療法の既往がある患者 6）免疫抑制剤又は副腎皮質ホルモンの全身使用を治験薬投与前 4 週間以前に中止できない疾患を有する患者 7）同一用法・用量の麻薬性鎮痛薬にて骨転移に伴う骨痛が安定していない患者 8）HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体検査，HTLV-1 抗体検査，HBs 抗原検査，HCV 抗体検査が陽性の患者 9）妊娠中，授乳中並びに妊娠している可能性のある患者 10）治験薬投与前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 11）過去に ONO-4538（MDX-1106）の投与を受けた患者 12）その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 の用量は 1，3，10 及び 20 mg/kg とした．ONO-4538 は生理食塩液を用いて総液量 60 mL に用時希釈し，0.2 μm のインラインフィルターを通して，全量を 1 時間以上かけて静脈内に注入した．なお，薬液量が 60 mL を超える場合は希釈せずに用いた． ロット番号：X841P，X131P，X3Y1P

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.6.1.2　　治験対象被験者

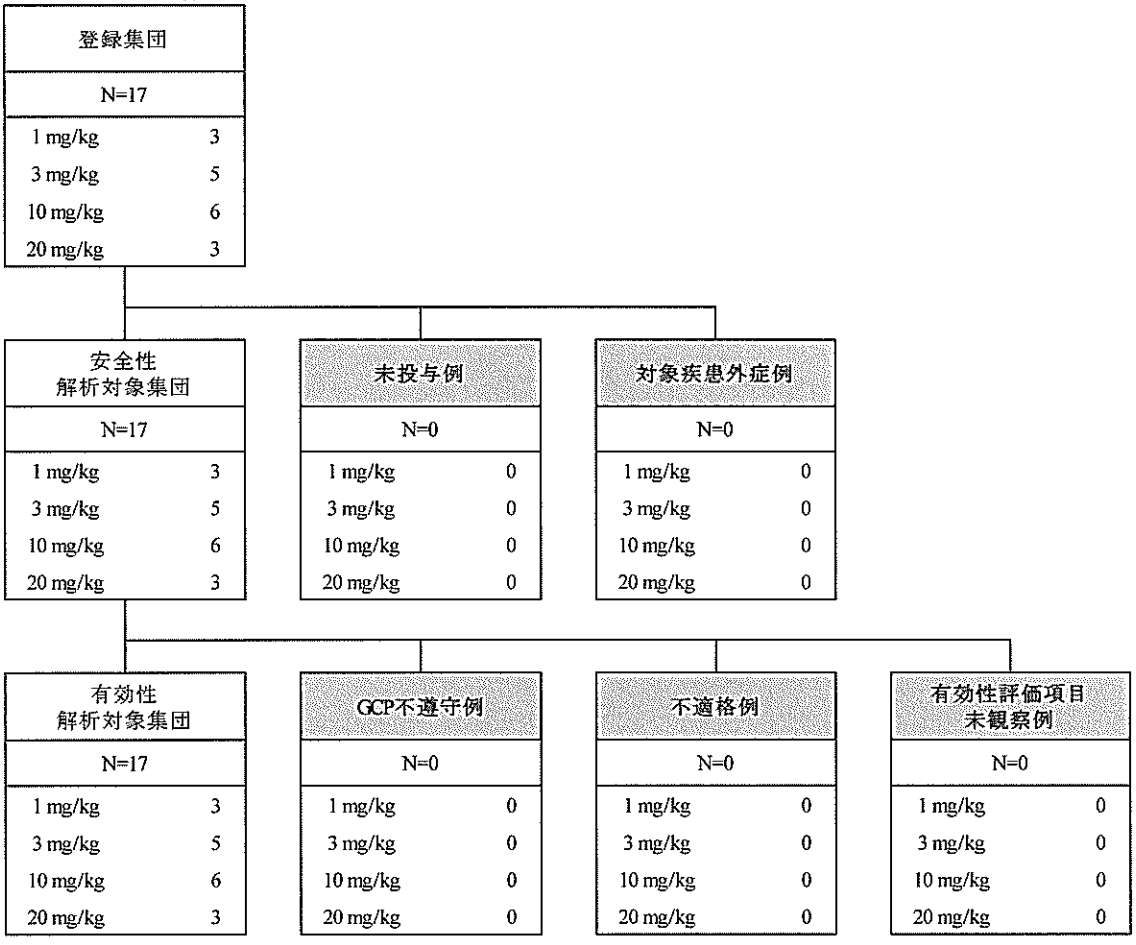
1）　被験者の内訳

解析対象集団を図 2.7.6.1-1 に示した．

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

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

図 2.7.6.1-1　解析対象集団（ONO-4538-01 試験）



中止・脱落例の理由の内訳を表 2.7.6.1-6 に示した．試験開始から治験終了時までに治験を中止した被験者は 1 mg/kg 群に 3 名，3 mg/kg 群に 5 名，10 mg/kg 群に 6 名，20 mg/kg 群に 3 名であった．主な中止理由は「進行と判定され，継続困難なため」であり，1 mg/kg 群が 3

名（100%），3 mg/kg 群で 5 名（100%），10 mg/kg 群で 4 名（66.7%），20 mg/kg 群で 3 名（100%）であった．

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

継続投与期に中止した被験者は 1 mg/kg 群で 1 名，3 mg/kg 群で 2 名，10 mg/kg 群で 3 名であった．中止理由は，1 mg/kg 群の 1 名は「進行と判定され，継続困難なため」，3 mg/kg 群の 2 名はいずれも「進行と判定され，継続困難なため」，10 mg/kg 群の 3 名はそれぞれ「有害事象発現により継続困難なため」，「進行と判定され，継続困難なため」，「病勢進行により継続が適当でないと判断したため」であった．

表 2.7.6.1-6　中止・脱落例の理由（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：登録集団

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

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

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

すべての被験者に手術，放射線療法あるいは薬物療法による前治療歴があった．

表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：登録集団

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

（ ）内は割合（%）を示す.

表 2.7.6.1-7　背景因子（ONO-4538-01 試験）（続き）

解析対象集団：登録集団

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

（ ）内は割合（%）を示す.

3)　治療の遵守状況の測定

投与状況を表 2.7.6.1-8 に示した．試験開始から治験終了時までの治験薬の投与回数は，1 mg/kg 群は 3 名中 2 名が 3 回投与，1 名が 18 回投与であった．3 mg/kg 群は 5 名中 2 名が 1 回投与，1 名が 3 回投与，1 名が 15 回投与，1 名が 77 回投与であった．10 mg/kg 群は 6 名中 3 名が 3 回投与，1 名が 7 回投与，1 名が 31 回投与，1 名が 38 回投与であった．20 mg/kg 群はすべての被験者が 3 回投与であった．

表 2.7.6.1-8　投与状況（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：登録集団

	分類	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
投与回数	1回		2 (40.0)		
	2回				
	3回	2 (66.7)	1 (20.0)	3 (50.0)	3 (100.0)
	7回			1 (16.7)	
	15回		1 (20.0)		
	18回	1 (33.3)			
	31回			1 (16.7)	
	38回			1 (16.7)	
	77回		1 (20.0)		
	対象者数	3	5	6	3
	平均値±標準偏差	8.0±8.7	19.4±32.7	14.2±16.0	3.0±0.0
	中央値	3.0	3.0	5.0	3.0
	最小値～最大値	3～18	1～77	3～38	3～3

（ ）内は割合（%）を示す.

2.7.6.1.3　　有効性の評価

1）　抗腫瘍効果

腫瘍縮小効果は RECIST ガイドライン 1.0 版に従って判定し，最良総合効果（CR, PR, SD, PD）の頻度を投与量別に求めた．最良総合効果を表 2.7.6.1-9 に示した．CR は 3 mg/kg 群で 5 名中 1 名（20.0%）に認められた．1 mg/kg 群では 3 名中 PR が 1 名（33.3%）であり，奏効率は 33.3%（1/3 名）であった．3 mg/kg 群では 5 名中 CR が 1 名（20.0%），SD が 1 名（20.0%）であり，奏効率は 20.0%（1/5 名）であった．10 mg/kg 群では 6 名中 PR が 1 名（16.7%），SD が 2 名（33.3%）であり，奏効率は 16.7%（1/6 名）であった．20 mg/kg 群では 3 名中 CR, PR，SD のいずれも 0 名（0.0%）であり，奏効率は 0.0%（0/3 名）であった．

表 2.7.6.1-9　最良総合効果（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：有効性解析対象集団

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

（ ）内は割合（%）を示す.

奏効期間，完全奏効期間，無増悪生存期間，無増悪期間，奏効に至るまでの期間及び完全奏効に至るまでの期間について，試験開始から治験終了時までの結果を示した．

最良総合効果がCRと判定された被験者1名（3 mg/kg群）における奏効に至るまでの期間（投与開始からPRと判定されるまでの期間）は49日であり，CRと判定されるまでの期間は1088日であった．完全奏効期間は460日，PRと判定されてからの奏効期間は1499日であった．PRと判定された被験者2名（1 mg/kg群及び10 mg/kg群の各1名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kgの被験者では49日，10 mg/kgの被験者では47日であった．奏効期間（PRと判定されてからPD又は死亡するまでの期間）は1 mg/kgの被験者では198日，10 mg/kgの被験者では398日であった．

有効性解析対象集団17名における無増悪生存期間は，1 mg/kg群の3名では47～246日，3 mg/kg群の5名では18～1547日，10 mg/kg群の6名では47～577日，20 mg/kg群の3名では45～52日であった．

2）　腫瘍マーカー

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

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

3）　有効性の結論

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

最良総合効果がCRと判定された被験者1名（3 mg/kg群）における奏効に至るまでの期間（投与開始からPRと判定されるまでの期間）は49日であり，CRと判定されるまでの期間は1088日であった．完全奏効期間は460日，PRと判定されてからの奏効期間は1499日であった．PRと判定された被験者2名（1 mg/kg群及び10 mg/kg群の各1名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kgの被験者では49日，10 mg/kgの被験者では47日であった．

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

有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1547 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

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

2.7.6.1.4 安全性の評価

安全性の評価は安全性解析対象集団 17 名を対象として実施した．

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.6.1-10 に示した．有害事象及び副作用は，治験薬を投与された 17 名の被験者すべてに認められた．

試験期間中に死亡した被験者は認められなかった．重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められ，10 mg/kg 群の 1 名では治験薬との因果関係は否定されなかった．

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

表 2.7.6.1-10　有害事象及び副作用の発現頻度の要約（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

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

（ ）内は割合（%）を示す．

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

(2)　有害事象の分析

a)　用量制限毒性を発現した被験者に関する解析

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

・好中球数：7 日間持続する Grade 4 の好中球減少

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

・Grade 3 以上の非血液毒性（ただし，以下の項目は下記の基準とした）

－感冒様症候群：Grade 4

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

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

本薬の 1，3，10 及び 20 mg/kg 群のいずれの投与群においても用量制限毒性の発現は認められなかった．

b)　有害事象の器官別大分類（SOC）別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象の SOC 分類別発現頻度を表 2.7.6.1-11 に示した．

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

試験開始から治験終了時までに発現した投与群別の有害事象発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群で 3 名に 43 件，3 mg/kg 群で 5 名に 97 件，10 mg/kg 群で 6 名に 160 件，20 mg/kg 群で 3 名に 66 件であった．

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

表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC 分類別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC分類)	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現件数
全体	3 / 3	(100.0)	43	5 / 5	(100.0)	97	6 / 6	(100.0)	160	3 / 3	(100.0)	66
心臓障害				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	7	1 / 3	(33.3)	1
眼障害							1 / 6	(16.7)	1			
胃腸障害	1 / 3	(33.3)	3	5 / 5	(100.0)	15	4 / 6	(66.7)	14	2 / 3	(66.7)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 / 3	(33.3)	3	3 / 5	(60.0)	7	4 / 6	(66.7)	11	3 / 3	(100.0)	8
肝胆道系障害							1 / 6	(16.7)	1			
免疫系障害				1 / 5	(20.0)	1				1 / 3	(33.3)	1
感染症および寄生虫症				2 / 5	(40.0)	9	1 / 6	(16.7)	1			
傷害、中毒および処置合併症				1 / 5	(20.0)	2	1 / 6	(16.7)	1	1 / 3	(33.3)	1
臨床検査	3 / 3	(100.0)	27	5 / 5	(100.0)	46	6 / 6	(100.0)	100	3 / 3	(100.0)	35
代謝および栄養障害	2 / 3	(66.7)	4				4 / 6	(66.7)	10	2 / 3	(66.7)	4
筋骨格系および結合組織障害	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	3						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	1			
神経系障害	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	3				2 / 3	(66.7)	4
精神障害							1 / 6	(16.7)	1			
腎および尿路障害							1 / 6	(16.7)	1	1 / 3	(33.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 / 3	(33.3)	1	1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	2	2 / 3	(66.7)	3
皮膚および皮下組織障害	1 / 3	(33.3)	2	2 / 5	(40.0)	8	3 / 6	(50.0)	8	1 / 3	(33.3)	1
血管障害	1 / 3	(33.3)	1				1 / 6	(16.7)	1			

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

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

c） 有害事象の項目別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した有害事象の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-12 に示した.

試験開始から治験終了時までに複数の被験者に発現した有害事象は, 1 mg/kg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好酸球数増加が各 66.7%（2/3 名）, 3 mg/kg 群では下痢, 血中アルブミン減少, 好酸球数増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 総蛋白減少及び赤血球数減少が各 60.0%（3/5 名）, 便秘, 嘔吐, 疼痛, C一反応性蛋白増加, リンパ球数減少, 好中球数減少, 関節痛, 紅斑及び発疹が各 40.0%（2/5 名）, 10 mg/kg 群ではリンパ球数減少が 83.3%（5/6 名）, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中尿酸増加及び食欲減退が各 50.0%（3/6 名）, 心室性期外収縮, 便秘, 下痢, 疲労, 倦怠感, 発熱, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルブミン減少, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中クレアチニン増加, C一反応性蛋白増加, 好酸球数増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, そう痒症及び発疹が各 33.3%（2/6 名）, 20 mg/kg 群では悪心, 発熱, 血中アルブミン減少, C一反応性蛋白増加, リンパ球数減少, 食欲減退, 浮動性めまい及び上気道の炎症が各 66.7%（2/3 名）であった.

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数
全体	3 / 3	(100.0)	43	5 / 5	(100.0)	97	6 / 6	(100.0)	160	3 / 3	(100.0)	66
心臓障害				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	7	1 / 3	(33.3)	1
心房細動							1 / 6	(16.7)	3			
心室性期外収縮				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	4	1 / 3	(33.3)	1
眼障害							1 / 6	(16.7)	1			
硝子体浮遊物							1 / 6	(16.7)	1			
胃腸障害	1 / 3	(33.3)	3	5 / 5	(100.0)	15	4 / 6	(66.7)	14	2 / 3	(66.7)	6
腹痛										1 / 3	(33.3)	1
上腹部痛				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	1			
口唇炎							1 / 6	(16.7)	2			
便秘	1 / 3	(33.3)	1	2 / 5	(40.0)	2	2 / 6	(33.3)	3	1 / 3	(33.3)	1
齲歯							1 / 6	(16.7)	1			
下痢	1 / 3	(33.3)	2	3 / 5	(60.0)	9	2 / 6	(33.3)	3			
胃炎										1 / 3	(33.3)	1
悪心				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	2	2 / 3	(66.7)	2
口内炎							1 / 6	(16.7)	1			
嘔吐				2 / 5	(40.0)	2	1 / 6	(16.7)	1	1 / 3	(33.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 / 3	(33.3)	3	3 / 5	(60.0)	7	4 / 6	(66.7)	11	3 / 3	(100.0)	8
疲労				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	3	1 / 3	(33.3)	1
倦怠感							2 / 6	(33.3)	3	1 / 3	(33.3)	1
疼痛				2 / 5	(40.0)	4						
発熱	1 / 3	(33.3)	3	1 / 5	(20.0)	2	2 / 6	(33.3)	5	2 / 3	(66.7)	6
肝胆道系障害							1 / 6	(16.7)	1			
胆管狭窄							1 / 6	(16.7)	1			
免疫系障害				1 / 5	(20.0)	1				1 / 3	(33.3)	1
過敏症										1 / 3	(33.3)	1
季節性アレルギー				1 / 5	(20.0)	1						
感染症および寄生虫症				2 / 5	(40.0)	9	1 / 6	(16.7)	1			
膀胱炎				1 / 5	(20.0)	1						
帯状疱疹				1 / 5	(20.0)	1						
鼻咽頭炎				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	1			
咽頭炎				1 / 5	(20.0)	4						
鼻炎				1 / 5	(20.0)	1						
皮膚感染				1 / 5	(20.0)	1						

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

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

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象者数 者数	発現率 (%)	発現 件数
傷害、中毒および処置合併症				1 / 5	(20.0)	2	1 / 6	(16.7)	1	1 / 3	(33.3)	1
靭帯捻挫				1 / 5	(20.0)	1						
挫傷				1 / 5	(20.0)	1						
創傷										1 / 3	(33.3)	1
歯牙破折							1 / 6	(16.7)	1			

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

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数
臨床検査	3 / 3	(100.0)	27	5 / 5	(100.0)	46	6 / 6	(100.0)	100	3 / 3	(100.0)	35
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 / 3	(33.3)	1				2 / 6	(33.3)	4	1 / 3	(33.3)	1
アンモニア増加							1 / 6	(16.7)	1			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	2	1 / 3	(33.3)	1
抱合ビリルビン増加							1 / 6	(16.7)	1			
血中アルブミン減少	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	3	2 / 6	(33.3)	4	2 / 3	(66.7)	4
血中ビリルビン増加							1 / 6	(16.7)	1			
血中コレステロール増加										1 / 3	(33.3)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 / 3	(66.7)	2				2 / 6	(33.3)	4			
血中クレアチニン増加							2 / 6	(33.3)	7	1 / 3	(33.3)	1
血中ブドウ糖増加				1 / 5	(20.0)	1						
血中乳酸脱水素酵素増加	1 / 3	(33.3)	1				3 / 6	(50.0)	8	1 / 3	(33.3)	1
血中カリウム減少	1 / 3	(33.3)	1									
血中カリウム増加							1 / 6	(16.7)	5			
血中ナトリウム減少	1 / 3	(33.3)	1							1 / 3	(33.3)	1
血中甲状腺刺激ホルモン減少							1 / 6	(16.7)	1			
血中甲状腺刺激ホルモン増加				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	2			
血中トリグリセリド増加	1 / 3	(33.3)	3							1 / 3	(33.3)	2
血中尿素増加							1 / 6	(16.7)	5	1 / 3	(33.3)	3
血中尿酸増加				1 / 5	(20.0)	1	3 / 6	(50.0)	8	1 / 3	(33.3)	4
Ｃ－反応性蛋白増加	1 / 3	(33.3)	1	2 / 5	(40.0)	3	2 / 6	(33.3)	2	2 / 3	(66.7)	2
好酸球数増加	2 / 3	(66.7)	2	3 / 5	(60.0)	5	2 / 6	(33.3)	6	1 / 3	(33.3)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 / 3	(33.3)	1				1 / 6	(16.7)	1	1 / 3	(33.3)	1
ヘマトクリット減少	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	3	2 / 6	(33.3)	6			
ヘマトクリット増加							1 / 6	(16.7)	1			
尿中血陽性	1 / 3	(33.3)	1	1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	2			
ヘモグロビン減少	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	4	2 / 6	(33.3)	6			
ヘモグロビン増加							1 / 6	(16.7)	1			
リンパ球数減少	1 / 3	(33.3)	3	2 / 5	(40.0)	2	5 / 6	(83.3)	10	2 / 3	(66.7)	2
好中球数減少				2 / 5	(40.0)	2						
好中球数増加	1 / 3	(33.3)	1	1 / 5	(20.0)	1				1 / 3	(33.3)	1
血小板数減少				1 / 5	(20.0)	1						
総蛋白減少	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	5				1 / 3	(33.3)	1
赤血球数減少	1 / 3	(33.3)	1	3 / 5	(60.0)	5						
尿中赤血球陽性				1 / 5	(20.0)	1	1 / 6	(16.7)	2			
体重減少										1 / 3	(33.3)	1
体重増加							1 / 6	(16.7)	1			

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

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.6.1-12　有害事象の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

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

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

d） 副作用の項目別発現頻度

試験開始から治験終了時までに発現した副作用（本薬との因果関係が否定できない有害事象）の項目別発現頻度を表 2.7.6.1-13 に示した.

試験開始から治験終了時までに発現した投与群別の副作用の発現者数と発現件数は，1 mg/kg 群で 3 名 17 件，3 mg/kg 群で 5 名 40 件，10 mg/kg 群で 6 名 116 件，20 mg/kg 群で 3 名 35 件であった.

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

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数	発現 対象 者数 者数	発現率 (%)	発現 件数
全体	3 / 3	(100.0)	17	5 / 5	(100.0)	40	6 / 6	(100.0)	116	3 / 3	(100.0)	35
心臓障害				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	4	1 / 3	(33.3)	1
心房細動							1 / 6	(16.7)	1			
心室性期外収縮				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	3	1 / 3	(33.3)	1
眼障害												
硝子体浮遊物												
胃腸障害				3 / 5	(60.0)	4	3 / 6	(50.0)	8	1 / 3	(33.3)	1
腹痛												
上腹部痛				1 / 5	(20.0)	1						
口唇炎							1 / 6	(16.7)	2			
便秘				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	2			
齲歯												
下痢				1 / 5	(20.0)	2	1 / 6	(16.7)	2			
胃炎										1 / 3	(33.3)	1
悪心							1 / 6	(16.7)	1			
口内炎							1 / 6	(16.7)	1			
嘔吐												
一般・全身障害および投与部位の状態	1 / 3	(33.3)	3	1 / 5	(20.0)	2	4 / 6	(66.7)	11	2 / 3	(66.7)	6
疲労				1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	3	1 / 3	(33.3)	1
倦怠感							2 / 6	(33.3)	3			
疼痛												
発熱	1 / 3	(33.3)	3	1 / 5	(20.0)	1	2 / 6	(33.3)	5	2 / 3	(66.7)	5
肝胆道系障害												
胆管狭窄												
免疫系障害												
過敏症												
季節性アレルギー												
感染症および寄生虫症				1 / 5	(20.0)	3						
膀胱炎												
帯状疱疹				1 / 5	(20.0)	1						
鼻咽頭炎												
咽頭炎				1 / 5	(20.0)	2						
鼻炎												
皮膚感染												

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

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

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	1 mg/kg			3 mg/kg			10 mg/kg			20 mg/kg		
副作用項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現 対象者数	者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数	者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数	者数	発現率 (%)	発現件数	発現 対象者数	者数	発現率 (%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症																
靭帯捻挫																
挫傷																
創傷																
歯牙破折																

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 3）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 4）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

表 2.7.6.1-13　副作用の項目別発現頻度（試験開始から治験終了時）（ONO-4538-01 試験）（続き 5）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連ありそうにない」，「関連なし」の5段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，因果関係が否定できない事象として集計した．

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

e） 有害事象の Grade 別発現頻度

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

f） 副作用の Grade 別発現頻度

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

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

a） 死亡

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

b） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1-14 に示した．

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

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

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

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

表 2.7.6.1-14　重篤な有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	被験者識別コード	器官別大分類	基本語	発現時期	発現日	発現までに投与された回数	初回投与からの経過日数	発現前最終投与からの経過日数	発現期間（日）	グレード	重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置	因果関係	経過	経過日	用量制限毒性
1 mg/kg	0100[redacted]	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	反復投与期	20[redacted]/05/25	3	56	19	16	グレード３	重篤	終了後発現	有	関連なし	軽快	20[redacted]/06/09	非該当
3 mg/kg	0100[redacted]	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	単回投与期	20[redacted]/09/01	1	30	30	14	グレード３	重篤	終了後発現	有	関連なし	軽快	20[redacted]/09/14	非該当
10 mg/kg	0100[redacted]	代謝および栄養障害	脱水	反復投与期	20[redacted]/03/06	3	54	18	11	グレード２	重篤	終了後発現	有	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/03/16	非該当
	0100[redacted]	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	35	グレード３	重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/12/20	非該当
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	28	グレード３	重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/12/13	非該当
			血中ビリルビン増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/19	7	109	18	32	グレード３	重篤	終了後発現	有	関連なし	消失	20[redacted]/12/20	非該当

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.3.1.2-1］

c） 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象一覧を表 2.7.6.1-15 に示した.

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

表 2.7.6.1-15　投与中止の原因となった有害事象一覧（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	被験者識別コード	器官別大分類	基本語	発現時期	発現日	発現までに投与された回数	初回投与からの経過日数	発現前最終投与からの経過日数	発現期間（日）	グレード	重篤度	治験薬の投与継続の判断	処置	因果関係	経過	経過日	用量制限毒性
10 mg/kg	0100[redacted]	肝胆道系障害	胆管狭窄	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	53	グレード2	非重篤	中止	有	関連なし	軽快	20[redacted]/01/07	非該当
		臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	35	グレード3	重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/12/20	非該当
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	28	グレード3	重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/12/13	非該当
			抱合ビリルビン増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	67	グレード3	非重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/01/21	非該当
			血中乳酸脱水素酵素増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	9	グレード2	非重篤	中止	有	関連なし	消失	20[redacted]/11/24	非該当
			血中アルカリホスファターゼ増加	継続投与期(1回目)	20[redacted]/11/16	7	106	15	67	グレード2	非重篤	中止	有	関連なし	軽快	20[redacted]/01/21	非該当

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 12.3.1.3-1］

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

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

重篤な有害事象を発現した被験者について以下に叙述した．なお，事象名は症例報告書記載用語（MedDRA 基本語）を記載した．

a) 被験者識別コード 0100[redacted]（ONO-4538　1 mg/kg 群）

人種	日本人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
臨床診断名	悪性黒色腫
重篤な有害事象名	下肢痛（四肢痛），Grade 3
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：ONO-4538（1 mg/kg，62.5 mg/body） 治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/3/31），Day 22（20[redacted]/4/21），Day 38（20[redacted]/5/7）
重篤な有害事象発現の経緯	Day 1（20[redacted]/3/31）に単回投与期の治験薬投与を開始した．単回投与期の Day 8（20[redacted]/4/7）に好酸球の増多を認め始めた（819/μL）．Day 21（20[redacted]/4/20）の血液検査にて好酸球 7330/μL と著明な増加を認めたが，その他臓器障害の所見や他の身体症状がないため，単回投与期の Day 22（20[redacted]/4/21）に反復投与を開始した．単回投与期 Day 28（反復投与期 Day 7，20[redacted]/4/27）に好酸球が 17600/μL まで増加したが特に症状や有害事象はなかった．左鼠径部の腫瘤増加傾向を示し始めた．反復投与期 Day 17（20[redacted]/5/7）に好酸球が 12400/μL まで減少した．特に症状がなかったため反復投与の 2 回目を実施した．反復投与期 Day 28（20[redacted]/5/18）の効果判定のための CT にて増大が認められ PD となった．Day 56（20[redacted]/5/25），左鼠径部の腫瘤は増大した．左鼠径部の腫瘤の増大に伴い疼痛が出現した．Day 65（20[redacted]/6/3），左鼠径部の腫瘤増大による疼痛コントロールのため予定入院となった．Day 66（20[redacted]/6/4）オキシコンチン投与にて疼痛緩和．Day 71（20[redacted]/6/9）に左鼠径部腫瘤に対し放射線療法を開始した．好中球も 1800/μL へ減少した．Day 88（20[redacted]/6/26），放射線療法により左鼠径部腫瘤は縮小した．病巣壊死により出血を認めたため，放射線療法を中止した．Day 142（20[redacted]/8/19）に退院した．
治験薬との関連性	関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	左鼠径部の腫瘤（悪性黒色腫の転移）が著明に増大し，下肢痛を認めたため，疼痛コントロール目的で入院した．原疾患の増悪によると考えられ，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

b) 被験者識別コード 0100[redacted]（ONO-4538　3 mg/kg 群）

人種	日本人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
臨床診断名	直腸がん
重篤な有害事象名	原疾患の増悪（悪性新生物進行），Grade 3
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：ONO-4538（3 mg/kg，158.1 mg/body） 治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/8/3）

重篤な有害事象発現の経緯	Day 1（20[redacted]/8/3）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．がん性疼痛（心窩部）は内服薬でコントロールされていた．単回投与期 Day 11（20[redacted]/8/13）に右肩の痛みがあり，骨シンチを実施したが転移を発見できなかった．内服薬及び塗り薬にて疼痛をコントロールした．単回投与期 Day 16（20[redacted]/8/18）に右肩の痛みが軽減しなかったため MRI を実施した．Th1 骨転移にて試験を中止した．骨転移の疼痛緩和目的にて放射線治療を予定した． Day 18（20[redacted]/8/20）に放射線療法を実施した．Day 30（20[redacted]/9/1）に放射線療法にて疼痛緩和されていた．吻合部の狭窄症状があったため注腸造影検査を実施したところ，再発腫瘤による高度狭窄が認められ，人工肛門造設の検討となった．Day 31（20[redacted]/9/2）に放射線療法を終了した．原疾患の増悪にて人工肛門適応となった．
治験薬との関連性	関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	症状の進行と治験薬投与に明らかな因果関係はないと判断した．

c） 被験者識別コード 0100[redacted]（ONO-4538　10 mg/kg 群）

人種	日本人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
臨床診断名	悪性黒色腫
重篤な有害事象名	脱水（脱水），Grade 2
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：ONO-4538（10 mg/kg，75.65 mg/body） 治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/1/12），Day 22（20[redacted]/2/2），Day 37（20[redacted]/2/17）
重篤な有害事象発現の経緯	Day 1（20[redacted]/1/12）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．単回投与期の Day 22（20[redacted]/2/2）に反復投与を開始した．反復投与期 Day 16（20[redacted]/2/17）に反復投与の 2 回目を実施した．反復投与期 Day 28（20[redacted]/3/1）に画像評価にて縦隔病変・皮下転移の増大，多発脳転移出現で PD と判定．治験中止となった．緩和医療の方針となった． 反復投与期からの Day 30（20[redacted]/3/3）にデカドロン 3 mg/日内服を開始した．同日退院した．反復投与期からの Day 33（20[redacted]/3/6），退院後，徐々に食欲不振が増強し，尿量の減少を自覚，頭痛も強くなったとの電話連絡があった．検査の結果，脱水の疑いにて同日入院となった．反復投与期からの Day 35（20[redacted]/3/8），補液・グリセオール・リンデロンを静脈内投与し，尿量が増加した．倦怠感，頭痛，食欲不振は改善傾向となった．
治験薬との関連性	関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	食欲不振が強く，尿量減少などもあり脱水はあったものと考えられた．頭痛，食欲不振の原因として原病である悪性黒色腫の多発脳転移によるものの可能性が高く，治験薬との関連性は完全に否定できないが可能性は低いと考えられた．

d） 被験者識別コード 0100[redacted]（ONO-4538　10 mg/kg 群）

人種	日本人
性別	男性
年齢	35 歳
臨床診断名	肺腺がん
重篤な有害事象名	①ALT 増加（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加），Grade 3 ②AST 増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），Grade 3 ③総ビリルビン増加（血中ビリルビン増加），Grade 3
治験薬の投与状況	治験薬の投与量：ONO-4538（10 mg/kg，844.0 mg/body） 治験薬の投与日：Day 1（20[redacted]/8/3），Day 22（20[redacted]/8/24），Day 36（20[redacted]/9/7），Day 50（20[redacted]/9/21），Day 64（20[redacted]/10/5），Day 78（20[redacted]/10/19），Day 92（20[redacted]/11/2）
重篤な有害事象発現の経緯	Day 1（20[redacted]/8/3）に単回投与期の治験薬投与を開始した．投与後一般状態に変化はなかった．単回投与期の Day 22（20[redacted]/8/24）に反復投与を開始した．反復投与期 Day 15（20[redacted]/9/7）に 3 回目の投与を実施した．反復投与期 Day 29（20[redacted]/9/21）に画像評価で SD と判定され，継続投与を開始した．継続投与期 Day 15（20[redacted]/10/5）に 5 回目の投与を実施した．継続投与期 Day 29（20[redacted]/10/19）に 6 回目，継続投与期 Day 43（20[redacted]/11/2）に 7 回目の投与を実施した．継続投与期 Day 57（20[redacted]/11/16）に画像評価で腫瘍縮小が確認されたが，AST: 574 IU/L，ALT: 428 IU/L，ALP: 995 U/L の異常が認められたため入院となる．総ビリルビン: 0.5 mg/dL，倦怠感，腹痛，悪心なし．継続投与期 Day 60（20[redacted]/11/19）に総ビリルビン増加（Grade 2）が発現した．継続投与期 Day 63（20[redacted]/11/22）腹部超音波エコーを実施した結果，腹腔リンパ節増大による胆管狭窄が疑われる所見が認められた．継続投与期 Day 67（20[redacted]/11/26）PTCD を実施した．継続投与期 Day 73（20[redacted]/12/2）画像検査にて肝門部リンパ節が増大傾向にあり，PD と判定された．
治験薬との関連性	関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	精査の結果，本事象はいずれも肝門部リンパ節の増大（原疾患の増悪）により胆管が圧排されたため生じたもので，したがって治験薬との因果関係はなしと判断した．

（3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群では四肢痛が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 18 日後に発現），3 mg/kg 群では悪性新生物進行が 1 名（治験薬の 1 回目の投与 29 日後に発現），10 mg/kg 群では脱水が 1 名（治験薬の 3 回目の投与 17 日後に発現），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験薬の 7 回目の投与 14 日後に発現）及び血中ビリルビン増加（治験薬の 7 回目の投与 17 日後に発現）が各 1 名（同一被験者）に認められた．10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．脱水については，これまでにも海外臨床試験（CA209003）で治験薬投与（10 mg/kg）後に重篤な副作用が 1 件認められている．脱水を発現した被験者の頭痛と食欲不振は，原疾患である悪性黒色腫の多発脳転移による可能性が高いと考えられたが，治験薬との因果関係は否定されなかった．

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

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

3)　臨床検査値の評価

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

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温），体重及びBMIについては，いずれの被験者でも大きな変動はみられなかった．

心電図異常発生率を表2.7.6.1-16に，胸部X線異常発生率を表2.7.6.1-17に示した．心電図については，試験開始から治験終了時までに，6名に臨床上問題となる異常所見が認められた．また，胸部X線については，異常所見が散見されたが，臨床上問題となる異常所見は認められなかった．

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

表 2.7.6.1-16　心電図異常発生率（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

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

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 14.3.7-1］

表 2.7.6.1-17　胸部 X 線異常発生率（ONO-4538-01 試験）
解析対象集団：安全性解析対象集団

用量	時期		対象者数	異常所見なし	異常所見あり		
					臨床上問題なし	臨床上問題あり	合計
1 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	3 (100.0)			
		投与終了 22 日目	2	2 (100.0)			
		投与終了 22 日目又は中止時	2	2 (100.0)			
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	3 (100.0)			
		29 日目	3	3 (100.0)			
		29 日目又は中止時	3	3 (100.0)			
3 mg/kg	単回投与期	治験開始前	5	5 (100.0)			
		投与終了 22 日目	4	3 (75.0)	1 (25.0)		1 (25.0)
		投与終了 22 日目又は中止時	5	4 (80.0)	1 (20.0)		1 (20.0)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	3 (100.0)			
		29 日目	3	3 (100.0)			
		29 日目又は中止時	3	3 (100.0)			
10 mg/kg	単回投与期	治験開始前	6	6 (100.0)			
		投与終了 22 日目	6	6 (100.0)			
		投与終了 22 日目又は中止時	6	6 (100.0)			
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	6	6 (100.0)			
		29 日目	6	6 (100.0)			
		29 日目又は中止時	6	6 (100.0)			
20 mg/kg	単回投与期	治験開始前	3	3 (100.0)			
		投与終了 22 日目	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		投与終了 22 日目又は中止時	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
	反復投与期	1 日目治験薬投与前	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		29 日目	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)
		29 日目又は中止時	3	2 (66.7)	1 (33.3)		1 (33.3)

（ ）内は割合（%）を示す.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ONO-4538-01），表 14.3.8-1］

5)　安全性の結論

治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用の発現頻度及び重症度に投与群間に大きな差異はなかった．また，本薬の 1，3，10 及び 20 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった.

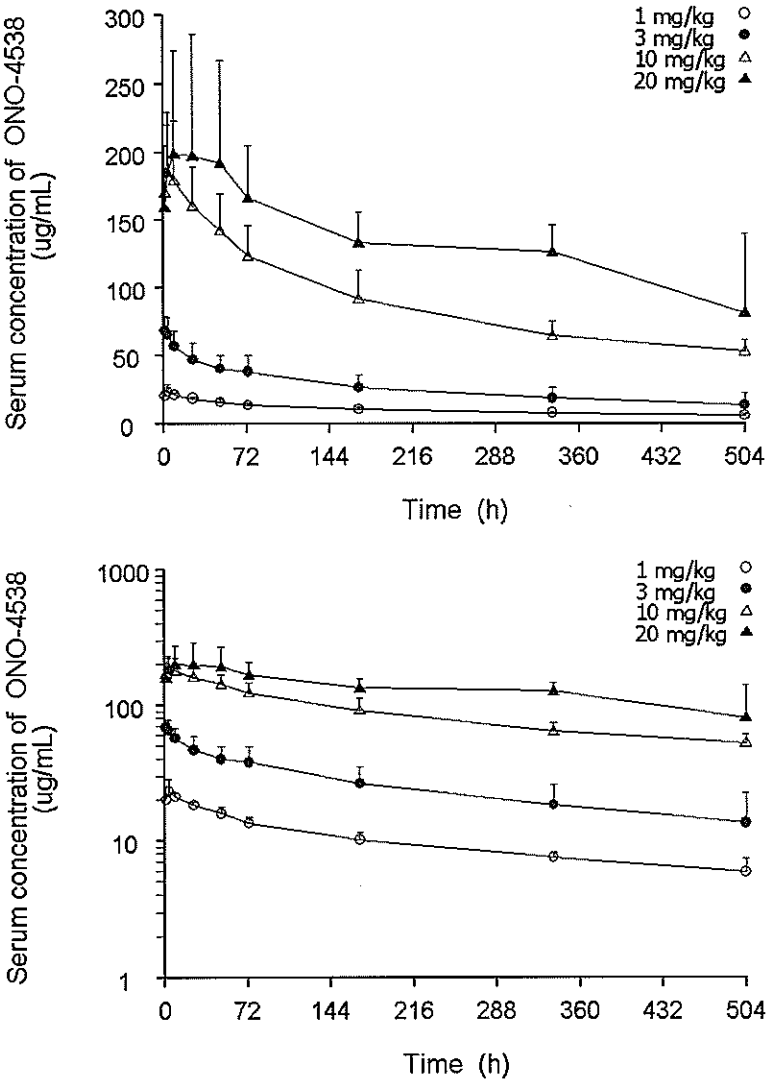
2.7.6.1.5　薬物動態の結果

1)　薬物動態解析の結果

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に，単回及び反復静脈内持続投与後の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-18 及び表 2.7.6.1-19 に示した．血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった.

単回投与後の投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係を図 2.7.6.1-3 に示した．ONO-4538 の Cmax は，1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加し，20 mg/kg 群の Cmax は被験者間差が大きく，Cmax の平均値は 10～20 mg/kg にかけて用量比未満の増加であった．ONO-4538 の AUClast は，1～20 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

図 2.7.6.1-2　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中 ONO-4538 濃度推移（ONO-4538-01 試験）



データは各投与群平均値＋標準偏差を示す．
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：線形プロット，下図：片対数プロット
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1-18　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

投与量 (mg/kg)	対象者数	Cmax (μg/mL) 平均値 (標準偏差)	Tmax (h) 中央値 (最小値-最大値)	AUClast (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差)	AUCinf (μg·h/mL) 平均値 (標準偏差)	T1/2		CL (mL/h/kg) 平均値 (標準偏差)	Vss (mL/kg) 平均値 (標準偏差)
						(h) 平均値 (標準偏差)	(day) 平均値 (標準偏差)		
1	3	24.4 (4.5)	3.0 (1.0-9.0)	4950 (580)	8000 (1390)	360 (10)	15 (0)	0.127 (0.020)	64.6 (6.7)
3	5	68.8 (10.9)	1.0 (1.0-3.0)	12300 (4500)	20000 (11300)	320 (170)	13 (7)	0.210 (0.152)	69.7 (10.2)
10	6	192 (36)	3.0 (1.0-9.0)	43900 (7200)	82700 (18700)	520 (270)	21 (11)	0.126 (0.027)	83.6 (27.4)
20	3	214 (68)	9.0 (3.0-25)	67400 (15500)	126000 (62000)	410 (230)	17 (9)	0.206 (0.143)	96.8 (12.1)

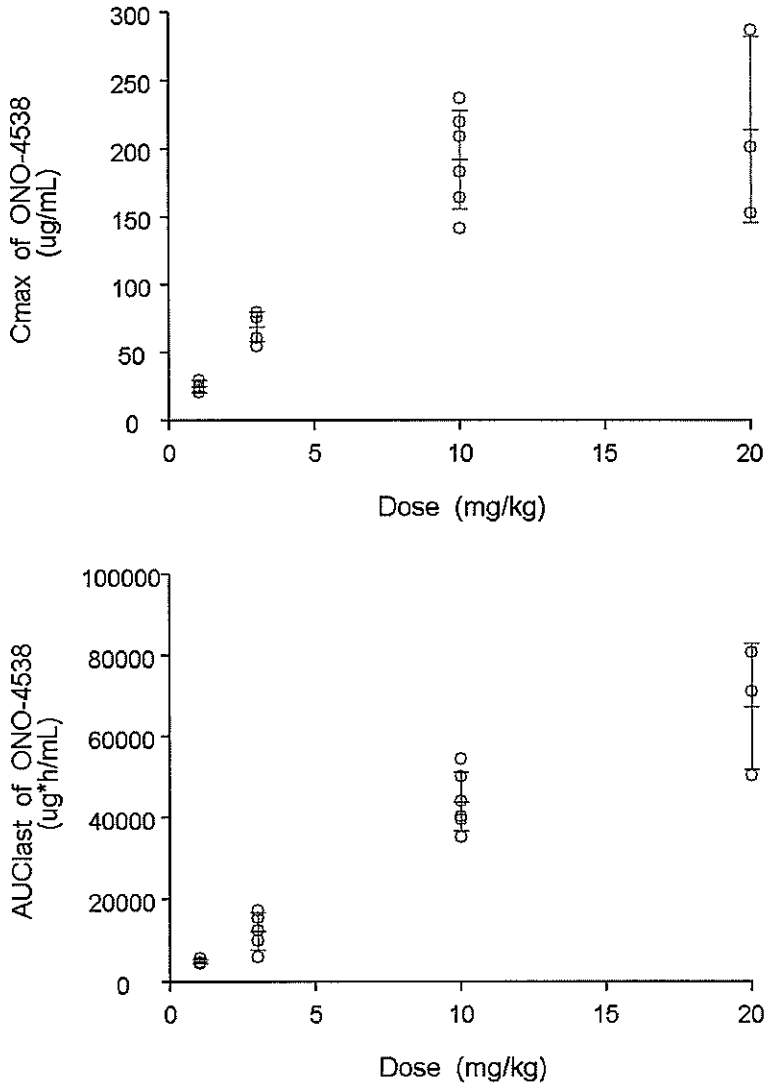
表 2.7.6.1-19　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて反復静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（ONO-4538-01 試験）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

投与量 (mg/kg)	対象者数	Ceoi（μg/mL） 平均値(標準偏差)
1	3	29.3 (6.0)
3	5	101 (12)
10	6	270 (42)
20	3	286 (112)

Ceoi：持続投与終了直後の血清中濃度

図 2.7.6.1-3　日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1～20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUClast）の関係（ONO-4538-01 試験）



実線は平均値±標準偏差を表す.
（1 mg/kg：N=3，3 mg/kg：N=5，10 mg/kg：N=6，20 mg/kg：N=3）
上図：Cmax，下図：AUClast
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

2） 薬物動態の結論

日本人悪性腫瘍患者に ONO-4538 を 1，3，10 及び 20 mg/kg の投与量で 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与したとき，血清中 ONO-4538 の T1/2（平均値）は 13～21 日であった．ONO-4538 の AUClast は 1～20 mg/kg の用量範囲において，Cmax は 1～10 mg/kg の用量範囲において概ね用量に比例して増加した．

2.7.6.1.6 結論

・試験開始から治験終了時までに，有害事象及び副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）は治験薬を投与された 17 名すべてに発現した．

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

・治験薬の初回投与から追跡調査終了までの期間中に死亡した被験者はいなかった．

・重篤な有害事象は 1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群の各 1 名，10 mg/kg 群の 2 名の合計 4 名に認められた．1 mg/kg 群では四肢痛，3 mg/kg 群では悪性新生物進行，10 mg/kg 群では脱水，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が発現した．10 mg/kg 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は同一被験者に発現した．10 mg/kg 群の脱水については，治験薬との因果関係は否定されなかったが，治療により軽快した．その他はいずれも原疾患の悪化によるものと考えられたため，治験薬との因果関係は否定された．

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

・バイタルサインの異常変動が認められた被験者はいなかった．心電図については，試験開始から治験終了時（追跡調査を含む）までに，6 名に臨床上問題となる異常所見が認めら

れた．胸部X線については，異常所見が散見されたが，臨床上問題となる異常所見は認められなかった．

・治験薬投与開始から追跡調査までの有害事象及び副作用（ONO-4538 との因果関係が否定できない有害事象）の発現頻度及び重症度に投与群間に大きな差異はなかった．また，ONO-4538 の 1，3，10 及び 20 mg/kg の継続投与により発現頻度に大きな差異がみられた事象もなく忍容性は良好であった．

・RECIST ガイドライン 1.0 版に基づく腫瘍縮小効果（最良総合効果）は，CR が 3 mg/kg 群の 1 名（メラノーマ）に，PR が 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名（直腸がん，甲状腺髄様がん）に認められた．最良総合効果が CR と判定された被験者 1 名（3 mg/kg 群）における奏効に至るまでの期間（投与開始から PR と判定されるまでの期間）は 49 日であり，CR と判定されるまでの期間は 1088 日であった．完全奏効期間は 460 日，PR と判定されてからの奏効期間は 1499 日であった．PR と判定された被験者 2 名（1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 1 名）における奏効に至るまでの期間はそれぞれ，1 mg/kg の被験者では 49 日，10 mg/kg の被験者では 47 日であった．奏効期間（PR と判定されてから PD 又は死亡するまでの期間）は 1 m

g/kg の被験者では 198 日，10 mg/kg の被験者では 398 日であった．

・有効性解析対象集団 17 名における無増悪生存期間は，1 mg/kg 群の 3 名では 47～246 日，3 mg/kg 群の 5 名では 18～1547 日，10 mg/kg 群の 6 名では 47～577 日，20 mg/kg 群の 3 名では 45～52 日であった．

・抗 ONO-4538 抗体が，[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100[redacted]，0100[redacted]），[redacted] 社の測定方法においては 17 名中 2 名（被験者識別コード：0100[redacted]，0100[redacted]）に陽性が認められた．陽性が認められた 3 名のうち，アレルギー反応を疑う有害事象として，1 名（被験者識別コード：0100[redacted]）において，反復投与期の治験薬投与同日に潮紅が発現し，また 1 名（被験者識別番号：0100[redacted]）において，単回投与期の治験薬投与同日に発熱が発現したが，いずれも Grade 1 であり無処置により軽快した．なお，抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者に認められた発熱などの有害事象は，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者においても発現が認められた．抗 ONO-4538 抗体が陽性の被験者数は限られており，確定的な結論を出すことはできないが，抗 ONO-4538 抗体が陰性の被験者と陽性の被験者に認められた有害事象に顕著な違いはないと推察された．