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）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CA209010 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	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 （治験実施計画書番号：CA209010）
治験実施医療機関	4 カ国（米国，カナダ，フィンランド及びイタリア）／計 39 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 5 月 31 日 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（総括報告書作成のためのデータカットオフ日）
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： ・ONO-4538 0.3，2 及び 10 mg/kg 用量群の用量反応関係を無増悪生存期間（PFS）を指標として評価する． 副次目的： ・ONO-4538 の各用量群の PFS を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の奏効率（ORR）を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の全生存期間（OS）を評価する． ・ONO-4538 の各用量群の有害事象の発現頻度を評価する． 探索的目的： ・ONO-4538 の各用量群の心拍数補正 QT 間隔（QTc）の変化を評価する． ・ONO-4538 0.3 mg/kg 群に対する ONO-4538 2 及び 10 mg/kg 群の免疫関連奏効率（irRR）及び免疫関連 PFS（irPFS）を評価する． ・臨床転帰をもとに腫瘍細胞に発現した PD-L1 と他の免疫反応バイオマーカーとの関連を探索する． ・ONO-4538 の薬物動態（PK）を評価し，曝露量と安全性及び曝露量と有効性の関係を探索する．
治験デザイン	二重盲検，無作為化，3 用量，3 群比較
治験方法	本治験は 1 剤以上の血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞がん（RCC）患者を対象とした，ONO-4538 の二重盲検無作為化 3 群間用量探索第Ⅱ相試験である．なお，進行性又は転移性の腎細胞がんに対する治療歴は，最大 3 レジメンまでとした． 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成した．スクリーニングで適格と判定された被験者を，3 用量群（0.3，2 又は 10 mg/kg 群）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた．実施医療機関，Memorial Sloan–Kettering Cancer Center（MSKCC）スコア（0 vs 1 vs 2 又は 3）及び前治療の数（1 vs 2 以上）を層別因子として無作為化した．治験薬は，3 週間ごとに 60 分かけて静脈内投与した．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	無作為化後の最初の 12 カ月間は 6 週間ごとに，それ以降は 12 週間ごとに RECIST ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果の評価を行った．なお，1 度目の疾患進行が認められても，治験担当医師の評価により臨床的有用性及び忍容性が認められる場合は，治験薬の継続投与を可能とした．1 度目の疾患進行後に治験薬の投与を継続した被験者は，2 度目の疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続することができるが，治験薬の投与中止までは，治療期スケジュールに従い抗腫瘍効果の評価を継続することとした． 治験薬の投与中止後は後観察期に移行し，後観察期の 2 回の来院時には薬物動態（PK）／免疫原性の検体を採取した．治験薬との因果関係が否定できない有害事象については，その事象が消失，ベースライン時の状態に回復又は不可逆的であると判断されるまで追跡調査を行った．生存調査は 3 カ月ごとに行った． 本治験は生存期間の解析完了をもって終了とする．生存期間の解析は，75%の患者が死亡又は PFS の解析から 2 年の追跡調査期間が経過するかのいずれか早い方に達した時点で行うこととした．
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：150 名 解析時：168 名（無作為化された被験者数） 167 名（治験薬が投与された被験者数）
対象	淡明細胞型腎細胞がん
選択基準	下記の基準を満たす患者を組み入れた． 1) 組織学的に淡明細胞型腎細胞がんであることが確認された患者 2) RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 3) 進行性又は転移性の腎細胞がん患者で，最低 1 剤以上の血管新生阻害剤（スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，tivozanib 及びベバシズマブなど）による治療歴を有する患者．免疫療法（IL-2，IFN-2α及びワクチンなど），細胞傷害性抗悪性腫瘍剤又はその他の分子標的薬（mTOR 阻害剤など）による前治療については許容した． 4) 進行性又は転移性の腎細胞がんに対する前治療歴が 3 レジメン以内であり，治験登録前 6 カ月以内に直近の治療において疾患進行が認められた患者 5) Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上の患者 6) 関連する研究のために腫瘍組織（保存若しくは最近採取した組織）が利用可能な患者
除外基準	1) 本治験の組入れ前 30 日以内に活動性の中枢神経系転移を認める患者（CT 又は MRI により脳浮腫を認める，以前に実施した画像検査から進行が認められる，ステロイドの投与が必要とされる，又は中枢神経系転移に伴う臨床症状がある患者を含む）．脳転移を有する患者は，割付け前 30 日以内にベースラインの画像診断を受ける必要がある． 2) 活動性の自己免疫疾患を有する患者，又は自己免疫疾患の診断を受けた或いは疑われた患者，若しくは全身性副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の投与を必要とする最近の症候群を有する患者．ただし，尋常性白斑症，寛解した小児喘息若しくはアトピー性疾患又は外的誘因の非存在下では再発しないと考えられる症候群（例：薬剤性血清病，連鎖球菌感染後糸球体腎炎）は除く．本治験では，I 型糖尿病の組入れは許容する． 3) コントロール不良の副腎機能不全の患者 4) 皮膚の基底又は扁平上皮がん，表在性膀胱がん若しくは前立腺，子宮頸部又は乳房の上皮内がんなど，治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除き，過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者 5) 抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する患者，又は T 細胞共刺激経路若しくは免疫チェックポイント経路を標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者 6) 治験薬投与前 4 週間以内に抗悪性腫瘍剤の投与を受けた患者．治験薬投与前 2 週間以内に緩和目的の局所放射線療法又は免疫抑制用量の全身性ステロイドの投与を受けた患者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 2）

項目	内容
除外基準（続き）	7)　治験薬投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性がグレード 1（NCI CTCAE 4.0 版）又はベースライン時の状態に回復していない患者．ただし，脱毛症を除く
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 0.3, 2 又は 10 mg/kg の用量を 3 週間間隔で静脈内投与した．ONO-4538 は全量を 60 分かけて静脈内投与し，同一被験者において ONO-4538 の用量の増減は禁止した．なお，有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：0M45077，0M45079，1G65744，1M49683，2D73131 及び 2H62588
治療期間	ONO-4538 は，病勢進行（PD），許容できない毒性，死亡又は治験実施計画書に定めた他の理由による投与中止まで継続した．
治療及び併用療法	治験期間中は下記の薬剤の併用は禁止した（治験薬との因果関係のある有害事象の治療を除く）． 1)　免疫抑制剤 2)　免疫抑制作用のある用量での副腎皮質ステロイドの全身投与［副腎皮質ステロイドの生理的補充量（プレドニゾロン換算で 10 mg／日以下），又は予防（造影剤アレルギーなど）又は非自己免疫疾患（接触アレルゲンによる遅発性過敏反応など）の治療のための一時的な副腎皮質ステロイドの使用を除く］ 3)　抗悪性腫瘍剤（化学療法，ホルモン療法，免疫療法，広範囲の放射線療法，又は RCC に対する治療薬又は治験薬など） 疾患関連の症状に対する緩和的又は支持的な併用療法は許容した．骨転移に対する緩和的（領域を限定）放射線療法は臨床的ベネフィットのある被験者では許容した．放射線療法の期間中は治験薬投与を禁止し，治験薬の投与再開時には投与基準に合致することとした．ホルモン補充療法の継続は許容した．骨転移に対するビスホスホネート又は抗 RANKL 抗体は，無作為化前に開始されている場合は許容した．
評価項目	有効性： 有効性の主要評価項目は PFS とし，副次的評価項目は ORR，最良総合効果（BOR），奏効までの期間，奏効期間及び OS とした．ベースライン時の評価は，無作為化後 30 日以内に CT／MRI を用いて行った．ベースライン時及びその後の評価時には，確認されているすべての病変部位を同様の方法（CT／MRI）で評価した．無作為化後の最初の 12 カ月間は 6 週間（±1 週間）ごとに，それ以降は 12 週間（±1 週間）ごとに，病勢進行が認められる，又は投与中止されるのいずれか遅い時点まで評価を行った．抗腫瘍効果は，標的病変，非標的病変及び新病変に対し，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて実施施設の医師によって評価された．被験者の病勢進行及び BOR は実施施設の医師が症例報告書（CRF）により報告した． 安全性： 安全性の評価は，有害事象（非重篤又は重篤な有害事象），投与中止に至った有害事象，死亡，バイタルサイン，理学的検査，臨床検査値の評価及び心電図検査により行った．有害事象は MedDRA Ver. 16.0 を用いて読替えを行い，有害事象及び臨床検査値は NCI CTCAE Ver. 4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った． 非重篤な有害事象は，治験薬の初回投与から治療期，後観察期まで収集した．同意取得後に発現した重篤な有害事象は治験薬との因果関係を問わず，スクリーニング期間及び治験薬投与を受けた被験者では投与中止後 90 日まで収集した． 薬物動態： ONO-4538 の血清中濃度をスパースサンプリングにより評価した．治験薬最終投与後 100 日以内に 2 回追加採血した．ONO-4538 の血清中濃度は電気化学発光（ECL）測定法を用いて測定した． 免疫原性ほか： 血液検体を採取し，電気化学発光（ECL）免疫測定法を用いてヒト血清中の ONO-4538 に対する抗体［抗薬物抗体（ADA）］の存在を評価した． ベースライン時に採取した腫瘍細胞については，PD-L1，PD-L2，PD-1 及び他のバイオマーカーについて，免疫組織学的方法又は定量的リアルタイム PCR 法を用いて測定することとした．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（CA209010 試験）（続き 3）

項目	内容
統計的手法	有効性： 有効性の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者を含めた． PFS を指標とする用量反応関係の評価を主要な解析とした．MSKCC スコア及び前治療の数を層別因子とした層別 log-rank 傾向検定（両側 20%）を用いて実施した．3 つの投与群の PFS の中央値をそれぞれ 4 カ月，5.7 カ月及び 8.1 カ月と仮定し，0.10（片側）及び検出力 90%として，層別 log-rank 傾向検定で用量反応関係を検出するためには，116 件の PFS イベントが観測される必要があった．また，各投与群での PFS の分布及びその中央値を Kaplan-Meier（KM）法を用いて推定した．PFS の中央値の両側 80%信頼区間（CI）は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．PFS は無作為化から病勢進行［実施施設の医師が臨床的又は放射線画像により評価（RECIST ガイドライン 1.1 版）］が記録された日までと定義した．病勢進行が記録される前に死亡した被験者は，死亡日で進行とみなした． ORR は実施施設の医師が評価した BOR により解析した．ORR は奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が認められた被験者数の無作為化した被験者数に対する割合と定義した．各投与群で，ORR 及び Clopper-Pearson 法によるその正確な両側 80%CI を算出した．用量反応関係は Cochran-Armitage 傾向検定（両側 20%）を用いて評価した． OS について各投与群の OS の分布及びその中央値を KM 法を用いて推定した．OS の中央値の両側 80%CI は，Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．OS は無作為化した日から死亡日までの期間と定義した． 安全性： 死亡，有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，留意すべき有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中止に至った副作用の発現頻度及び特定の臨床検査値の評価を行った．副作用は治験薬との因果関係があるもの又は不明なものとした．安全性評価対象には ONO-4538 を投与されたすべての被験者を含めた． ・すべての非重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 30 日，また重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 90 日までの投与期間で集計した．治療期間中の臨床検査は，治験薬初回投与から最終投与後 90 日までに実施された検査と定義した． ・有害事象への対処のため免疫調整剤を投与された被験者の割合を用量群ごとに算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調整剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値［ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球絶対数，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP），総ビリルビン及びクレアチニン］は，各被験者の投与期間中の CTC Grade の最悪値で要約し，ベースラインの CTC Grade と比較した投与期間中の CTC Grade の最悪値とのシフト表を作成した．更に，ALT，AST 及び総ビリルビン増加を用量群ごとに集計し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した． ・12 誘導心電図をベースラインとサイクル 1 及び 7 の投与前，静脈内投与直後及び 3 時間後に各 3 回ずつ測定した．また，中央 ECG 測定機関へ盲検下で提供し，時間間隔を測定した．心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF（Fridericia 補正）間隔及び QTcB（Bazett 補正）間隔について，用量群，試験日及び時間ごとに要約統計量を算出した．QTcF，PR，QRS 間隔の最大値及び ΔQTcF の最大値の頻度分布を示した．更に，HR，QTcF 間隔及びベースラインからの HR，QTcF，QRS，PR 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との散布図を作成した．QTcF，PR 間隔及びベースラインからの QTcF，PR 間隔の変化量と時間との散布図も作成した．ベースラインからの QTcF 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との関係を被験者の傾き及び切片をランダム効果とした線形混合回帰モデルを用いて解析した． 薬物動態： 薬物動態パラメータの要約統計量を用量群，試験日及び採血時間ごとに算出した．更に，母集団薬物動態解析及び曝露量反応解析も実施することとした． 免疫原性： 免疫原性が評価可能な被験者のデータを用い，解析を実施した．抗薬物抗体

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

	（ADA）がベースラインで陽性であった及びベースライン後の期間中（最終投与後 100 日まで）に陽性となった被験者数及びその割合を算出した.

2.7.6.5.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した．合計 198 名が組入れられ，168 名（84.8%）が無作為化され，167 名に治験薬が投与された（0.3 mg/kg 群 59 名，2 mg/kg 群 54 名及び 10 mg/kg 群 54 名）．なお，組入れられたが無作為化されなかった被験者の多く（30 名中 27 名）は組入れ基準に合致しないためであった．0.3 mg/kg 群の 1 名は無作為化されたが，組入れ基準に合致しなかったため治験薬を投与されなかった．

抗腫瘍効果の最短追跡期間は約 16 カ月であった．治験薬を投与された 167 名のうち，24 名（14.4%）は投与継続中で，143 名（85.6%）では治療期を終了した．治療期を終了した理由の多くは，病勢進行（74.9%）及び治験薬の毒性（6.0%）によるものであった．治験薬の毒性による中止の割合は，0.3 mg/kg 群（1.7%）と比較して 2 及び 10 mg/kg 群（それぞれ 9.3%及び 7.4%）で高かった．

表 2.7.6.5-2　被験者の内訳（CA209010 試験）

	Number of Subjects			
	Nivolumab			
Data Sets	0.3 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	Total
Enrolled				198
Randomized (%)[a]	60	54	54	168 (84.8)
Not Randomized (%)				30 (15.2)
Reason For Not Randomized (%)				
Subject Withdrew Consent				3 (1.5)
Subject No Longer Meets Study Criteria				27 (13.6)
Subjects Treated[b]	59	54	54	167
Subjects Continuing in the Treatment Period (%)[c]	9 (15.3)	5 (9.3)	10 (18.5)	24 (14.4)
Subjects Not Continuing in the Treatment Period (%)	50 (84.7)	49 (90.7)	44 (81.5)	143 (85.6)
Reason for Not Continuing in the Treatment Period (%)				
Disease Progression	48 (81.4)	40 (74.1)	37 (68.5)	125 (74.9)
Study Drug Toxicity	1 (1.7)	5 (9.3)	4 (7.4)	10 (6.0)
AE Unrelated to Study Drug	1 (1.7)	2 (3.7)	3 (5.6)	6 (3.6)
Subject Request to Discontinue Study Treatment	0	2 (3.7)	0	2 (1.2)

表 2.7.6.5-2　被験者の内訳（CA209010 試験）（続き）

	Number of Subjects			
	Nivolumab			
Data Sets	0.3 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	Total
Subjects Continuing in the Study (%)[d]	31 (52.5)	31 (57.4)	30 (55.6)	92 (55.1)
Subjects Not Continuing in the Study (%)	28 (47.5)	23 (42.6)	24 (44.4)	75 (44.9)

[a] Percentages are based on subjects enrolled.

[b] One subject randomized to the 0.3 mg/kg group was not treated because the subject no longer met study criteria

[c] Subjects continuing in the treatment period at the time of database lock. Percentages based on subjects entering period.

[d] Includes subjects continuing in the treatment period and subjects in the follow-up period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 5.1-1］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.5-3 に示した．無作為化された全被験者の大部分の性別は男性（72.0%）で，人種は白人（93.5%）であった．全被験者の年齢の中央値は 61 歳であった．3 用量群の背景因子は類似していたが，年齢分布で 65 歳未満の被験者の割合が 2 mg/kg 群で数値上高かった（0.3 mg/kg 群：61.7%，2 mg/kg 群：75.9%，10 mg/kg 群：64.8%）．

対象疾患特性の一様性を表 2.7.6.5-4 に示した．層別割付け因子であるベースライン時の MSKCC prognostic score 及び前治療の全身療法のレジメン数は 3 用量群で類似していた．全体での MSKCC prognostic score のリスク因子の数は，0（favorable-risk）が 33.3%，1（intermediate-risk）が 41.7%，2 又は 3（poor-risk）が 25.0%であった．

組入れ時の腫瘍部位は 3 用量群で類似しており，多かった腫瘍部位は内臓／肺（72～77%，全体では 74%）及びリンパ節（48～65%，全体では 58%）であった．治験担当医師による評価では，割付けされた 168 名の大部分（82.1%）が，ベースライン時に少なくとも 1 病変を 2 つ以上の部位で有していた．ベースライン時の Karnofsky Performance Status（KPS）は 60～100%であり，80～100%が大部分（87.5%）であった．KPS が 90 又は 100%の割合は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 63.3%，44.4%及び 51.9%，KPS が 70 又は 80%の割合は，それぞれ 36.7%，55.6%及び 46.3%であった．

前治療の状況を表 2.7.6.5-5 に示した．割付けられた全被験者が進行性又は転移性がんに対する全身療法（72.6%の被験者は全身療法を 2 レジメン以上）及び 1 剤以上の血管新生阻害剤（38.1%の被験者では血管新生阻害剤を 2 剤以上）の投与を受けていた．前治療薬の種類，使用割合は 3 用量群間で類似しており，mTOR 阻害剤が 38.1%，免疫療法（IL-2，IFN-α及びワクチンなど）が 24.4%，市販の VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が 98.2%であった．市販の VEGFR TKI を受けていない 1.8%の被験者は，ベバシズマブと IL-2（2 名）及び tivozanib（1 名）の投与を受けていた．大部分の被験者（98.2%）が，がんに対する手術療法を受けており，腎摘除術が 91.1%と最も多く，放射線療法は 36.3%であった．

表 2.7.6.5-3　背景因子の一様性（CA209010 試験）
Randomized Subjects

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

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

表 2.7.6.5-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）

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

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

表 2.7.6.5-4　対象疾患特性の一様性（CA209010 試験）（続き）

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

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

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

表 2.7.6.5-5　前治療の状況（CA209010 試験）

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

(a) CRF source

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

3)　治験薬の投与状況

治療期のニボルマブの投与回数を表 2.7.6.5-6 に示した．無作為化された 168 名中 167 名にニボルマブが 0.3 mg/kg，2 mg/kg 又は 10 mg/kg の用量で 1 回以上投与（最大 32 回）された．データカットオフ時点の投与回数の中央値は，0.3 mg/kg 群が 6.0 回，2 mg/kg 群が 7.5 回及び 10 mg/kg 群が 8.0 回であった．

累積投与量の平均値及び中央値は，0.3 mg/kg 群がそれぞれ 3.0 及び 1.8 mg/kg，2 mg/kg 群がそれぞれ 20.2 及び 15.0 mg/kg，10 mg/kg 群がそれぞれ 108.7 及び 79.8 mg/kg であった．

表 2.7.6.5-6　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF DOSES PER SUBJECT			
MEAN (SD)	10.0 (9.47)	10.1 (8.92)	11.0 (9.27)
MEDIAN (MIN - MAX)	6.0 (1 - 29)	7.5 (1 - 32)	8.0 (1 - 31)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 6.1-1］

2.7.6.5.3 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.5-7 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき実施施設の医師判定によって評価された．

表 2.7.6.5-7 有効性の結果の要約（CA209010 試験）

Randomized Subjects

	Nivolumab		
Efficacy Parameter	**0.3 mg/kg N=60**	**2 mg/kg N=54**	**10 mg/kg N=54**
PRIMARY ENDPOINT: PFS			
Number (%) of Events	48 (80.0)	43 (79.6)	45 (83.3)
Median PFS (80%CI) (Months)	2.69 (1.94 - 3.02)	4.04 (2.76 - 4.24)	4.17 (2.79 - 5.49)
6-Month PFS Rate (80%CI)	0.304 (0.225 - 0.382)	0.334 (0.248 - 0.420)	0.357 (0.272 - 0.441)
Hazard Ratio (80%CI)[a]			
2 mg/kg vs. 0.3 mg/kg		0.98 (0.74 - 1.29)	
10 mg/kg vs. 0.3 mg/kg		0.98 (0.75 - 1.29)	
10 mg/kg vs. 2 mg/kg		1.01 (0.75 - 1.34)	
Trend Test P-Value[b]		0.924	
SECONDARY ENDPOINTS			
ORR			
Number (%) of Responders[c]	12 (20.0)	12 (22.2)	11 (20.4)
Exact 80%CI	(13.4 - 28.2)	(15.0 - 31.1)	(13.4 - 29.1)
Stratified Odds Ratio (Exact 80%CI)			
2 mg/kg vs. 0.3 mg/kg		1.18 (0.59 - 2.37)	
10 mg/kg vs. 0.3 mg/kg		0.89 (0.43 - 1.83)	
10 mg/kg vs. 2 mg/kg		0.86 (0.43 - 1.77)	
Trend Test P-Value[d]		1.000	
BOR			
Number (%) of Responders[e]			
CR	1 (1.7)	1 (1.9)	0
PR	11 (18.3)	11 (20.4)	11 (20.4)
SD	22 (36.7)	23 (42.6)	24 (44.4)
Progression	24 (40.0)	18 (33.3)	17 (31.5)
Not Evaluable			
Never Treated	1 (1.7)	0	0
Death Prior to Disease Assessment	1 (1.7)	0	2 (3.7)
Early Discontinuation due to Toxicity	0	1 (1.9)	0
OS			
Events	28/60	21/54	25/54
Median OS (80%CI) (Months)	18.2 (16.7, NA[f])	NA[f]	NA[f]

[a] Stratified Cox proportional hazard model.
[b] Stratified log-rank trend test with 20% significance level (2-sided).
[c] CR + PR as per RECIST v1.1 criteria (investigator assessment).
[d] Exact Cochran-Armitage trend test with 20% significance level (2-sided).
[e] Per RECIST v1.1 criteria (investigator assessment).
[f] Not available as of the data cutoff date for this report.
Abbreviations: PFS=progression-free survival; CI=confidence interval; ORR=objective response rate; BOR=best overall response; CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; OS=overall survival; NA=not available.

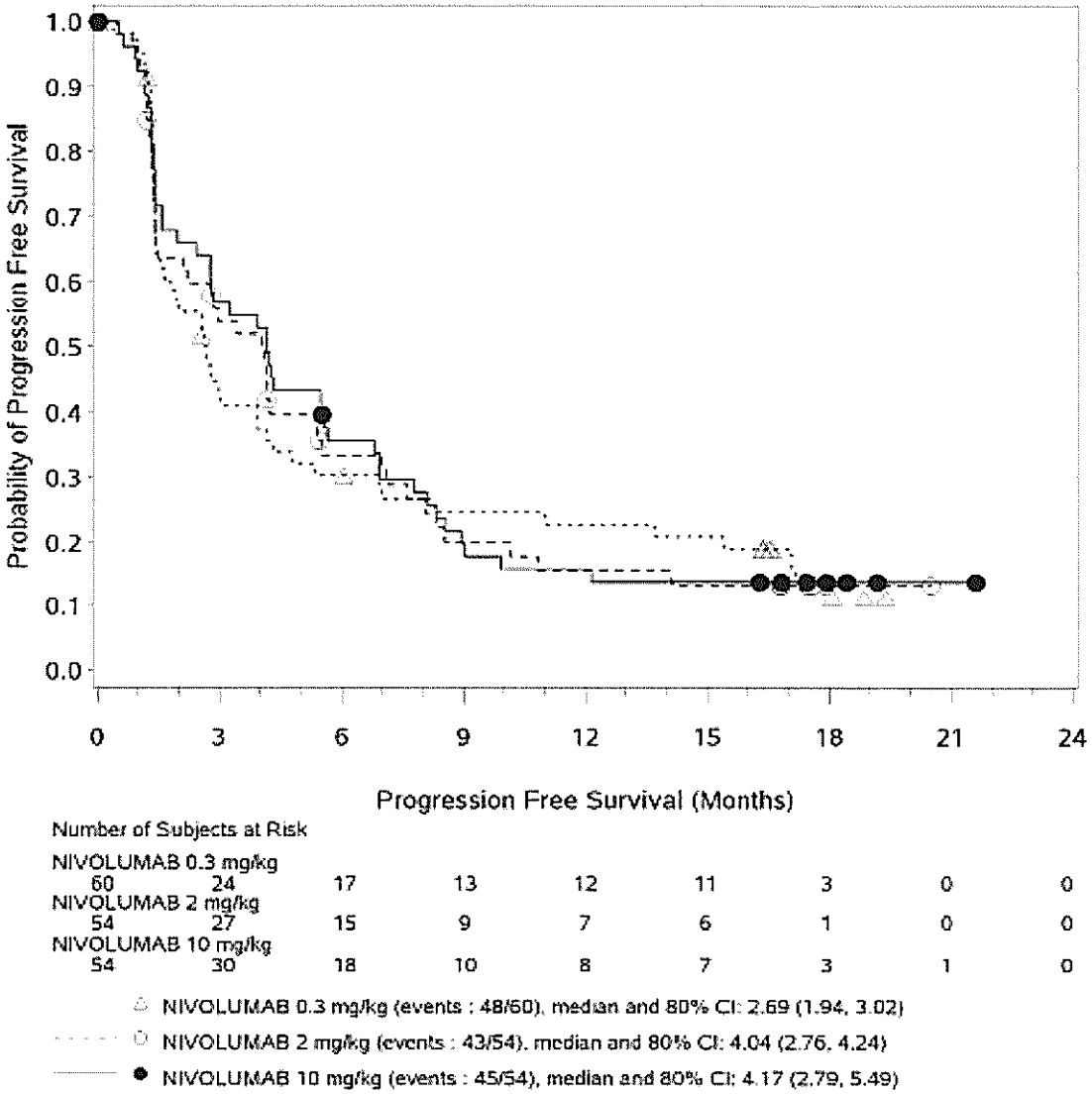
（1） PFS（無増悪生存期間）

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示した.

－PFS の Kaplan-Meier 推定値は各用量群で類似していた．各用量群の PFS（中央値）は，0.3 mg/kg 群では 2.7 カ月，2 mg/kg 群では 4.0 カ月，10 mg/kg 群では 4.2 カ月であった．層別 log-rank trend 検定の p 値は 0.924（両側 20%有意水準）であり，PFS に用量反応関係は示されなかった．PFS について実施したいずれの感度分析でも同じ結論となった.

－ハザード比の推定値でも各用量群で PFS に差は認められなかった（ハザード比＝0.98～1.01）.

図 2.7.6.5-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（Randomized Subjects）（CA209010 試験）



Symbols represent censored observations.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Fig 7.2.1.1-1］

（2） ORR（奏効率）

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した実施施設の医師判定による BOR（最良総合効果）を表 2.7.6.5-7 に示した.

－ORR は各用量群で類似していた（0.3 mg/kg 群 20%, 2 mg/kg 群 22%, 10 mg/kg 群 20%）. 正確な Cochran-Armitage 傾向検定の p 値> 0.99 より, ORR に用量反応関係は示されなかった. 層別オッズ比の推定値でも各用量群で ORR に差は認められなかった.

－2 名の被験者に CR が認められた（0.3 mg/kg 群 1 名，2 mg/kg 群 1 名）. PR が認められた被験者の割合は各用量群で類似していた（0.3 mg/kg 群 18%, 2 mg/kg 群 20%, 10 mg/kg 群 20%）. 安定（SD）が認められた被験者の割合も各用量群で類似していた（0.3 mg/kg 群 37%，2 mg/kg 群 43%，10 mg/kg 群 44%）.

（3） 奏効に至るまでの期間及び奏効期間

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を表 2.7.6.5-8 に示した.

－奏効に至るまでの期間の中央値は各用量群で類似していた（0.3 mg/kg 群 2.8 カ月, 2 mg/kg 群 3.0 カ月，10 mg/kg 群 2.8 カ月）.

－すべての投与群で奏効は持続する傾向にあった. 中央値は 0.3 mg/kg 群でのみ算出され, 15.7 カ月であった. しかし, ほとんどの打切りが中央値（15.7 カ月）に達する前であり, 推定のためには十分なデータではなかった.

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）

Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
TIME TO RESPONSE (MONTHS)			
N	12	12	11
MEDIAN (MIN - MAX)	2.76 (1.3 - 5.6)	3.01 (1.4 - 6.9)	2.76 (1.2 - 10.0)
DURATION OF RESPONSE (MONTHS)			
N	12	12	11
MEDIAN (80% CI) (A)	15.67 (15.67 - N.A.)	N.A.	N.A.

(A) Derived from the Kaplan-Meier estimation.

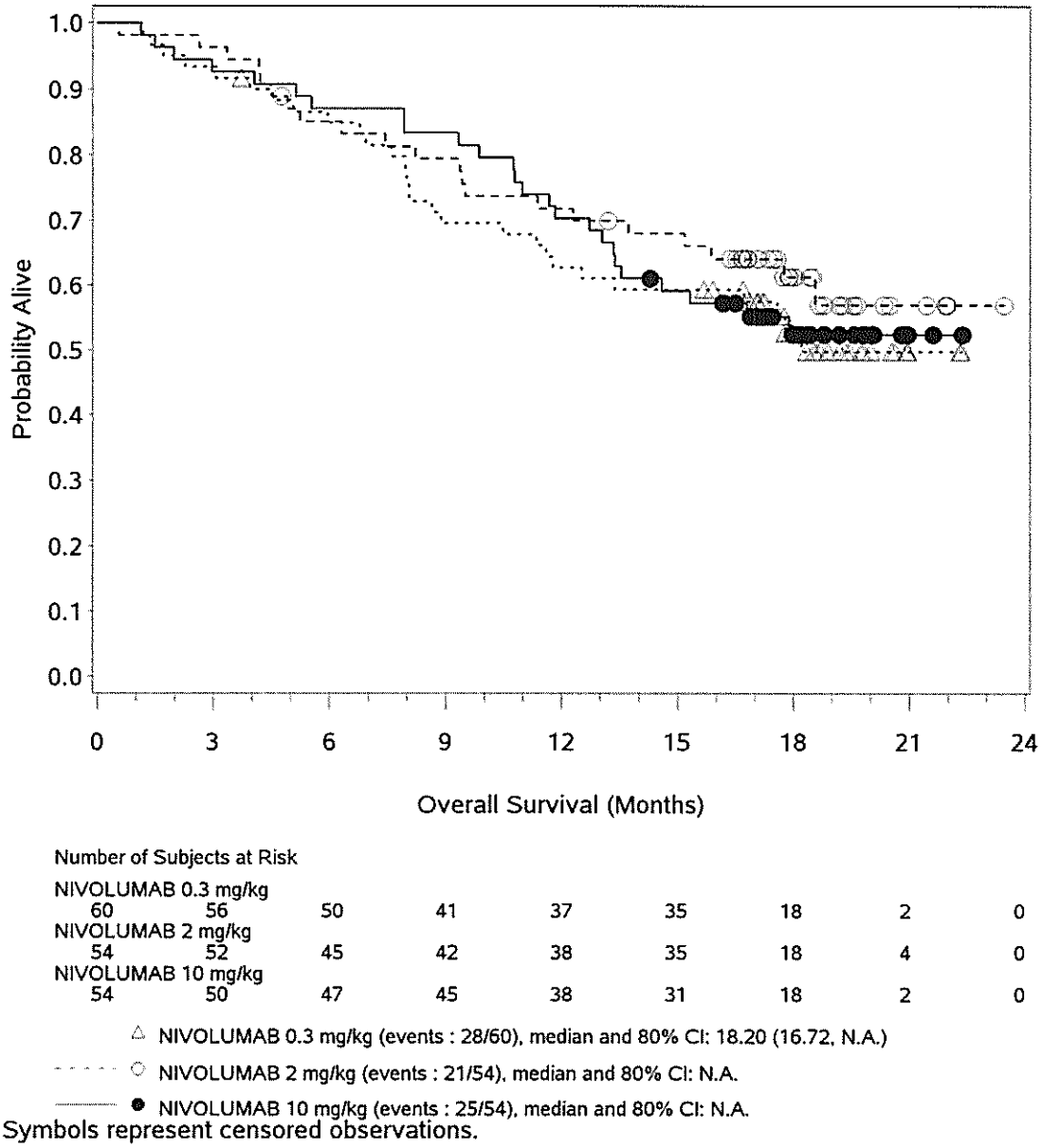
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 7.2.3-1］

（4） OS（全生存期間）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-2 に示した．

ーデータカットオフ時点において，無作為化された被験者 168 名中 74 名（44%）が死亡した．OS の中央値は，0.3 mg/kg 群では 18.2 カ月，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群では未到達であった．データカットオフ時点では各用量群の生存期間に差は認められなかった．

図 2.7.6.5-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（Randomized Subjects）（CA209010 試験）



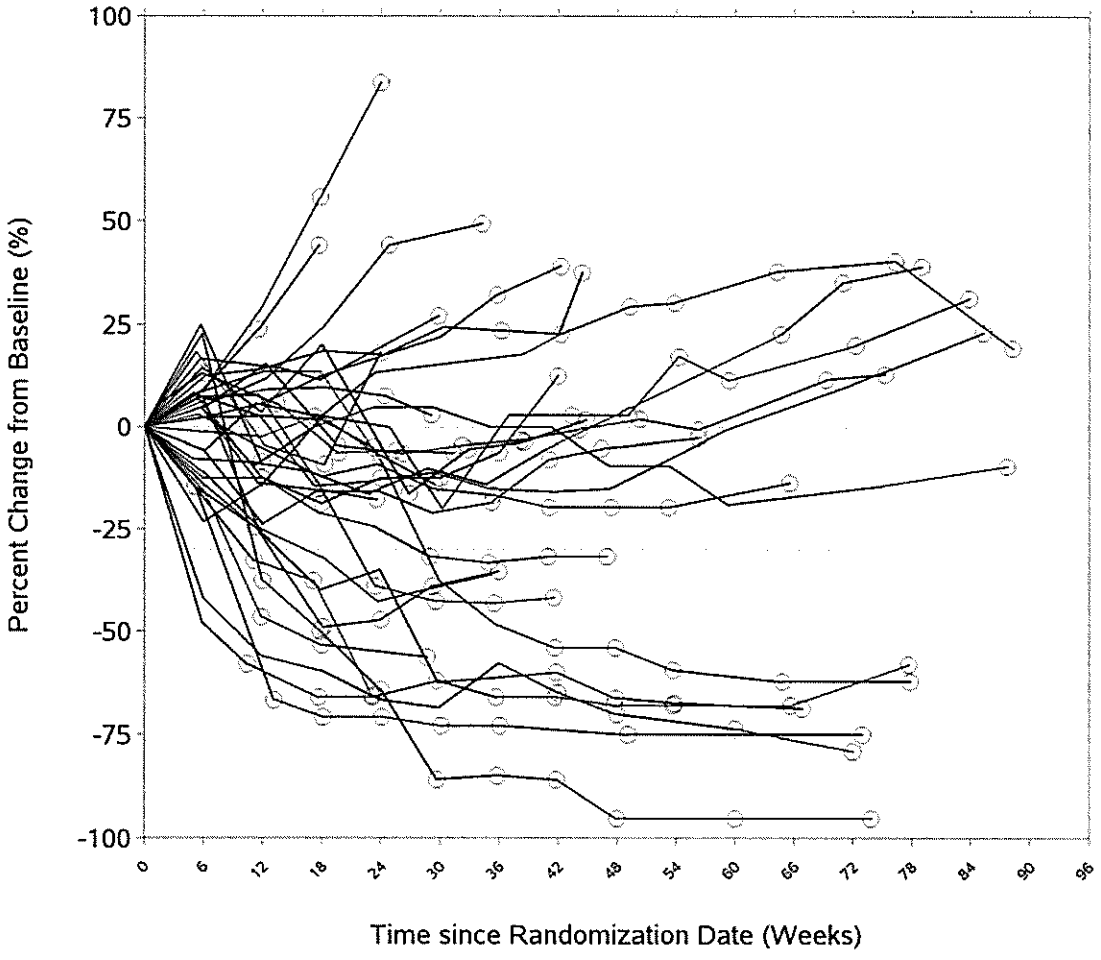
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 7.2.4-1］

(5) 進行後の継続投与

進行後も継続投与された被験者での腫瘍径の変化率の推移を図 2.7.6.5-3 に示した．

一治験薬が投与された被験者 167 名のうち，0.3 mg/kg 群 10 名（17%），2 mg/kg 群 12 名（22%），10 mg/kg 群 14 名（26%）で進行後も継続投与された．進行後の投与回数（中央値）は 0.3 mg/kg 群で 4.5 回，2 mg/kg 群で 7.5 回，10 mg/kg 群で 8.5 回であった．継続投与することにより最初の進行後も標的病変の縮小の持続又は安定が認められ，最初の進行後 1 年超の期間，縮小又は安定が維持された被験者も見られた．

図 2.7.6.5-3 腫瘍径の変化率の推移（Subjects Treated Beyond Progression）（CA209010 試験）



Subjects with baseline and at least one on-treatment assessment: 36.
Circles represent assessments that occurred after the initial progression.
Subjects treated beyond progression are defined as subjects with last available dose more than 6 weeks after progression date.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table S 5.14］

（6） 免疫関連 RECIST ガイドライン 1.1 版基準による探索的評価項目

抗腫瘍効果（PFS 及び奏効率）について modified RECIST から派生した免疫関連 RECIST（irRECIST）ガイドライン 1.1 版基準を用いて検討した．抗腫瘍効果又は病勢進行の評価において，irRECIST ガイドライン 1.1 版ではすべての標的病変及び新病変を含めるが，標準 RECIST では新病変は含めない．

a） 免疫関連 PFS（irPFS）

irPFS は各用量群で類似していた（表 2.7.6.5-9）．

－irPFS の中央値は，0.3 mg/kg 群では 4.3 カ月，2 mg/kg 群では 5.4 カ月，10 mg/kg 群では 6.9 カ月であった．

－Log-rank 傾向検定の p 値 0.587（両側 20%有意水準）より，irPFS に用量反応関係は示されなかった．ハザード比の推定値では，各用量群間で irPFS に差は認められなかった．

表 2.7.6.5-9　免疫関連 PFS（irPFS）（CA209010 試験）

Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF EVENTS (%)	35 (58.3)	33 (61.1)	31 (57.4)
MEDIAN PFS (80% CI) (MONTHS)	4.30 (2.79 - 6.93)	5.39 (4.17 - 7.10)	6.93 (4.40 - 8.54)
SIX MONTH PFS RATE (80% CI)	0.430 (0.339 - 0.522)	0.470 (0.376 - 0.565)	0.549 (0.453 - 0.644)
HAZARD RATIO (a) (80% CI)			
2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.90 (0.65 - 1.24)	
10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.88 (0.63 - 1.21)	
10 MG/KG VS. 2 MG/KG		0.98 (0.70 - 1.37)	
TREND TEST P-VALUE (b)		0.587	

(a) Stratified Cox proportional hazard model.
(b) Stratified log-rank trend test with 0.2 significance level (two-sided).
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 7.2.6.1-1］

b） 免疫関連奏効率（irRR）

無作為化された被験者において，irRR は各用量群で類似していた（表 2.7.6.5-10）．

－irRR は 0.3 mg/kg 群 20%，2 mg/kg 群 22%，10 mg/kg 群 26%であった．

－正確な Cochran-Armitage 傾向検定の p 値は 0.504 であり，irRR に用量反応関係が示されなかった．層別オッズ比でも各用量群で irRR に差は認められなかった．

－6 名の被験者（CA209010-6-[redacted]，CA209010-14-[redacted]，CA209010-29-[redacted]，CA209010-35-[redacted]，CA209010-36-[redacted] 及び CA209010-42-[redacted]）が，irRECIST ガイドライン 1.1 版基準では奏効が認められた（すべて PR）が，標準 RECIST ガイドライン 1.1 版基準では認められなかった（進行 5 名，SD 1 名）．

表 2.7.6.5-10　免疫関連奏効率（irRR）（CA209010 試験）

Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF RESPONDERS (%) (a)	12 (20.0)	12 (22.2)	14 (25.9)
EXACT 80% CI	(13.4-28.2)	(15.0-31.1)	(18.2-35.1)
STRATIFIED ODDS RATIO (EXACT 80% CI)			
2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		1.16 (0.59- 2.30)	
10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		1.28 (0.65- 2.56)	
10 MG/KG VS. 2 MG/KG		1.31 (0.66- 2.58)	
TREND TEST P-VALUE (b)		0.504	

(a) CR + PR as per IR RECIST 1.1 criteria (Sponsor Assessment).
(b) Exact Cochran-Armitage trend test with 0.2 significance level (two-sided).

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験），Table 7.2.6.2-1］

2.7.6.5.4 安全性の評価

1） 有害事象

有害事象は MedDRA ver.16.0 を用いて読替えを行った．有害事象及び臨床検査値は，NCI-CTCAE ver.4.0 を用いて，重症度の Grade 判定を行った．

（1） 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.5-11 に示した．

表 2.7.6.5-11　安全性の結果の要約（CA209010 試験）

Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
		n (%)		
Deaths		27 (45.8)	21 (38.9)	25 (46.3)
Any SAEs	Any Grade	27 (45.8)	33 (61.1)	22 (40.7)
	Grade 3	11 (18.6)	21 (38.9)	13 (24.1)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	4 (7.4)	3 (5.6)
Drug-Related SAEs	Any Grade	2 (3.4)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 3	0	5 (9.3)	3 (5.6)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	3 (5.1)	11 (20.4)	7 (13.0)
	Grade 3	1(1.7)	9(16.7)	2(3.7)
	Grade 4	1 (1.7)	0	1(1.9)
	Grade 5	0	0	1(1.9)
Drug-Related AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	1 (1.7)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 3	0	4 (7.4)	1(1.9)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Any AEs	Any Grade	58 (98.3)	54 (100)	53 (98.1)
	Grade 3	18 (30.5)	26 (48.1)	18 (33.3)
	Grade 4	6 (10.2)	6 (11.1)	4 (7.4)
	Grade 5	6 (10.2)	4 (7.4)	3 (5.6)
Drug-Related AEs	Any Grade	44 (74.6)	36 (66.7)	42 (77.8)
	Grade 3	3 (5.1)	9 (16.7)	7 (13.0)
	Grade 4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: SAE - serious adverse event; AE = adverse event.

（注）データベースロック後，治験担当医師が治験薬と関連がないと判断した重篤な有害事象である頭蓋内出血（CA209010-35-[redacted]，10 mg/kg 群）が，誤ってデータベースに副作用として入力されていたことが判明した．この重篤な有害事象に関する修正内容は，Drug-Related SAEs, Drug-Related AEs Leading to Discontinuation, Drug-Related AEs には反映されていない．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.1-1］

（2） 有害事象の分析

a） 有害事象及び副作用の発現頻度

ほぼすべての被験者に，少なくとも 1 件以上の有害事象（治験薬との因果関係は問わない）が投与期間中又は最終投与後 30 日以内（重篤な有害事象は 90 日以内）に認められた（表 2.7.6.5-11）．

有害事象の多くは Grade 1-3 であった．用量群間の全 Grade，Grade 3，4 又は 5 の有害事象及び副作用の発現頻度に臨床的に意義のある違いはなかったが，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度が 0.3，10 mg/kg 群と比較して 2 mg/kg 群で高かった．Grade 4 又は 5 の副作用を発現した被験者は認められなかった．Grade 3 の副作用の発現頻度は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった．

いずれかの群で 5%以上に発現した副作用の発現頻度を表 2.7.6.5-12 に示した．

最も発現率が高かった副作用は，各用量群を通じて疲労（0.3 mg/kg 群 23.7%，2 mg/kg 群 22.2%及び 10 mg/kg 群 35.2%）及び悪心（0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 13.0%及び 10 mg/kg 群 13.0%）であった．いずれかの群で 10%以上に発現した副作用は，過敏症（10 mg/kg 群 16.7%），関節痛（10 mg/kg 群 14.8%），発疹（10 mg/kg 群 13.0%），皮膚乾燥（10 mg/kg 群 13.0%），下痢（2 mg/kg 群 11.1%及び 10 mg/kg 群 14.8%）及びそう痒症（0.3 mg/kg 群 10.2%及び 10 mg/kg 群 11.1%）であった．

（注）データベースロック後，治験担当医師が治験薬と関連がないと判断した重篤な有害事象である頭蓋内出血（CA209010-35-[redacted]）が，誤ってデータベースに副作用として入力されていたことが判明した．この重篤な有害事象に関する修正内容は，重篤な有害事象／治験薬の投与中止に至った有害事象／有害事象全体の要約及び一覧には反映されていないが，個々の被験者の叙述には含まれている．

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）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (18.6)	8 (13.6)	0	0	0	0	19 (32.2)
疲労	10 (16.9)	4 (6.8)	0	0	0	0	14 (23.7)
末梢性浮腫	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	4 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	17 (28.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	18 (30.5)
そう痒症	6 (10.2)	0	0	0	0	0	6 (10.2)
発疹	5 (8.5)	0	0	0	0	0	5 (8.5)
胃腸障害	10 (16.9)	4 (6.8)	1 (1.7)	0	0	0	15 (25.4)
悪心	5 (8.5)	0	1 (1.7)	0	0	0	6 (10.2)
便秘	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0	0	3 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (13.6)	2 (3.4)	0	0	0	0	10 (16.9)
筋肉痛	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	0	0	4 (6.8)
呼吸器容量胸郭および縦隔障害	7 (11.9)	3 (5.1)	0	0	0	0	10 (16.9)
咳嗽	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	0	0	4 (6.8)
呼吸困難	3 (5.1)	0	0	0	0	0	3 (5.1)
肺臓炎	1 (1.7)	2 (3.4)	0	0	0	0	3 (5.1)
血液およびリンパ系障害	2 (3.4)	4 (6.8)	1 (1.7)	0	0	0	7 (11.9)
貧血	1 (1.7)	3 (5.1)	0	0	0	0	4 (6.8)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験） Table 8.6.2-2］

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）（続き 1）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
胃腸障害	10 (18.5)	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	16 (29.6)
悪心	5 (9.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.0)
下痢	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	0	6 (11.1)
口内乾燥	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
口内炎	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
嘔吐	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.0)	9 (16.7)	0	0	0	0	16 (29.6)
疲労	5 (9.3)	7 (13.0)	0	0	0	0	12 (22.2)
悪寒	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	12 (22.2)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	15 (27.8)
そう痒症	4 (7.4)	0	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
発疹	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
皮膚乾燥	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
代謝および栄養障害	8 (14.8)	2 (3.7)	2 (3.7)	0	0	0	12 (22.2)
食欲不振	5 (9.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	7 (13.0)
高血糖	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.8)	2 (3.7)	0	0	0	0	10 (18.5)
関節痛	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (13.0)	2 (3.7)	0	0	0	0	9 (16.7)
咳嗽	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
鼻閉	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
内分泌障害	2 (3.7)	3 (5.6)	2 (3.7)	0	0	0	7 (13.0)
甲状腺機能低下症	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
臨床検査	3 (5.6)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	6 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)

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）（続き 2）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
血液およびリンパ系障害	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	5 (9.3)
貧血	2 (3.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.6.2-2］

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）（続き 3）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (38.9)	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	27 (50.0)
疲労	14 (25.9)	5 (9.3)	0	0	0	0	19 (35.2)
悪寒	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
末梢性浮腫	3 (5.6)	0	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
胃腸障害	11 (20.4)	6 (11.1)	0	0	0	0	17 (31.5)
下痢	6 (11.1)	2 (3.7)	0	0	0	0	8 (14.8)
悪心	5 (9.3)	2 (3.7)	0	0	0	0	7 (13.0)
口内乾燥	6 (11.1)	0	0	0	0	0	6 (11.1)
嘔吐	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	0	4 (7.4)
便秘	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	13 (24.1)	4 (7.4)	0	0	0	0	17 (31.5)
皮膚乾燥	7 (13.0)	0	0	0	0	0	7 (13.0)
発疹	6 (11.1)	1 (1.9)	0	0	0	0	7 (13.0)
そう痒症	4 (7.4)	2 (3.7)	0	0	0	0	6 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (18.5)	3 (5.6)	1 (1.9)	0	0	0	14 (25.9)
関節痛	6 (11.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	8 (14.8)
筋肉痛	2 (3.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
背部痛	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0	3 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.7)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	14 (25.9)
呼吸困難	4 (7.4)	0	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.3)
咳嗽	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
肺臓炎	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)
神経系障害	7 (13.0)	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	10 (18.5)
味覚異常	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
頭痛	4 (7.4)	0	0	0	0	0	4 (7.4)
浮動性めまい	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)

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）（続き 4）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
免疫系障害	2 (3.7)	7 (13.0)	0	0	0	0	9 (16.7)
過敏症	2 (3.7)	7 (13.0)	0	0	0	0	9 (16.7)
臨床検査	3 (5.6)	3 (5.6)	2 (3.7)	0	0	0	8 (14.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (5.6)
体重増加	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.6)
代謝および栄養障害	3 (5.6)	4 (7.4)	1 (1.9)	0	0	0	8 (14.8)
脱水	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)
内分泌障害	0	5 (9.3)	0	0	0	0	5 (9.3)
甲状腺機能低下症	0	4 (7.4)	0	0	0	0	4 (7.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	0	4 (7.4)
貧血	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (5.6)

CTC = Common Toxicity Criteria
MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.6.2-2］

b） 留意すべき有害事象の要約

留意すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.5-13 に示した．過敏症／注入反応のカテゴリーの事象（Grade 3-4 の有害事象は認められなかった）を除き，各用量群間の発現頻度に臨床的に意義のある違いが認められた留意すべき有害事象カテゴリーはなかった．過敏症／注入反応のカテゴリーでは，有害事象及び副作用のいずれも 10 mg/kg 群の発現頻度が最も高かった．

3 用量群のいずれでも最も発現頻度の高かったカテゴリーは皮膚関連の有害事象及び副作用であった．

いずれのカテゴリーでも Grade 5 の留意すべき有害事象は認められなかった．肺関連の Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．

治験薬を投与した 167 名のうち 30.5%の被験者では，有害事象への対処のため免疫抑制剤が併用投与された．

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）
Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
Category	Worst Grade	n (%)		
Endocrine AEs				
Any Causality	Any Grade	4 (6.8)	6 (11.1)	8 (14.8)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	6 (11.1)	6 (11.1)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Gastrointestinal AEs				
Any Causality	Any Grade	6 (10.2)	9 (16.7)	13 (24.1)
	Grade 3-4	0	1 (1.9)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
	Any Grade	3 (5.1)	6 (11.1)	8 (14.8)
Drug-Related	Grade 3-4	0	1 (1.9)	0
	Grade 5	0	0	0
Hepatic AEs				
Any Causality	Any Grade	4 (6.8)	6 (11.1)	5 (9.3)
	Grade 3-4	1 (1.7)	3 (5.6)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	2 (3.4)	4 (7.4)	3 (5.6)
	Grade 3-4	1 (1.7)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Hypersensitivity Infusion Reaction				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	10 (18.5)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	2 (3.7)	10 (18.5)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.1-2］

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）（続き）

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg N = 59	2 mg/kg N = 54	10 mg/kg N = 54
Category	Worst Grade	n (%)		
Pulmonary AEs				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	4 (7.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	4 (7.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Renal AEs				
Any Causality	Any Grade	5 (8.5)	4 (7.4)	2 (3.7)
	Grade 3-4	2 (3.4)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	0	1 (1.9)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Skin AEs				
Any Causality	Any Grade	16 (27.1)	16 (29.6)	21 (38.9)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	13 (22.0)	12 (22.2)	15 (27.8)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.1-2］

c)　留意すべき副作用の項目別発現頻度

留意すべき副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.5-14 に示した.

・留意すべき有害事象のカテゴリーの中で発現頻度が高かった皮膚関連の副作用は 24%（40/167 名）に認められ，うち 2 名は Grade 3-4 であった．発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）皮膚関連の副作用は，そう痒症（1 名は Grade 3-4），発疹及び斑状丘疹状皮疹であった.

・内分泌関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かったのは甲状腺機能低下症であった. Grade 3-4 の内分泌関連の副作用は 2 名（甲状腺機能低下症 1 名，副腎機能不全 1 名）であった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

・胃腸関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かったのは下痢であった．Grade 3-4 の胃腸関連の副作用は 1 名（腸炎）であった．
・肝臓関連の副作用について，最も発現頻度が高かったのはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり，3 用量群すべてに認められた．Grade 3-4 の肝臓関連の副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）であった．
・肺関連の副作用について，肺臓炎 8 名及び間質性肺疾患 1 名が認められた（Grade 3-4 は認められなかった）．
・腎臓関連の副作用は血中クレアチニン増加のみであった（2 名，Grade 3-4 は認められなかった）．

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）

Treated Subjects	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Sub Category（%）	N = 59			N = 54			N = 54		
Preferred Term（%）	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
留意すべき有害事象カテゴリー：内分泌									
1 件以上の事象を発現した被験者数	4 (6.8)	0	0	6 (11.1)	2 (3.7)	0	8 (14.8)	0	0
甲状腺障害	4 (6.8)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	5 (9.3)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (3.4)	0	0	4 (7.4)	1 (1.9)	0	4 (7.4)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
副腎障害	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：胃腸									
1 件以上の事象を発現した被験者数	3 (5.1)	0	0	6 (11.1)	1 (1.9)	0	8 (14.8)	0	0
下痢	2 (3.4)	0	0	6 (11.1)	0	0	8 (14.8)	0	0
大腸炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：肝臓									
1 件以上の事象を発現した被験者数	2 (3.4)	1 (1.7)	0	4 (7.4)	2 (3.7)	0	3 (5.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	4 (7.4)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	3 (5.6)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：過敏症／注入反応									
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	0	0	10 (18.5)	0	0
過敏症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	9 (16.7)	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.7)	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.5.1.2-1］

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）（続き）

Treated Subjects	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Sub Category（%）	N = 59			N = 54			N = 54		
Preferred Term（%）	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
留意すべき有害事象カテゴリー：肺									
1 件以上の事象を発現した被験者数	3 (5.1)	0	0	2 (3.7)	0	0	4 (7.4)	0	0
肺臓炎	3 (5.1)	0	0	2 (3.7)	0	0	3 (5.6)	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：腎臓									
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
留意すべき有害事象カテゴリー：皮膚									
1 件以上の事象を発現した被験者数	13 (22.0)	0	0	12 (22.2)	2 (3.7)	0	15 (27.8)	0	0
そう痒症	6 (10.2)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	6 (11.1)	0	0
発疹	5 (8.5)	0	0	4 (7.4)	0	0	7 (13.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	0	0	3 (5.6)	0	0	1 (1.9)	0	0
斑状皮疹	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
そう痒性皮疹	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0

CTC = Common Toxicity Criteria
MedDRA Version: 16.0
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.5.1.2-1］

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

本治験のカットオフ日までに死亡したすべての被験者を表 2.7.6.5-15 に要約した．各用量群の死亡した被験者の割合は同程度であった（0.3 mg/kg 群 45.8%，2 mg/kg 群 38.9%及び 10 mg/kg 群 46.3%）．

- 治験薬の毒性による死亡は認められなかった．
- 治験薬が投与された被験者の死亡原因は，10 mg/kg 群の 3 名を除き，いずれも病勢進行であった．
- 10 mg/kg 群の死亡例について，2 名の死亡原因は不明であった．いずれもニボルマブの最終投与後 120 日を超えており，後治療の開始から数カ月が経過していた．他の 1 名はその他の理由で死亡した［敗血症（疑い）を伴う多臓器不全，治験薬との関連なし］．

表 2.7.6.5-15　死亡（CA209010 試験）
Treated Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 59	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	27 (45.8)	21 (38.9)	25 (46.3)
PRIMARY REASON OF DEATH (%)			
DISEASE	27 (45.8)	21 (38.9)	22 (40.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	2 (3.7)
OTHER	0	0	1 (1.9)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.2-1］

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，投与期間中及び最終投与後 90 日までに発現した事象について集計した．重篤な副作用の要約を表 2.7.6.5-16 に示した．

- 1 件以上の重篤な有害事象（因果関係を問わず）を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群 27 名（45.8%），2 mg/kg 群 33 名（61.1%）及び 10 mg/kg 群 22 名（40.7%）であった（表 2.7.6.5-11）．
- 全 Grade 及び Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群（全 Grade：45.8%，Grade 3-4：28.8%）及び 10 mg/kg 群（全 Grade：40.7%，Grade 3-4：31.5%）と比較して 2 mg/kg 群（全 Grade：61.1%，Grade 3-4：50.0%）で高かった．Grade 5 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 7.4%及び 10 mg/kg 群で 5.6%であった（表 2.7.6.5-11）．
- 発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）重篤な有害事象は，悪性新生物進行（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群：3.7%），高カルシウム血症（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 1.9%），貧血（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 3.7%，10 mg/kg 群 1.9%），脊髄圧迫（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 7.4%）及び呼吸困難（0.3 mg/kg 群 1.7%，10 mg/kg 群 5.6%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 90 日までに，1 件以上の重篤な副作用を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群 2 名（3.4%），2 mg/kg 群 6 名（11.1%）及び 10 mg/kg 群 4 名（7.4%）であった（表 2.7.6.5-16）．2 mg/kg 群の重篤な副作用の発現頻度は 0.3 及び 10 mg/kg 群と比較して数値上高かった．
- Grade 3 の重篤な副作用の発現頻度は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった．Grade 4 の重篤な副作用は認められなかった．

表 2.7.6.5-16　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (3.4)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
血管障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
低血圧	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.9)	5 (9.3)	0	0	0	6 (11.1)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
貧血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発熱	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
高血糖	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.3.2-1］

表 2.7.6.5-16　重篤な副作用の要約（CA209010 試験）（続き）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	4 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
粘膜の炎症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
疼痛	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
頭蓋内出血 [a]	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.7)
呼吸困難	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

[a] データベースロック後，治験担当医師が治験薬と関連がないと判断した重篤な有害事象である頭蓋内出血（CA209010-35-[redacted]）が，誤ってデータベースに副作用として入力されていたことが判明した．本事象は副作用ではない．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.3.2-1］

（3） 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った副作用の要約を表 2.7.6.5-17 に示した.

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった（表 2.7.6.5-11）.

・最終投与後 30 日までに認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，0.3 mg/kg 群 3 名（5.1%），2 mg/kg 群 11 名（20.4%）及び 10 mg/kg 群 7 名（13.0%）であった．いずれの事象も各用量群で 1 又は 2 名（1.7～3.7%）の発現であった.

・最終投与後 30 日までに認められた投与中止に至った副作用は，0.3 mg/kg 群 1 名（1.7%），2 mg/kg 群 6 名（11.1%）及び 10 mg/kg 群 4 名（7.4%）であった（表 2.7.6.5-17）.

・Grade 3 の投与中止に至った副作用が 5 名に発現した．Grade 4 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.5-17　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）

Treated Subjects

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 0.3 mg/kg（N = 59）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
NIVOLUMAB 2 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	0	2 (3.7)	4 (7.4)	0	0	0	6 (11.1)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
喘鳴	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発疹	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.4.2-1］

表 2.7.6.5-17　投与中止に至った副作用（CA209010 試験）（続き）

System Organ Class（%） Preferred Term（%）	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
NIVOLUMAB 10 mg/kg（N = 54）							
1 件以上の事象を発現した被験者数	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.4)
神経系障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.7)
平衡障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
頭蓋内出血 [a]	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
胸水	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 16.0

[a] データベースロック後，治験担当医師が治験薬と関連がないと判断した重篤な有害事象である頭蓋内出血（CA209010-35-[redacted]）が，誤ってデータベースに副作用として入力されていたことが判明した．本事象は副作用ではない．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.4.2-1］

（4） 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

a）死亡の叙述

ニボルマブ群で病勢進行以外の理由（不明及びその他）で死亡した 1 名の詳細を以下に記載した．

CA209010-37-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	多臓器不全（Grade 5）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肺及びリンパ節（主静脈下，後腹膜及び傍大動脈）に転移のある腎細胞がんであった．既往歴として右脚ブロック（2011 年 10 月 21 日）及びペースメーカー植込み術（2011 年 10 月 24 日）があった．ベースライン時に咳嗽，呼吸困難，疲労，顔面皮疹，脚紅斑及び四肢浮腫が発現していた． 初回投与は 20[redacted] 年 11 月 3 日であった． 治験開始 3 日目（20[redacted]年 11 月 5 日，初回投与 2 日後），発熱（体温 103 °F），呼吸困難及び疲労（いずれも Grade 2），並びに悪寒（Grade 1）のため入院し，治験担当医師はいずれも治験薬と関連がないと判断した．胸部 X 線では右側半胸郭に容積減少を伴う持続性の顕著な異常が認められた．肺炎（Grade 3）及び両側下肢の蜂巣炎（Grade 3）と診断され，治験担当医師はいずれも治験薬と関連がないと判断した．バンコマイシン，イプラトロピウム／albuterol，及びピペラシリン／tazobactam による治療を受けた．治験開始 4 日目（20[redacted] 年 11 月 6 日），発熱及び悪寒は回復した．治験開始 7 日目（20[redacted]年 11 月 9 日），胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで，胸水及び粘液栓又は気管支内への病変転移に続発した右肺の完全な虚脱が認められた．治験開始 8 日目（20[redacted]年 11 月 10 日），気管支鏡検査及び腫瘍の減量手術が実施された．治験開始 8 日目（20[redacted] 年 11 月 10 日）から治験開始 9 日目（20[redacted] 年 11 月 11 日）までメチルプレドニゾロン 125 mg による治療を受けた．治験開始 9 日目（20[redacted] 年 11 月 11 日），胸部 X 線が再び実施され，右肺の通気の改善が認められた． 治験開始 13 日目（20[redacted] 年 11 月 15 日），肺炎及び蜂巣炎は回復した． 治験開始 21 日目（20[redacted] 年 11 月 23 日），治験薬と関連がない Grade 2 の低酸素症が発現した．同日（治験開始 21 日目），胸部 X 線で，右側に転移疾患と思われる結節性の胸膜肥厚の増大，胸水の増加，及び左側横隔膜への転移が疑われる所見が認められた．治験開始 26 日目（20[redacted] 年 11 月 28 日）及び治験開始 28 日目（20[redacted] 年 11 月 30 日）に右側主気管支の腫瘤の減量のためにバルーン拡大術及びレーザ気管支鏡検査が実施された． 治験開始 33 日目（20[redacted] 年 12 月 5 日，2 回目［最終］投与 12 日後），被験者は錯乱，悪心，嘔吐及び呼吸困難のため救急治療室に来院した．同日（治験開始 33 日目），多臓器不全及び敗血症の疑いと診断され，入院した．同日（治験開始 33 日目）に実施された臨床検査では，白血球（WBC）数 19.62 × 10^9 c/L（ベースライン：6.52 × 10^9 c/L，基準値範囲：4.8–11.1 × 10^9 c/L），クレアチニン 2.4 mg/dL（ベースライン：1.84 mg/dL，基準値範囲：0.66–1.3 mg/dL），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）569 U/L（ベースライン：18 U/L，基準値範囲：NA–72 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）985 U/L（ベースライン：34 U/L，基準値範囲：NA–59 U/L）であった．血液培養の結果は報告されていない．治験開始 33 日目の胸部 X 線では広範な胸膜陰影像が認められ，頭部コンピュータ断層撮影（CT）では脳内の急性期の変化を示唆する所見は認められなかった．治験開始 33 日目（20[redacted] 年 12 月 5 日），メチルプレドニゾロン 125 mg の投与を受け，さらにバンコマイシン及びセフタジジムによる治

	療も受けた．同日，多臓器不全のため治験薬投与は中止された．入院中，腎機能，肝機能及び精神状態の悪化に伴い，被験者の状態は悪化した．治験開始 34 日目（20[redacted]年 12 月 6 日）に実施された臨床検査では，WBC 16.58×10^9/L，クレアチニン 3.08 mg/dL，ALT 1289 U/L 及び AST 2307 U/L であった．同日（治験開始 34 日目），メチルプレドニゾロンの投与量が 60 mg に減量された．同日（治験開始 34 日目），被験者は多臓器不全及び敗血症の疑いのため死亡した．剖検の実施は不明である．呼吸困難，低酸素症及び疲労は死亡時まで持続していた．治験薬の最終投与は治験開始 21 日目（20[redacted]年 11 月 23 日）であった． 治験担当医師は多臓器不全は治験薬と関連がないと判断した．
治験薬との関連性	多臓器不全：否定できる

b) その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブ投与期間中及び最終投与後 90 日までに重篤な有害事象が 82 名に発現した．最終投与後 90 日までに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 12 名の詳細を以下に記載した．（事象名は MedDRA 基本語にて記載した．）

CA209010-3-[redacted]

人種	女性
性別	白人
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	高血糖（Grade 3），小腸潰瘍（Grade 2）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳女性，皮膚／軟部組織（腹部腫瘤及び骨盤腔内腫瘤を含む）に転移した腎細胞がんであった． 既往歴として，高血糖，水様便，鼓腸及び間欠的な消化器痛があった． 初回投与は 20[redacted] 年 8 月 17 日であった． 治験開始 259 日目（20[redacted] 年 5 月 1 日，12 回目投与日），臨床検査の結果は，ブドウ糖値 497 mg/dL（ベースライン：120 mg/mL），カルシウム 10.7 mg/dL（基準範囲：8.4－10.5 mg/dL），アルカリホスファターゼ 139 U/L（基準範囲：30–120 U/L），白血球数 11110 /mm^3（基準範囲：4500–11000 /mm^3），ヘマトクリット 33.5%（基準範囲：36.0–46.0%），平均赤血球容積 74.8 fL（基準範囲：80.0–100.0 fL），桿状核球 1%（基準範囲：2–6%），多形核球 83%（基準範囲：31–76%），リンパ球 9%（基準範囲：24–44%），好中球絶対数 9332 /mm^3（基準範囲：1500–7800 /mm^3），リンパ球絶対数 1000 /mm^3（基準範囲：1100–4800 /mm^3）であった． 追加の臨床検査の結果では，リパーゼ 93 U/L（基準範囲：16–63 U/L），アニオンギャップ 17 mEq/L（基準範囲：7–16 mEq/L），ケトン定性高値であった．同日（治験開始 259 日目）のその後に行った臨床検査の結果，ブドウ糖値が 360 mg/dL であった．同日（治験開始 259 日目），治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象として Grade 3 の高血糖が報告された． インスリングラルギンが投与された．治験開始 260 日目（20[redacted]年 5 月 2 日），臨床検査の結果，ブドウ糖値が 393 mg/dL であり，入院した．入院中，再度の臨床検査でブドウ糖値は 427 mg/dL であった． インスリングラルギンの投与が継続された．治験薬投与に変更はなかった．高血糖の回復日は報告されておらず，退院の詳細は不明である．12 回目投与の 10 日後（20[redacted] 年 5 月 11 日），上腹部痛（Grade 1，治験薬と関連なし）が報告された．20[redacted] 年 5 月 12 日から 20[redacted] 年 5 月 24 日までオメプラゾールが投与され，20[redacted] 年 5 月 24 日に pantoprazole に切り替えられた． 治験開始 308 日目（20[redacted] 年 6 月 19 日，14 回目投与の 5 日後），上腹部痛の悪化のため入院し，Grade 3 の消化器痛（重篤な有害事象）と診断された．治験担当医師は消化器痛は治験薬と関連がないと判断した．pantoprazole の投与が継続された．治験開始 311 日目（20[redacted] 年 6 月 22 日），消化器痛は後遺症ありで回復し，退院した． 数週間にわたる心窩部灼熱感及び便秘を被験者が報告したため，治験開始 330 日目（20[redacted] 年 7 月 11 日，15 回目投与の 1 日後），腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが行われ，左後腹膜リンパ節の大きさ及び形状に軽度の悪化が認められ，腹膜及び小腸の病変は安定していた．三次元コンピュータ断層血管造影術（CTA）が行われ，腫瘍浸潤（左上腹部の腸に浸潤した腫瘍）に続発する小腸の潰瘍形成の可能性が判明した．Grade 2 の小腸潰瘍のため入院し，胃腸手術を受けた．小腸潰瘍の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 329 日目（20[redacted] 年 7 月 10 日）であった．実施された胃腸手術で小腸の腫瘍のびらん，小腸の潰瘍形成，切迫した穿孔のいずれも認められなかった．治験開始 332 日目（20[redacted] 年 7 月 13 日），小腸潰瘍は回復したと判断され，退院した．

	治験担当医師は小腸潰瘍は治験薬と関連がないと判断した.
治験薬との関連性	高血糖：否定できない 小腸潰瘍：否定できる

CA209010-3-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 2）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳女性，リンパ節（肺門，気管傍，気管分岐部）及び肺に転移した腎細胞がんであった. 既往歴として，気管支痙攣，アレルギー性鼻炎，喘息及び季節性アレルギーがあった．サルブタモール／イプラトロピウム，セチリジン，ジフェンヒドラミンの投与が行われていた. 治験開始 1 日目（20[redacted]年 8 月 30 日），初回投与中，くしゃみ，鼻汁，涙目，顔面潮紅，胸部，左腕及び両脚の蕁麻疹を特徴とする過敏症反応（医師記載名：アレルギー反応）（Grade 2）が発現した．ジフェンヒドラミンが投与された．治験薬投与は 15 分間中断された．この事象は回復し，治験薬投与が同じ速度で再開された. この事象は治験薬と関連があると判断された. また，20[redacted]年 9 月 20 日（治験開始 22 日目，2 回目投与中），20[redacted]年 11 月 1 日（治験開始 64 日目，3 回目投与中），20[redacted]年 11 月 22 日（治験開始 85 日目，4 回目投与中）にも Grade 1 の過敏症（医師記載名：アレルギー反応）が発現した．これらの事象はすべて治験薬と関連があると判断され，いずれも治験薬投与の中断は必要なかった．3 回目投与中の事象にはラニチジンによる治療が行われ，その他の事象には治療は必要なかった．これらの事象はいずれも発現日中に回復した. 20[redacted]年 12 月 15 日（治験開始 129 日）から 20[redacted]年 2 月 14 日まで，Grade 2 の蕁麻疹が発現した．この事象にはセチリジンによる治療が行われ，治験担当医師はこの蕁麻疹は治験薬と関連がないと判断した. 治験開始 144 日目（20[redacted]年 1 月 20 日，6 回目投与の 17 日後），Grade 2 の上気道感染が認められた．治験開始 154 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），肺症状の悪化，胸部絞扼感，咳嗽を呈した．サルブタモールが投与された．治験担当医師は，上気道感染は治験薬と関連がないと判断した. 治験開始 164 日目（20[redacted]年 2 月 9 日，7 回目投与の 16 日後），Grade 2 の気管支痙攣が認められた．胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが行われ，右下葉の内側肺底区の領域に新たな混合性の肺胞／間質浸潤が認められた．治験担当医師は気管支痙攣は治験薬と関連があると判断した. 治験開始 168 日目（20[redacted]年 2 月 13 日，7 回目投与の 20 日後），全身 CT スキャンが行われ，両肺下葉の浸潤の増加が認められ，右葉が左葉よりも浸潤が増加していた．Grade 2 の肺臓炎が疑われ，入院した．治験開始 170 日目（20[redacted]年 2 月 15 日），診断のため気管支鏡検査が行われ，右下葉の内側肺底区に重大な化膿性分泌物の滲出が認められ，細菌感染が疑われた．同日（治験開始 170 日目），右肺上葉の経気管支生検が行われた結果，狭窄性細気管支炎も真菌も認められなかった．免疫組織化学染色ではサイトメガロウイルス陰性であった．治験開始 171 日目（20[redacted]年 2 月 16 日），胸部 CT 造影スキャンで右下葉に新たな小さな楔形の浸潤影が認められ，中心肺動脈の血栓は認められなかった．同日（治験開始 171 日目），Grade 2 の肺臓炎と診断され，治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告され，治験薬投与は延期された．アジスロマイシン，アモキシシリン／クラブラン酸が投与された．治験開始 172 日目（20[redacted]年 2 月 17 日），prednisone（240 mg，1 日 2 回）1 コース及び吸入サルブタモールが開始された．同日（治験開始 172 日目），退院した. 176 日目（20[redacted]年 2 月 21 日），Grade 2 の気管支痙攣が発現した．アジスロマイシン，アモキシシリン／クラブラン酸，prednisone，吸入サルブタモー

	ルの投与が継続された．同日（治験開始 176 日目）に実施された CT スキャンの再検査では，右下葉の胸膜由来の浸潤が減少し，右上葉に安定した不規則な 5 mm の小結節が認められた．治験開始 189 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），フォローアップの CT スキャンが実施され，下葉の陰影が回復していたことが判明した．治験開始 189 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），気管支痙攣及び肺臓炎は回復したと判断された．治験開始 220 日目（20[redacted]年 4 月 5 日）まで prednisone（20 mg，1 日 2 回）が継続され，吸入サルブタモールが必要に応じて使用された．治験開始 232 日目（20[redacted]年 4 月 17 日）に治験薬投与が再開された．治験担当医師は肺臓炎及び気管支痙攣は治験薬と関連があると判断した．
治験薬との関連性	肺臓炎：否定できない

CA209010-4-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	副腎機能不全（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，肺及びリンパ節（気管傍，傍大動脈，大動脈肺動脈，骨盤及び腎臓）に転移した腎細胞がんであった． 既往歴として，軽度の疲労，慢性腎臓病，腎摘除，甲状腺機能低下症（非自己免疫性）があった． 初回投与は 20[redacted] 年 12 月 13 日で，投与はこの 1 回のみであった． 治験開始 23 日目（20[redacted] 年 1 月 4 日），脱水，呼吸困難，腎不全（医師記載名：急性腎不全），低血圧（BP：84/47），高カリウム血症，好中球減少症（すべて Grade 3），肺炎（医師記載名：右側肺炎），低酸素症，疲労（医師記載名：疲労の悪化）（いずれも Grade 2）のため入院した．血中尿素窒素（BUN 81 mg/dL，基準範囲：9–24 mg/dL）及びクレアチニン（4.72 mg/dL，基準範囲：0.4–1.2 mg/dL）が上昇していた．治験開始 23 日目（20[redacted]年 1 月 4 日）から治験開始 29 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日）まで，静注用生理食塩水，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，ヘパリン，バンコマイシン，セフェピムが投与された．治験開始 29 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日），腎不全は回復したと判断され，同日退院した．また，プレドニゾロン 60 mg のコースが開始され，治験開始 31 日目（20[redacted] 年 1 月 12 日）に 40 mg，治験開始 35 日目（20[redacted] 年 1 月 16 日）に 20 mg，治験開始 37 日目（20[redacted] 年 1 月 18 日）に 10 mg に減量された．治験開始 38 日目（20[redacted] 年 1 月 19 日）に漸減は終了した． 治験開始 39 日目（20[redacted] 年 1 月 20 日），被験者が再入院し，この際に Grade 3 の低酸素症（3 L／分の酸素療法下で 90–95%，安静時変化なし），疲労（Grade 3 への悪化），腎不全，うつ病及びカンジダ症（いずれも Grade 1），末梢性浮腫（Grade 2）が報告された．臨床検査の結果は，カリウム 6.1 mmol/L（基準範囲：3.3–5.0 mmol/L），クレアチニン 2.86 mg/dL（基準範囲：0.40–1.20 mg/dL），甲状腺刺激ホルモン（TSH）20.32 mIU/L（基準範囲：0.50–5.00 mIU/L）（ベースラインの TSH は 6.7）であった．同日，心電図で洞調律正常，低電位 QRS 波，側壁梗塞の可能性が認められた．治験担当医師は，疲労，脱水，低血圧，腎不全及び高カリウム血症は治験薬と関連があると判断し，肺炎，低酸素症，カンジダ症及び末梢性浮腫は治験薬と関連がないと判断した．副腎機能不全が疑われ，コシントロピン刺激試験では適切な反応であった．また，アルドステロンは 1.6 未満（単位不明）（正常範囲：4–31）で低値／検出不能であり，血漿レニン活性は 52（単位不明）（正常範囲：0.2–4）で高値であった．同日（治験開始 39 日目），臨床検査値及び臨床シナリオ（すなわち，血液量減少症，高カリウム血症，極めて高値の血漿レニン活性という状況下でアルドステロンが検出不能）は孤立性ミネラルコルチコイド欠乏症とも一致していたが，Grade 3 の副腎機能不全が治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象として報告された．臨床検査で，甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加が認められ，レボチ

	ロキシンの投与量が 0.125 mg に増量された（開始日不明）．同日（治験開始 39 日目），静注メチルプレドニゾロン（125 mg）が 1 回投与され，prednisone のコース（60 mg，1 日 2 回，13 日間）及びフルドロコルチゾン（0.1 mg，連日）が開始された．同日（治験開始 39 日目），胸部，腹部，骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで大量の両側胸水，腹水の存在，並びに肺，骨及びリンパ節の疾患進行が認められ，Grade 4 の悪性新生物進行と診断された．副腎機能不全のため治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 1 日目（20[redacted] 年 12 月 13 日）であった． 治験開始 44 日目（20[redacted] 年 1 月 25 日），低血圧は回復した．治験開始 46 日目（20[redacted] 年 1 月 27 日），臨床検査の結果は，血清コルチゾール 29 μg/dL であった．同日（治験開始 46 日目），右胸腔穿刺が行われた．同日（治験開始 46 日目），腎不全は回復した．治験開始 49 日目（20[redacted] 年 1 月 30 日），高カリウム血症は回復した． 治験開始 50 日目（20[redacted] 年 1 月 31 日），悪性胸水のため超音波ガイド下で右胸にチューブが留置された．メチルフェニデート及びプロクロルペラジンが投与された．治験開始 51 日目（20[redacted] 年 2 月 1 日），臨床検査の結果は，カリウム 4.1 mmol/L（基準範囲：3.3–5.0 mmol/L），クレアチニン 1.67 mg/dL（基準範囲：0.40–1.20 mg/dL），血中尿素窒素（BUN）47 mg/dL（基準範囲：9–24 mg/dL）であった．20[redacted] 年 1 月（日付不明），副腎機能不全は回復したと判断された．治験開始 51 日目（20[redacted] 年 2 月 1 日），安定した状態で退院した．同日（治験開始 51 日目），パゾパニブによる後続治療が開始された． 疾患進行，肺転移の悪化及び胸水のためホスピスケアに移行した（日付の報告なし）．治験開始 80 日目（20[redacted] 年 3 月 1 日），疾患進行（悪性新生物進行）のため死亡した．剖検の実施は不明である．疲労，呼吸困難，低酸素症，脱水，肺炎，末梢性浮腫，カンジダ症及び好中球減少症は死亡時点まで未回復であった． 治験担当医師は，副腎機能不全は治験薬と関連があると判断した．
治験薬との関連性	副腎機能不全：否定できない

CA209010-15-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	末梢性運動ニューロパチー（Grade 3），末梢性浮腫（Grade 3），呼吸困難（Grade 3）
投与群	10 mg/kg
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，骨（腸骨及び胸骨），リンパ節（縦隔），後腹膜，副腎，腎臓，結腸及び肝臓に転移した腎細胞がんであった． 被験者はベースライン時点で左肩の疼痛を報告していた． 治験開始 1 日目（20[redacted] 年 10 月 24 日），Grade 2 の筋骨格痛（左肩）が発現し，治験薬とは関連がないと判断された．モルヒネが投与された．治験開始 10 日目（20[redacted] 年 11 月 2 日），Grade 1 の左脚の末梢性浮腫及び右脚の Grade 2 の末梢性浮腫が認められ，治験薬と関連があると判断された． 治験開始 12 日目（20[redacted] 年 11 月 4 日），下肢のドップラー超音波で深部静脈血栓症の所見は認められなかった．治験開始 22 日目（20[redacted] 年 11 月 14 日）に実施された股関節部のX線では，骨盤及び右股関節部の広範な骨転移が認められた．同日（治験開始 22 日目），末梢性浮腫（左脚）は Grade 2 に悪化した． 治験開始 36 日目（20[redacted] 年 11 月 28 日，2 回目（最終）投与の 14 日後），左肩の進行性の疼痛を呈した．Grade 3 の末梢性運動ニューロパチー（医師記載名：末梢性運動ニューロパチー-左腕）が重篤な有害事象として報告され，治験薬と関連があると判断された．治験開始 36 日目（20[redacted] 年 11 月 28 日），筋骨格痛は回復したと判断された． 治験開始 37 日目（20[redacted] 年 11 月 29 日，2 回目投与の 15 日後），両脚の Grade 3 の末梢性浮腫（医師記載名：浮腫-両脚）及び Grade 3 の呼吸困難のため入

	院し，いずれも重篤な有害事象として報告され，治験薬と関連があると判断された．同日（治験開始 37 日目），胸部X線で両側性の胸水及び軽度のびまん性の肺疾患，広範な骨転移，両側性の肺門部及び縦隔リンパ節腫脹が認められた後，Grade 2 の胸水（治験薬と関連はないと判断された）と診断された．同日（治験開始 37 日目）実施された左上腕骨及び左肩のX線で，左上腕骨骨幹近位部の前内側皮質骨破壊を伴う大型の嚢胞性病変，左第 4 肋骨側面の骨折，左関節窩の溶解性病変，左肺の陰影が認められた．治験開始 37 日目（20[redacted]年 11 月 29 日）から治験開始 40 日目（20[redacted]年 12 月 2 日）まで圧迫ストッキングを着用した．治験開始 37 日目（20[redacted]年 11 月 29 日），頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで，大型の破壊性の傍脊椎／脊柱前軟部組織腫瘤が認められ，これは C5，C6，C7 椎骨の左横突起及び椎体左側面に病変を呈し，C5 及び C6 椎体の広範な浸潤を伴っており，またこれらのレベルの横突孔及び左椎骨動脈にも病変を呈し，C4–C5 及び C6–C7 椎骨の左神経孔に及んでおり，多椎体の脊柱管及び神経孔の狭窄を伴う頸椎の多椎体の重度の脊椎の変化を呈していた．同日（治験開始 37 日目）実施された後腹膜の超音波検査では，転移性の右腎細胞がんに進行が認められ，原発性腎新生物及び両側副腎の転移病変の増悪を伴っていた． 治験開始 38 日目（20[redacted]年 11 月 30 日），腹部及び骨盤部の CT で広範な骨，右後腹膜，リンパ節，肝臓及び副腎への転移性病変，右寛骨臼後部に病変を呈し，寛骨臼内壁に至る後柱の病的骨折を伴う破壊性病変の拡大が認められた．同日（治験開始 38 日目）の胸部 CT では，胸部の肺，リンパ節及び骨の転移の軽度の進行が認められ，両側性の新たな胸水と，それに伴う下葉の部分的な圧迫性無気肺が認められた．また，同日（治験開始 38 日目），頸椎の磁気共鳴画像法（MRI）では，頸椎，胸椎，腰椎のびまん性の転移性病変に変化はなかった．治験開始 39 日目（20[redacted]年 12 月 1 日），胸部X線が実施され，明らかな気胸は認められず，中等度のうっ血性心不全，複数の肺転移，肺門／縦隔リンパ節腫脹が認められ，同日（治験開始 39 日目），胸腔穿刺が行われた．治験開始 40 日目（20[redacted]年 12 月 2 日），フルドロコルチゾン 0.1 mg が投与された．同日（治験開始 40 日目），退院し，疾患進行のため治験薬投与を中止することが決定された．治験薬の最終投与は治験開始 22 日目（20[redacted]年 11 月 14 日）であった． 治験開始 45 日目（20[redacted]年 12 月 7 日），悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．末梢性浮腫（両脚），末梢性運動ニューロパチー，呼吸困難，胸水は死亡時点まで未回復であった． 治験担当医師は末梢性浮腫（両脚），末梢性運動ニューロパチー，呼吸困難は治験薬と関連があると判断した．
治験薬との関連性	末梢性運動ニューロパチー：否定できない 末梢性浮腫：否定できない 呼吸困難：否定できない

CA209010-18-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
重篤な有害事象発現の経緯	被験者は，5[redacted]歳女性，副腎，腎臓及びリンパ節（血管前を含む）に転移した腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 12 月 23 日で，投与はこの 1 回のみであった． 治験開始 22 日目（20[redacted]年 1 月 13 日，1 回目投与の 21 日後），Grade 3 の貧血（HB 6.8 g/dL，5.9 g/dL［基準範囲 12–16 g/dL］）が治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告された．また，喀血及び黒色便も認められた．入院し，濃厚赤血球 4 単位，生理食塩水 1 L，セフトリアキソンが投与された．治験開始 23 日目（20[redacted]年 1 月 14 日），Grade 1 の鼻出血及び Grade 1 の UTI が報告され，いずれも治験薬とは関連がないと判断された．同日（治験開始 23 日目）実施された腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）

	スキャンでは腹腔内血腫又は後腹膜血腫は認められなかった．臨床検査では，ハプトグロビン 324，鉄 47，総鉄結合能（TIBC）277，網状赤血球数 48.2%であった（ベースライン値，基準範囲，単位不明）．治験開始 24 日目（20[redacted]年 1 月 15 日），脊椎の磁気共鳴画像法（MRI）で転移疾患の悪化が認められ，頭部 CT で脳転移が認められた．同日，便潜血検査陽性であった．治験開始 25 日目（20[redacted]年 1 月 16 日），Grade 1 の脳浮腫（治験薬と関連がないと判断された）が報告され，デキサメタゾン 4 mg が投与された．同日，食道胃十二指腸内視鏡検査で出血中の部位は認められず，便潜血の再検査は陰性であった．治験開始 26 日目（20[redacted]年 1 月 17 日），デキサメタゾンの投与量は 1 mg に減量され，メチルプレドニゾロン 125 mg も投与された．治験開始 26 日目（20[redacted]年 1 月 17 日）から治験開始 43 日目（20[redacted]年 2 月 3 日）まで全脳放射線療法が施行された．入院中に実施された他の胃の精密検査の結果，エリスロポエチン欠損症，鉄欠乏，溶血，大型の血腫は認められなかった．治験開始 28 日目（20[redacted]年 1 月 19 日），貧血は回復したと判断された（HB 10.7 g/dL［基準範囲 12−16 g/dL］）．デキサメタゾン 1 mg の投与は継続された． 治験開始 28 日目（20[redacted]年 1 月 19 日），疾患進行のため治験薬投与は中止された．治験開始 101 日目（20[redacted]年 4 月 1 日），疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．死亡までに鼻出血，UTI，脳浮腫の回復日は報告されなかった．
治験薬との関連性	貧血：否定できない

CA209010-18-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	腸炎（Grade 3），膵炎（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，肺，リンパ節（気管傍及び大動脈肺動脈）及び腹腔に転移した腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 4 日であった． 治験開始 338 日目（20[redacted]年 7 月 6 日，16 回目投与の 8 日後），食欲減退，悪心及び嘔吐（いずれも Grade 1）が認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された．治験開始 343 日目（20[redacted]年 7 月 11 日），腰に放散する心窩部痛が発現した．上部消化管内視鏡検査が実施され，びまん性胃炎が認められた．Grade 2 の胃炎と診断され，オメプラゾールが投与された．治験開始 344 日目（20[redacted]年 7 月 12 日）に実施された一連の腹部検査では腸炎が認められた． 治験開始 349 日目（20[redacted]年 7 月 17 日），腹痛，悪心，嘔吐，食欲減退及び食欲不振のため入院した．また，Grade 1 の下痢（治験薬と関連があると判断された）及び Grade 1 の筋骨格不快感（医師記載名：腰部不快感，治験薬と関連がないと判断された）も報告された．臨床検査の結果は，リパーゼ値 263 U/L（ベースライン値不明，基準範囲：5−50 U/L），アミラーゼ値 67 U/L（ベースライン値不明，基準範囲：30−100 U/L）であった．同日（治験開始 349 日目）実施された血液培養は好気性菌陰性，嫌気性菌陰性であった．腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）で後腹膜及び腸間膜の少数のリンパ節の軽度の腫大が認められ，膵炎及び腫瘍の局所再発は認められなかった．同日（治験開始 349 日目），Grade 3 の膵炎及び Grade 3 の腸炎が重篤な有害事象として報告され，いずれも治験薬と関連があると判断された．静注メチルプレドニゾロン 80 mg，経口プレドニゾロン 50 mg，オメプラゾールが投与された． 治験開始 350 日目（20[redacted]年 7 月 18 日），生検（内視鏡により採取）の結果，Grade 3 の腸炎の診断が確定した．腹痛は改善し，悪心，嘔吐，下痢は回復した．臨床検査の結果，リパーゼ値 94 U/L，アミラーゼ値 38 U/L であった．治験開始 351 日目（20[redacted]年 7 月 19 日），退院した．治験開始 352 日目（20[redacted]年 7 月 20 日）まで静注メチルプレドニゾロン 80 mg が投与され

	た．治験開始 371 日目（20[redacted]年 8 月 8 日），Grade 1 の下腹部痛が報告された．治療は必要なかった． 治験開始 388 日目（20[redacted] 年 8 月 25 日），下腹部痛は回復した． 治験開始 419 日目（20[redacted] 年 9 月 25 日）に実施された臨床検査ではリパーゼ値 155 U/L，アミラーゼ正常値であった．治験開始 412 日目（20[redacted] 年 9 月 18 日）まで経口プレドニゾロン 50 mg が投与された．治験開始 419 日目（20[redacted] 年 9 月 25 日），膵炎及び腸炎は回復したと判断され，治験開始 420 日目（20[redacted] 年 9 月 26 日），悪心，嘔吐，食欲減退，下痢，胃炎及び筋骨格不快感は回復したと判断された． 膵炎及び腸炎のため治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 330 日目（20[redacted] 年 6 月 28 日）であった．
治験薬との関連性	腸炎：否定できない 膵炎：否定できない

CA209010-23-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
重篤な有害事象名	粘膜の炎症（Grade 3），疼痛（Grade 2）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted] 歳男性，肺に転移した腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 12 月 1 日であった． 治験開始 1 日目（20[redacted] 年 12 月 1 日），Grade 1 の疲労が認められ，治験薬と関連があると判断された．治験開始 8 日目（20[redacted] 年 12 月 8 日），疲労は治療なく回復した．治験開始 21 日目（20[redacted] 年 12 月 21 日），疲労，筋肉痛及び関節痛（右膝）（いずれも Grade 1）が認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された． これらの事象に対する治療はなかった．治験開始 28 日目（20[redacted] 年 12 月 28 日）に疲労は回復した． 治験開始 41 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日，3 回目投与日），再び Grade 1 の疲労が認められ，治験薬と関連があると判断された． 治験開始 84 日目（20[redacted] 年 2 月 22 日，4 回目投与の 21 日後），Grade 2 の疼痛（背部痛）が発現し，治験薬と関連があると判断された．アセトアミノフェンが投与された．治験開始 86 日目（20[redacted] 年 2 月 24 日），頚部痛及び嚥下障害のため入院した．Grade 2 の疼痛（医師記載名：疼痛）及び Grade 3 の粘膜の炎症（医師記載名：粘膜炎）が治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告された．また，Grade 2 の嚥下障害とも診断された．同日（治験開始 86 日目），hydromorphone，モルヒネ，デキサメタゾン 4 mg が投与された．治験薬投与の変更はなかった．治験開始 87 日目（20[redacted] 年 2 月 25 日），疼痛は回復した．治験開始 96 日目（20[redacted] 年 3 月 5 日），嚥下障害及び粘膜炎症は回復した． 治験開始 118 日目（20[redacted] 年 3 月 27 日，5 回目投与の 22 日後），Grade 2 の胸痛（医師記載名：疼痛-右胸）が発現し，治験薬と関連があると判断された．治験開始 121 日目（20[redacted] 年 3 月 30 日），Grade 2 の関節痛（右膝，肘，足首），末梢性ニューロパチー，末梢性浮腫，減呼吸，口腔咽頭痛，頭痛，呼吸困難及び浮動性めまい（いずれも Grade 1）が発現した．治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連があると判断した．同日（治験開始 121 日目），疲労は Grade 2 に悪化した．hydrocodone／アセトアミノフェンが投与された．治験開始 140 日目（20[redacted] 年 4 月 18 日），末梢性ニューロパチー，末梢性浮腫，減呼吸，口腔咽頭痛，頭痛，呼吸困難及び浮動性めまいは回復した．同日（治験開始 140 日目），関節痛及び疲労は Grade 1 に軽快した．治験開始 182 日目（20[redacted]年 5 月 30 日），再び Grade 1 の呼吸困難が発現し，治験担当医師は治験薬と関連があると判断した．治験開始 185 日目（20[redacted] 年 6 月 2 日），呼吸困難は治療なく回復した． 治験開始 258 日目（20[redacted] 年 8 月 14 日，10 回目投与の 18 日後），筋肉痛及び関節痛（いずれも Grade 1）が発現した．治験開始 261 日目（20[redacted]年 8

	月 17 日），Grade 1 の頭痛が発現した．治験開始 282 日目（20[redacted] 年 9 月 7 日），筋肉痛及び関節痛は治療なく回復した．治験開始 303 日目（20[redacted] 年 9 月 28 日），再び筋肉痛及び関節痛（いずれも Grade 2）が発現した．同日，疲労が Grade 2 に悪化した．治験開始 303 日目（20[redacted] 年 9 月 28 日）から治験開始 313 日目（20[redacted] 年 10 月 8 日）までデキサメタゾン 8 mg が投与された．治験開始 363 日目（20[redacted] 年 11 月 27 日），Grade 1 のニューロパチーが認められ，治療はなかった．同日（治験開始 363 日目），頭痛は回復した．治験開始 443 日目（20[redacted] 年 2 月 15 日），疲労は回復した．治験担当医師は筋肉痛，関節痛及び頭痛は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 464 日目（20[redacted] 年 3 月 8 日，17 回目投与の 21 日後），CT スキャンが実施され，右胸膜転移が認められた．肺の間質性変化の CT 所見と臨床症状をもとに，Grade 2 の肺臓炎と診断され，治験薬と関連がある非重篤な有害事象と判断された．アジスロマイシンが投与された．肺臓炎の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 478 日（20[redacted] 年 3 月 22 日）であった．治験開始 503 日目（20[redacted] 年 4 月 16 日），肺臓炎は Grade 1 に軽快した．プレドニゾロン 4 mg が治験開始 503 日目（20[redacted] 年 4 月 16 日）から治験開始 515 日目（20[redacted] 年 4 月 28 日）まで投与され，サルブタモールが投与された．本報告時点でニューロパチー，筋肉痛，関節痛，肺臓炎は未回復であった．
治験薬との関連性	粘膜の炎症：否定できない 疼痛：否定できない

CA209010-32-[redacted]

人種	黒人／アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	甲状腺機能低下症（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，リンパ節（気管傍，気管分岐部），皮膚／軟部組織（骨外性 T7 椎骨病変），肺及び骨に転移した腎明細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted] 年 12 月 14 日であった． 治験開始 126 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日，5 回目投与の 34 日後），Grade 2 の便秘，Grade 2 の疲労，呼吸困難，咳嗽（透明な痰），喘鳴，足部浮腫及び数週間で 13 ポンドの体重増加が認められた．臨床検査の結果は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）100 mIU/mL 超（基準範囲：0.27–4.2 mIU/mL），クレアチニン 1.6 mg/dL（基準範囲：0.5–1.2 mg/dL），トリヨードサイロニン（T3）20 ng/dL 未満（基準範囲：80–200 ng/dL），遊離サイロキシン（FT4）0.10 ng/dL 未満（基準範囲：0.93–1.7 ng/dL），抗甲状腺自己抗体（抗 TPO）1000 IU/mL 超（基準範囲：0–35 IU/mL），ヘモグロビン 9.1 g/dL（基準範囲：14.0–18.0 g/dL），白血球数（WBC）3.7×10^3/uL（基準範囲：$4.0–11.0 \times 10^3$/uL），ヘマトクリット 30.3%（基準範囲：40–52%）であった．同日（治験開始 126 日目），入院時に Grade 3 の甲状腺機能低下症が重篤な有害事象として報告された．同日（治験開始 126 日目）の胸部X線で肺水腫は認められず，頭部コンピュータ断層撮影（CT）で左前頭葉に浮腫を伴わない極めて小さな低密度域がわずかに認められ，胸部／腹部／骨盤部 CT では，奇静脈陥凹の大型腫瘤の間隔拡大（隣接する別の結節又は腫瘤による気管支中間幹圧迫の悪化とそれに伴う右下葉の新たな軽度から中等度の無気肺を伴う），新たなわずかな右胸滲出液，新たな左肺門リンパ節症，破壊性 T7 棘突起腫瘤（亜区域レベルで検出される肺塞栓症はない）の拡大が認められたが，大動脈解離は認められなかった． 甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシン，20[redacted] 年 6 月 28 日）が開始された．甲状腺機能低下症の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 92 日目（20[redacted] 年 3 月 14 日）であった． 治験開始 127 日目（20[redacted] 年 4 月 18 日），経胸壁心エコー像（TTE）で，軽度から中等度の対称性左室肥大（LVEF 50–55%），上行大動脈及び大動脈弓の軽度の拡張，大動脈弁尖の軽度の肥厚，軽度の大動脈弁逆流症，軽度

	の肺動脈収縮期高血圧，少量の心嚢液貯留及び軽度の僧帽弁逆流が認められた． 治験開始 133 日目（20[redacted]年 4 月 24 日），臨床検査の結果は，コルチゾール値 11.4 μg/dL（基準範囲：2–20 μg/dL）であり，治験開始 134 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），クレアチニン 1.3 mg/dL，ヘモグロビン 8.9 g/dL，ヘマトクリット 30.7%，TSH 100 uIU/mL 超，サイロキシン（T4）3.5 μg/dL（基準範囲：4.6–12.0 μg/dL），T3 42 ng/dL，遊離 T4 0.54 ng/dL であった．治験開始 134 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），甲状腺機能低下症は回復したと判断され，退院した． 治験担当医師は甲状腺機能低下症は治験薬と関連があると判断した．
治験薬との関連性	甲状腺機能低下症：否定できない

CA209010-32-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	低血圧（Grade 2）
投与群	0.3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳女性，肝臓，肺，皮膚／軟部組織（肝臓右横）に転移した腎細胞がんであった． 治験開始 8 日前（20[redacted]年 8 月 23 日），胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで，肝臓に多数の不均一な融合性腫瘤の悪化が認められ，左門脈には血栓症を伴っていた． ベースライン時点に，発熱，悪心，食欲不振，間欠的な便秘及び腹痛があった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 31 日であった． 治験開始 4 日目（20[redacted]年 9 月 3 日，初回投与の 3 日後），被験者は脱力，ふるえ，発汗及び頭のふらつきを感じ，寝汗及び発熱が発現した．悪心のほか食欲不振，腹痛，便秘が発現した．被験者は，入院前に自宅で測定した収縮期血圧は 80 代であったと報告した．バイタルサインは体温 97.9°F，血圧 122/64 mmHg，心拍数 92 bpm，呼吸数 20／分，酸素飽和度 99%（ルームエア）であった（ベースライン：117/67 mmHG，心拍数 105 bpm）．同日（治験開始 4 日目）の臨床検査の結果は，ナトリウム（Na）134 mmol/L（基準範囲：136–145 mmol/L），カリウム（K）4.5 mmol/L（基準範囲：3.5–5.1 mmol/L），血中尿素窒素（BUN）20 mg/dL（基準範囲：7–18 mg/dL），トロポニン 0.046 ng/mL 未満（基準範囲：0.000–0.045 ng/mL）であった．同日（治験開始 4 日目），尿培養で混合細菌叢が認められ，血液培養は陰性であり，便グアヤク検査は陽性であった．静脈内（IV）輸液が投与された．入院した治験開始 5 日目（20[redacted]年 9 月 4 日），Grade 2 の低血圧（治験薬と関連があると判断された）及び Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 9.8 g/dL）が重篤な有害事象として報告された．治験開始 5 日目（20[redacted]年 9 月 4 日），胸部 X 線では急性期の変化を示唆する所見が認められず，腎臓，尿管及び膀胱の X 線で転移病変が既に確認されている肝臓の肥大の可能性が認められたが，閉塞性パターンを伴う所見でなかった．同日（治験開始 5 日目）の追加の臨床検査の結果は，ナトリウム 136 mmol/L，カリウム 4.5 mmol/L，血中尿素窒素（BUN）14 mg/dL，クレアチニン（Cr）0.7 mg/dL，ブドウ糖 116 mg/dL であった．治験開始 6 日目（20[redacted]年 9 月 5 日），食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）が実施され，結果は正常であった． 治験開始 7 日目（20[redacted]年 9 月 6 日），結腸内視鏡検査が実施され，肝湾曲部に病変が認められ，この病変の生検が行われた．生検の結果は，中分化型の浸潤性結腸腺がんであり，治験薬とは関連がないと判断された．同日（治験開始 7 日目）の臨床検査の結果は，ヘモグロビン 9.4 g/dL，ヘマトクリット 30%であった．同日（治験開始 7 日目），退院して転院した．治験開始 9 日目（20[redacted]年 9 月 8 日），臨床検査の結果は，ブドウ糖 109 mg/dL，赤血球（RBC）3.39（単位不明），ヘモグロビン 9.2 g/dL，ヘマトクリット 28.1%，赤血球分布幅（RDW）16.0（単位不明）であった．食欲不振，悪

	心及び疲労の症状は軽快していた．低血圧，貧血及び結腸腺がんについて治験薬投与の変更はなかった．治験開始 13 日目（20[redacted]年 9 月 12 日），胸部 X 線で心肺の急性期の変化を示唆する所見は認められなかった．治験開始 14 日目（20[redacted]年 9 月 13 日），臨床検査の結果は，ヘモグロビン 10.0 g/dL，ヘマトクリット 29.2%であった．治験開始 14 日目（20[redacted]年 9 月 13 日），低血圧及び貧血は後遺症ありで回復したと判断され，退院した． 治験担当医師は低血圧は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 56 日目（20[redacted]年 10 月 25 日），治験薬投与が再開され，継続されている（現在までに 28 回投与）． 20[redacted]年 1 月 5 日，原発性腺がんのため入院し，同日，右半結腸切除が実施され，20[redacted]年 1 月 16 日に退院した．
治験薬との関連性	低血圧：否定できない

CA209010-32-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	発熱（Grade 2），悪心（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，副腎，リンパ節（縦隔）及び骨に転移した腎細胞がんであった．関連する既往歴として胃食道逆流症があった． 初回投与は 20[redacted]年 10 月 19 日であった． 治験開始 31 日目（20[redacted]年 11 月 18 日，2 回目投与の 9 日後），倦怠感，寝汗，悪寒，ほてり，乾性咳嗽，浮動性めまい及びめまい感が発現した．Grade 2 の発熱のため入院し，発熱は治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告された．バイタルサインは，体温 98.7°F，脈拍 84／分，呼吸数 20／分，血圧 129/70 mmHg，酸素飽和度 99%（ルームエア）であった．追加の体温は不明である．臨床検査の結果は，白血球数（WBC）6.7，ヘモグロビン 12.4，ヘマトクリット 37.1，血小板数 187,000，AST 151，ALT 183 であった．尿検査では，尿がオレンジ色を呈し，蛋白は 100，白血球エステラーゼは痕跡，WBC は 1 であった（単位，ベースライン，基準範囲不明）．胸部 X 線で，両側肺底部の無気肺が認められた．スパイラルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで肺塞栓症の徴候は認められなかった．同日（治験開始 31 日目），肺換気／血流スキャンで肺塞栓症の可能性は低かった．心電図（EKG）では洞調律正常，ST 上昇は認められず，急性虚血の徴候は認められなかった．レボフロキサシンとドキシサイクリンが投与された．同日（治験開始 31 日目），CT スキャンで，膵臓周囲のいくらかの炎症，脊椎の転移性病変が認められた．腹部超音波検査で胆嚢収縮と胆嚢壁肥厚が認められたが，胆石はなく，胆管拡張が示唆された． 治験開始 33 日目（20[redacted]年 11 月 20 日），2 回目の胸部 X 線で左肺底部の無気肺の増加及び右肺底部の無気肺の減少が認められた．臨床検査の結果は，白血球 5.7，ヘモグロビン 11.3，血小板数 172000，AST 126，ALT 150（単位不明）であった．治験開始 34 日目（20[redacted]年 11 月 21 日），3 回目の胸部 X 線では，両側肺底部の線状の無気肺が認められたが，著しい変化はなかった．抗生物質療法は中止された．治験開始 35 日目（20[redacted]年 11 月 22 日），リパーゼ値が 2073（範囲／単位不明）と著しく上昇していた．同日（治験開始 35 日目），腹部骨盤部 CT で，溶解性骨転移の重症化，左副腎転移の増大，膵炎を示唆する膵臓周囲の索状陰影の増加及び S 状結腸憩室症が認められた．同日（治験開始 35 日目），胸部 CT で，溶解性骨転移が悪化し，大部分の点状の肺結節が安定し，右下葉の 1 個の小型の小結節が顕著化していた（以前から存在していた可能性がある）が，新たな線維症は認められず，縦隔の肥大したアデノパシーは安定していた．同日（治験開始 35 日目），経胸壁心エコー像で，左室駆出率（画像評価）60～65%であり，大動脈根にみられたエコー輝度（0.54 × 0.84 cm）からアテローム硬化性プラーク，軽度の三尖弁逆流，軽度の僧帽弁逆流及び軽度から中等度の大動脈弁硬化症／石灰化が示唆されたが，大動脈狭窄は認められなかっ

	た．発熱は膵炎又は転移疾患と関連している可能性があると判断された． 治験開始 37 日目（20[redacted]年 11 月 24 日），胸部 X 線で，左側の胸水に関連すると考えられる呼吸努力の低下及び無気肺性変化が認められた．便培養はクロストリジウム・ディフィシル陰性，尿培養は陰性であり，治験開始 39 日目（20[redacted]年 11 月 26 日）の血液培養は陰性であった．治験開始 40 日目（20[redacted]年 11 月 27 日），腹部骨盤部 CT で，新たな少量の両側胸水，膵臓周囲のわずかな炎症性変化，溶骨転移を伴う左副腎転移が認められた． 治験開始 46 日目（20[redacted]年 12 月 3 日），発熱は回復し，退院した． 治験担当医師は，発熱は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 49 日目（20[redacted]年 12 月 6 日，2 回目投与の 27 日後），脱力及び嘔吐を伴う Grade 3 の悪心のため入院した．悪心の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 22 日目（20[redacted]年 11 月 9 日）であった． 治験開始 56 日目（20[redacted]年 12 月 13 日），胸部 X 線で改善が認められた． 治験開始 60 日目（20[redacted]年 12 月 17 日），胸部 X 線で肺底部に線状の無気肺性変化が認められた．治験開始 62 日目（20[redacted]年 12 月 19 日），頭部 CT スキャンで左頭蓋冠の溶解性病変が認められ，腹部及び骨盤部の CT スキャンで骨転移が認められた．治験開始 63 日目（20[redacted]年 12 月 20 日），胸部 X 線で気胸は認められなかった．右肺底部の線状の無気肺性変化が認められ，左肺底部の無気肺は改善していた．治験開始 71 日目（20[redacted]年 12 月 28 日），経皮的胃瘻造設術が施行され，完全非経口栄養から経管栄養に切り替えられた．悪心は支援的ケアにより改善した．メトクロプラミドと dronabinol が投与された．治験開始 75 日目（20[redacted]年 1 月 1 日），胃瘻管が詰まり抜去された．再留置が試みられたが，成功しなかった．同日（治験開始 75 日目），退院した．治験開始 102 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），腹部 X 線で重大な異常は認められなかった．治験開始 137 日目（20[redacted]年 3 月 3 日），疾患進行のため死亡した．悪心は死亡時点まで未回復であった．剖検の実施は不明である． 治験担当医師は悪心は治験薬と関連がないと判断した．
治験薬との関連性	発熱：否定できない 悪心：否定できる

CA209010-35-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	頭蓋内出血（Grade 3）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肺，リンパ節（傍大動脈及び肺門）及び大動脈肺動脈窓に転移した腎細胞がんであった． 関連する既往歴として心房細動（アスピリンが投与されていた），高血圧及び高脂血症があった． 初回投与は 20[redacted]年 6 月 14 日であった． 被験者は治験開始 202 日目（20[redacted]年 1 月 1 日，9 回目投与の 26 日後）に霧視が発現し，読書中に軽度の頭痛及び自然発症的な視力喪失が発現した． 治験開始 204 日目（20[redacted]年 1 月 3 日），脳の磁気共鳴画像法（MRI）スキャンで左後側頭後頭葉の血腫とそれに伴う浮腫及び局所腫瘤の影響が認められた．同日（治験開始 204 日目），入院時に Grade 3 の頭蓋内出血と診断され，重篤な有害事象として報告された．アスピリンによる治療は中止された．治験開始 206 日目（20[redacted]年 1 月 5 日），頭蓋内出血は回復したと判断され，退院した．治験開始 212 日目（20[redacted]年 1 月 11 日），脳 MRI スキャンの再検査で，予想された進行，浮腫のわずかな改善，出血の回復が認められ，転移は認められなかった．治験開始 218 日目（20[redacted]年 1 月 17 日），頭蓋内出血のため治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 176 日目（20[redacted]年 12 月 6 日）であった． 治験開始 231 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），脳 MRI の再検査で出血は回復中，浮腫は回復しており，転移は認められなかった．治験開始 266 日目（20[redacted]

	年3月5日），さらに脳MRIを行ったところ，以前認められた血腫の周囲の複数の進行した病変と，右前頭葉に新たな出血性病変が認められた．20[redacted]年3月21日，左後頭葉の生検と右前頭開頭を受けた．20[redacted]年4月9日から20[redacted]年5月2日まで全脳放射線療法が施行された． データベース固定時点で，データベースでは頭蓋内出血は治験薬と関連があるとされていた．これはデータベース固定後，治験担当医師から受領した情報でこの事象が疾患進行に起因し，治験薬と関連がないとされていたことから，治験薬と関連がないと修正された．
治験薬との関連性	頭蓋内出血：否定できない

CA209010-50-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	心膜炎（Grade 2），心膜炎（Grade 2）
投与群	0.3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，肺，リンパ節（気管分岐部）及び皮膚／軟部組織（胸壁，腹壁，腎周囲領域，後腹膜及び横隔膜）に転移した腎細胞がんであった． 治験開始1日目（20[redacted]年10月7日），初回投与後，Grade 1の発疹とGrade 2の過敏症が発現した．メチルプレドニゾロン50 mgが静脈内投与された．また，ジフェンヒドラミン及びラニチジンも投与された．同日（治験開始1日目），発疹及び過敏症は回復した．治験担当医師は過敏症は治験薬と関連があると判断した．以降，ニボルマブ投与前に静注ジフェンヒドラミンが前投与された． 治験開始81日目（20[redacted]年12月26日，4回目投与の17日後），12時間にわたる胸部／背部痛，息切れ，肩痛のため来院した．バイタルサインは，心拍数（HR）130 bpm，血圧（BP）130/80 mmHg，酸素飽和度99%（ルームエア）であった．同日（治験開始81日目），胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで新たな中等度の心嚢液貯留が認められ，心エコー像で左室駆出率55%であり，少量の心嚢液貯留が認められ，血行動態不全は認められず，心臓壁運動は正常であった．心血管検査は正常であり，心拍数及び心調律は正常で心膜摩擦音は聴取されなかったが，胸骨左縁下部（LLSB）で2/6度の収縮期駆出性雑音（SEM）が聴取された．心電図（ECG）で洞性頻脈及び非特異的ST上昇と心膜炎を示唆するびまん性のPR低下が認められ，QTは322 ms，QTcは433 msであった．被験者は入院し，Grade 2の心膜炎が重篤な有害事象として報告された．生理食塩水，疼痛のための静注モルヒネ，心膜炎の再発予防のためのコルヒチンが投与された．治験開始82日目（20[redacted]年12月27日），心電図で下方誘導のST上昇及び側方誘導のT波異常はいずれも認められず，QT間隔は394 ms，QTcは492 msであった．同日（治験開始82日目），心筋酵素検査は陰性であり，ウイルス試験はアデノウイルス陰性であった．同日（治験開始82日目），心膜炎は回復したと判断された．被験者は退院した（退院日不明）．治験薬投与の変更はなかった． 治験開始92日目（20[redacted]年1月6日，5回目投与日），症状は依然なかった．同日（治験開始92日目），心電図で非特異的なT波異常が認められたが，治験開始82日目（20[redacted]年12月27日）に実施された心電図と比較して下方誘導のT波異常は改善しており，QT及びQTcはそれぞれ382 ms及び454 msと改善していた． 治験開始113日目（20[redacted]年1月27日，6回目投与日），治験薬投与後に胸痛及び息切れが発現した．治験開始115日目（20[redacted]年1月29日），救急科に来院し，胸痛及び息切れで入院した．心電図で洞性頻脈が認められ，心室拍動数は108 bpmであり，側方誘導に非特異的なT波異常が認められたが，ST上昇は認められなかった．同日（治験開始115日目），胸部X線で心肺の急性過程は認められず，経胸壁心エコー像（TTE）で心嚢液貯留の減少が認められ，心膜タンポナーデは認められなかった．同日（治験

	開始 115 日目），2 回目の心電図で前壁誘導に非特異的な T 波異常が認められ，側方誘導の異常は回復していた．以上の所見から，治験開始 115 日目，Grade 2 の心膜炎の再発と診断された．治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 113 日目（20[redacted]年 1 月 27 日）であった．イブプロフェン，オキシコドン，コルヒチンが投与された． 治験開始 116 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），心電図で洞性頻脈が認められ，心室拍動数は 122 bpm であり，前壁誘導の非特異的な T 波異常は明らかではなくなっていた．同日（治験開始 116 日目），臨床検査の結果，トロポニン I は定量範囲の 0.01 ng/mL 未満であり，CKMB 定量は正常であった． 治験開始 117 日目（20[redacted]年 1 月 31 日），心膜炎は回復したと判断され，安定した状態で退院した．退院時のバイタルサインでは，体温 35.7，心拍数 119 bpm で洞性頻脈が認められ，血圧 135/84 mmHg，酸素飽和度 95%であった． 治験担当医師は心膜炎の事象は治験薬と関連があると判断した．
治験薬との関連性	心膜炎：否定できない 心膜炎：否定できない

(5) 臨床検査

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 90 日までに実施された血液学的検査値は多くの被験者で安定していたが，ヘモグロビンについてはベースラインから Grade が悪化した被験者が多く認められた．

- ヘモグロビンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 47%，2 mg/kg 群 43%及び 10 mg/kg 群 26%であった．Grade 3 のヘモグロビン減少を示した被験者は少なかった（各用量群 5 名以下）．
- 血小板数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 24%，2 mg/kg 群 31%及び 10 mg/kg 群 22%であった．白血球数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 5%，2 mg/kg 群 22%及び 10 mg/kg 群 11%であった．好中球絶対数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 5%，2 mg/kg 群 4%及び 10 mg/kg 群 7%であった．
- 血小板数，白血球数及び好中球絶対数について，Grade 3-4 に悪化した被験者はいずれの用量群でも認められなかった．

b) 血液生化学検査

肝機能検査値

肝機能検査値も多くの被験者では安定していたが，ベースラインから Grade が悪化した被験者は，総ビリルビンと比較して ALP，AST 及び ALT で多く認められた．

- ベースラインから Grade が悪化した被験者の割合は，ALP では 0.3 mg/kg 群 21%，2 mg/kg 群 28%及び 10 mg/kg 群 37%，AST では 0.3 mg/kg 群 22%，2 mg/kg 群 24%及び 10 mg/kg 群 31%，ALT では 0.3 mg/kg 群 15%，2 mg/kg 群 17%及び 10 mg/kg 群 30%であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

・総ビリルビンに関して，ベースラインから Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 7%，2 mg/kg 群 11%及び 10 mg/kg 群 11%であった．
・いずれの肝機能パラメータについても Grade 3-4 まで悪化した被験者は少なかった（各用量群とも 3 名以下）．

腎機能検査

91%の被験者が腎切除術を施行されているが，クレアチニンを指標に評価した腎機能は多くの被験者で安定していた．

・クレアチニンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群 24%，2 mg/kg 群 35%及び 10 mg/kg 群 41%であった．
・クレアチニンが Grade 3 に悪化した被験者は 2 名であり，いずれも 2 mg/kg 群の被験者であった．なお，いずれの被験者もベースラインのクレアチニンは Grade 2 であった．
・クレアチニンが Grade 4 に悪化した被験者は認められなかった．

3)　心電図

心電図記録は用量群，被験者及び測定日を盲検化し，独立した判定機関で評価した．

合計 146 名の心電図解析を行った．これらの被験者の平均年齢は 61.2 歳（範囲：37～81 歳）であり，多くは白人（93.8%），男性（71.2%）であった．

中心傾向解析

用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約を表 2.7.6.5-18 に示した．サイクル 1 又はサイクル 7 の 1 日目の QTcF 又は ΔQTcF には用量反応関係は認められなかった．QTcB の結果も概ね QTcF の結果と同様であり，本治験のニボルマブの用量範囲では，QTc 間隔に臨床的に意義のある影響は認められなかった．

表 2.7.6.5-18　用量，測定時点ごとの QTcF 間隔の要約（CA209010 試験）

All Treated Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment ECG Measurement

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.8.1.1-1］

カテゴリカル解析

QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.6.5-19 に示した．QTcF 間隔が 480 msec を超える被験者又は ΔQTcF が 60 msec を超える被験者は，すべての用量群で認められなかった．

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）

All Treated Subjects with Baseline and at Least One On-Treatment ECG Measurement

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

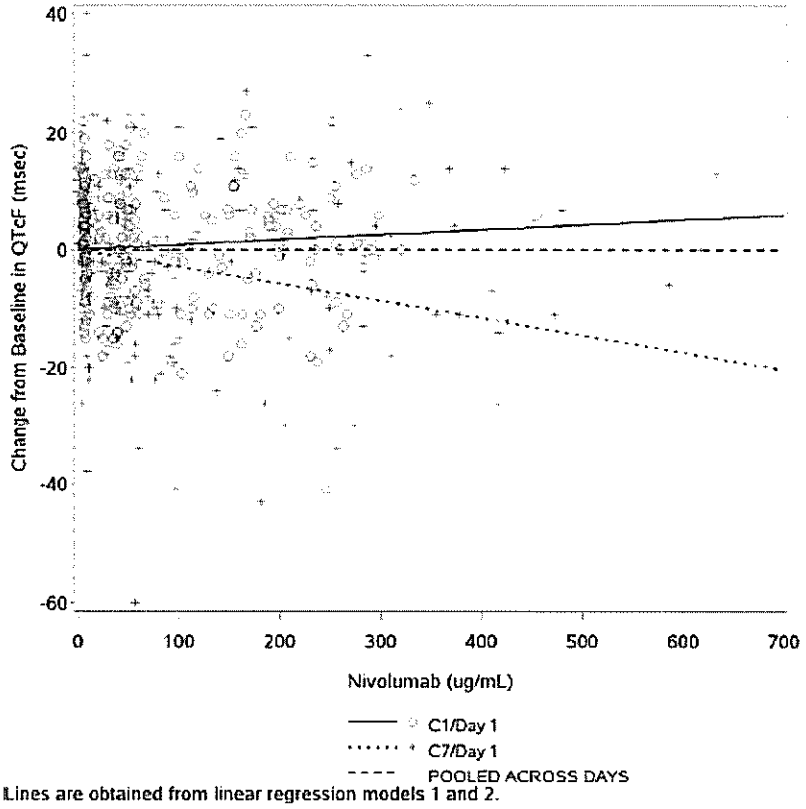
Abbreviations: QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; max = maximum; IV = intravenous.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.8.2.1-1］

ニボルマブ血清中濃度と QTcF 間隔との解析

ΔQTcF とニボルマブの血清中濃度との関係を，線形混合効果モデルを用いて解析した．ΔQTcF と時間を対応させたニボルマブ血清中濃度との関係を図 2.7.6.5-4 に示した．時期を因子に加えたモデルにおいて，サイクル 1 の 1 日目の血清中濃度と ΔQTcF の間には有意でない緩やかな正の傾き（0.01）が認められ，サイクル 7 の 1 日目の血清中濃度と ΔQTcF の間には有意でない負の傾き（-0.03）が認められた．両時期のデータを合わせた傾きは 0.00 であった．いずれの場合も傾きの 95%CI は 0 を含んでおり，ΔQTcF とニボルマブの血清中濃度との間に関連性は認められなかった．

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）



Note: The mean steady-state Cmax for nivolumab for the Phase 3 dose (3 mg/kg, IV Q2weeks) is 112 µg/mL.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Figure.8.8.3-1］

各用量群について，時期別及び両時期のデータを併合した場合で，ニボルマブの平均最高濃度での QTcF への最大効果を推定した（表 2.7.6.5-20）．その結果は，混合効果モデルによる解析結果と同様であり，ΔQTcF の平均最大予測値とニボルマブの平均最高濃度との関連は認められなかった（傾き 0）．時期を因子として加えた場合（Model 2），混合効果モデルによる解析結果と一致した（サイクル 1 の 1 日目では変化量はわずかであり，サイクル 7 の 1 日目では変化量はより大きかった）．ΔQTcF の最大変化はベースラインからの負の変化（-10.3 ms）として認められ，そのときの 90%CI の上限は 3.3 ms であった．

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）

ECG Evaluable Subjects with Time Matched Concentration Measurement

Nivolumab Dose	Study Day	Mean Predicted ΔQTcF	90% CI	Nivolumab Concentration (μg/mL)
	Model 1: Pooled Across Days			
0.3 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-0.1, 0.1)	9.02
2.0 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-0.9, 0.9)	57.96
10.0 mg/kg, IV	Pooled	0.0	(-4.3, 4.3)	272.78
Estimated Population Slope	Pooled	0.00	(-0.02, 0.02)	Time-Matched
	Model 2: Including Study Day as Factor			
0.3 mg/kg, IV	C1D1	0.1	(0.0, 0.2)	7.82
	C7D1	-0.3	(-0.7, 0.1)	10.48
2.0 mg/kg, IV	C1D1	0.4	(-0.2, 0.9)	44.64
	C7D1	-2.0	(-4.7, 0.7)	70.34
10.0 mg/kg, IV	C1D1	-1.7	(-0.7, 4.1)	200.69
	C7D1	-10.3	(-23.8, 3.3)	353.36
Estimated Population Slope	C1D1	0.01	(-0.01, 0.02)	Time-Matched
	C7D1	-0.03	(-0.08, 0.02)	

Note: The mean steady-state Cmax for nivolumab for the Phase 3 dose (3 mg/kg, IV q2weeks) is 112 μg/mL.

Abbreviations: max = maximum; QTcF = corrected QT interval, Fridericia formula; ECG = electrocardiogram; CI = confidence interval; IV = intravenous; C1/7 = Cycle 1/7; D1 = Day 1.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.8.3-1］

ECG 所見と関連すると考えられる有害事象

安全性データベースより，QTc 間隔延長又はその他のニボルマブ投与による心臓の電気生理学的変化を示唆する ECG 所見と関連すると考えられる有害事象を評価した．痙攣発作／痙攣，失神／失神寸前の状態，QTc 間隔延長及び頻脈について慎重に検討した結果，いずれの事象も不整脈誘発の可能性のある ECG 異常所見と関連するものはなかった．

4)　免疫原性

ベースラインと治験薬投与後の両方で抗薬物抗体（ADA）のデータを有する 133 名（0.3 mg/kg 群：47 名，2 mg/kg 群：43 名及び 10 mg/kg 群 43 名）で免疫原性を検討し，表 2.7.6.5-21 に示した．

- ベースラインでは，0.3，2 及び 10 mg/kg 群のそれぞれ 7 名（14.9%），2 名（4.7%）及び 6 名（14.0%）で ADA 陽性であった．
- ニボルマブ投与中には，合計 21 名（15.8%）で ADA が検出され，うち 0.3 mg/kg 群の 3 名（2.3%）は投与期間中も継続して ADA 陽性であった．0.3 mg/kg 群の ADA 陽性割合（17 名［36.2%］）は，2 mg/kg 群（4 名［9.3%］）及び 10 mg/kg 群（0 名）より高かった．しかし，陽性検体での抗体価は低かった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

・用量増加に伴い，免疫原性が低下した理由として，検体の血清中ニボルマブ濃度が測定系に影響を与えた可能性が考えられた.

・persistent positive であった 3 名の安全性プロファイルは，他の被験者と同様であった.

表 2.7.6.5-21　免疫原性の要約（CA209010 試験）

All Treated Subjects with Baseline and at Least One Postbaseline Assessment

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 47	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 43	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 43	Total N = 133
BASELINE ADA POSITIVE	7 (14.9)	2 (4.7)	6 (14.0)	15 (11.3)
ADA POSITIVE	17 (36.2)	4 (9.3)	0	21 (15.8)
PERSISTENT POSITIVE	3 (6.4)	0	0	3 (2.3)
TRANSIENT POSITIVE	4 (8.5)	1 (2.3)	0	5 (3.8)
ONLY AT LAST SAMPLE	10 (21.3)	3 (7.0)	0	13 (9.8)
ADA NEGATIVE	30 (63.8)	39 (90.7)	43 (100.0)	112 (84.2)

Post-baseline assessments are assessments reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table 8.10.1.2-1］

2.7.6.5.5 薬物動態

各用量群の血清中ニボルマブ濃度を予定採血時間ごとに表 2.7.6.5-22 に示した．初回静脈内持続投与終了時（サイクル 1 の投与開始後 1 時間）の平均血清中ニボルマブ濃度は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 7.24，40.80 及び 190.28 μg/mL であった．概ね定常状態に達したと考えられる時点における，静脈内持続投与終了時（サイクル 7 の投与開始後 1 時間）の平均血清中ニボルマブ濃度は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 9.89，69.16 及び 356.74 μg/mL であった．初回投与後の平均トラフ濃度（サイクル 2 の投与前）は，0.3，2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 1.36，10.96 及び 55.41 μg/mL であり，3 週間ごとの投与による定常状態の平均トラフ濃度（サイクル 8 の投与前）は，それぞれ 3.85，27.68 及び 164.46 μg/mL であった．静脈内持続投与終了時及びトラフの血清中ニボルマブ濃度は，初回投与時と定常状態のいずれにおいても用量に比例して増加した．

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）

	各サイクルでの投与開始からの時間	0.3 mg/kg 群		2 mg/kg 群		10 mg/kg 群	
		N	平均値(SD)	N	平均値(SD)	N	平均値(SD)
サイクル 1	1.00 時間後	57	7.24 (5.72)	54	40.80 (11.55)	54	190.28 (60.75)
	3.00 時間後	58	6.56 (2.00)	53	43.82 (15.32)	53	193.20 (61.47)
	72.00 時間後	59	3.49 (1.19)	52	23.92 (8.31)	50	110.44 (38.38)
	240.00 時間後	59	2.25 (0.86)	54	15.61 (6.04)	54	77.53 (30.40)
サイクル 2	投与前	53	1.36 (0.58)	51	10.96 (4.66)	51	55.41 (21.07)
サイクル 4	投与前	38	2.69 (1.23)	37	22.78 (8.62)	37	108.42 (33.29)
サイクル 7	投与前	22	3.62 (1.68)	28	27.72 (13.42)	32	151.66 (57.90)
	1.00 時間後	22	9.89 (3.73)	28	69.16 (18.35)	31	356.74 (111.53)
	3.00 時間後	22	9.60 (3.39)	27	68.91 (20.92)	29	352.66 (117.47)
	72.00 時間後	21	7.22 (2.81)	25	53.33 (15.19)	28	264.64 (89.92)
	240.00 時間後	20	5.56 (2.14)	24	42.75 (19.86)	28	208.10 (74.33)
サイクル 8	投与前	19	3.85 (1.87)	25	27.68 (13.17)	28	164.46 (57.71)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.1（CA209010 試験）Table S8.0］

2.7.6.5.6 結論

治験薬の投与状況

・投与回数の中央値は用量群間で類似していた．

有効性

・PFS, ORR 及び OS の評価項目において，ニボルマブのいずれの用量群（0.3, 2 又は 10 mg/kg）でも臨床的活性が認められた．

・PFS 又は ORR の評価項目において用量反応関係は認められなかった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

・OS データは追跡調査期間が限られているため現時点では完全ではない. OS の中央値は，0.3 mg/kg 群では 18.2 カ月であったが，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群では未到達であった.

安全性

・10 mg/kg 群で発現頻度が高かった過敏症／注入反応を除き，有害事象における用量反応性は認められなかった.

・ニボルマブの安全性プロファイルは，すべての用量群で忍容であった.

・発現した有害事象の種類及び発現頻度はニボルマブの作用機序から予想されるものであり，先立って実施された第 I 相試験の成績と一致するものであった.

・死亡した被験者の割合は，いずれの用量群でも同様であった．治験薬の毒性による死亡は認められなかった．また，治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象も認められなかった.

・Grade 3-4 の留意すべき肺関連の有害事象（肺臓炎及び間質性肺疾患を含む）は認められなかった.

・ECG 解析の結果，検討した用量範囲ではニボルマブは QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された. QTcF のベースラインからの変化量とニボルマブの血清中濃度との間に関連性は認められなかった.

・ニボルマブの投与前後の ADA データを有する被験者において，ニボルマブに対する ADA 陽性となった被験者の割合は 15.8%であり，persistent positive の被験者は 2.3%であった. ニボルマブの免疫原性はない，若しくは臨床的な懸念は低いことが示唆されたが，高用量（2 及び 10 mg/kg 群）での ADA の検出には測定法の限界（ニボルマブによる測定妨害など）による影響が考えられた.

薬物動態

・ニボルマブの 3 週間間隔投与により，静脈内持続投与終了時及びトラフの血清中ニボルマブ濃度は，初回投与時と定常状態のいずれにおいても用量に比例して増加した.

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）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

本試験の試験方法の概要は表 2.7.6.5-1 に示した．以下の表 2.7.6.6-1 には本補遺にかかわる試験方法の概要を示す

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（CA209010 試験，Addendum 01）

項目	内容
公表文献	Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015;33(13):1430-7.
治験期間	治験開始日：2011 年 5 月 31 日 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［データベース固定日（最後の患者の最終来院日）］ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（addendum のためのデータベース固定日）
治験方法	本治験は 1 剤以上の血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞がん（RCC）患者を対象とした，ONO-4538 の二重盲検無作為化 3 群間用量探索第 II 相試験である．なお，進行性又は転移性の腎細胞がんに対する治療歴は，免疫療法，細胞傷害性抗悪性腫瘍剤，その他の分子標的薬を最大 3 レジメンまでとした． 本治験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 期で構成した．スクリーニングで適格と判定された被験者を，3 用量群（0.3，2 又は 10 mg/kg 群）のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた．実施医療機関，Memorial Sloan–Kettering Cancer Center（MSKCC）スコア（0 vs 1 vs 2 又は 3）及び前治療のレジメン数（1 vs 2 以上）を層別因子として無作為化した．治験薬は，3 週間ごとに 60 分かけて静脈内投与した．進行（PD），許容できない毒性，死亡，又は治験実施計画書に定めた他の理由による投与中止まで投与を継続した． 無作為化後の最初の 12 カ月間は 6 週間ごとに，それ以降は 12 週間ごとに固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に従い抗腫瘍効果の評価を行った．なお，1 度目の疾患進行が認められても，治験担当医師の評価により臨床的有用性及び忍容性が認められる場合は，治験薬の継続投与を可能とした．1 度目の疾患進行後に治験薬の投与を継続した被験者は，治験薬の投与中止までは，治療期スケジュールに従い抗腫瘍効果の評価を継続することとした． 継続投与の場合投与前 72 時間以内に臨床検査を行い，また各来院時に有害事象を記録した． 治験薬の投与中止後は後観察期に移行し，後観察期の 2 回の来院時には薬物動態（PK）／免疫原性の検体を採取した． PD 以外の理由で中止した患者は無作為化後の最初の 12 カ月間は 6 週間ごとに，およびその後 PD になるまでの間 12 週間ごとに抗腫瘍効果を評価した． 治験薬との因果関係が否定できない有害事象については，その事象が消失，ベースライン時の状態に回復又は不可逆的であると判断されるまで追跡調査を行った．生存調査は 3 カ月ごとに行った． 生存期間の解析は，75%の患者が死亡又は無増悪生存期間（PFS）の解析から 2 年の追跡調査期間が経過するかのいずれか早い方に達した時点で行うこととした．

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 2）

項目	内容
対象	淡明細胞型腎細胞がん
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 ONO-4538 は 0.3，2 又は 10 mg/kg の用量を 3 週間間隔で静脈内投与した． ONO-4538 は全量を 60 分かけて静脈内投与し，同一被験者において ONO-4538 の用量の増減は禁止した．なお，有害事象の重症度，臨床検査値異常又は合併症の程度に応じて治験薬の投与を遅らせることは可能とした． ロット番号：2A73820，2E71978，2H62312，2H63580，1A70914，1C72187 及び 1K67294
統計的手法	有効性： 有効性の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者を含めた． PFS を指標とする用量反応関係の評価を主要評価項目とした．MSKCC スコア及び前治療のレジメン数を層別因子とした層別 log-rank 傾向検定（両側 20%）を用いて実施した．3 つの用量群の PFS の中央値をそれぞれ 4 カ月，5.7 カ月及び 8.1 カ月と仮定し，0.10（片側）及び検出力 90%として層別 log-rank 傾向検定で用量反応関係を検出するためには，116 件の PFS イベントが観測される必要があった．また，各用量群での PFS の分布及びその中央値を Kaplan-Meier 法（KM 法）を用いて推定した．PFS の中央値の両側 80%信頼区間（CI）は Brookmeryer-Crowley 法を用いて算出した．PFS は無作為化から病勢進行［実施医療機関の医師が臨床的又は放射線画像により評価（RECIST ガイドライン 1.1 版）］が記録された日までと定義した．病勢進行が記録される前に死亡した被験者は，死亡日で進行とみなした． 奏効率（ORR）は実施医療機関の医師が評価した最良総合効果（BOR）により解析した．ORR は奏効［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が認められた被験者数の無作為化した被験者数に対する割合と定義した．各用量群で，ORR 及び Clopper-Pearson 法によるその正確な両側 80%CI を算出した．用量反応関係は Cochran-Armitage 傾向検定（両側 20%）を用いて評価した． 全生存期間（OS）について各用量群の OS の分布及びその中央値を KM 法を用いて推定した．OS の中央値の両側 80%信頼区間（CI）は Brookmeryer-Crowley 法を用いて算出した．

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 3）

項目	内容
統計的手法	奏効を示したすべての被験者について，最初に奏効に到達した時期，奏効期間，死亡及び最終投与時の経過をプロットした． 安全性： 死亡，有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，留意すべき有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中止に至った副作用の発現頻度及び特定の臨床検査値の評価を行った．副作用は治験薬との因果関係があるもの又は不明なものとした．安全性評価対象には ONO-4538 を投与されたすべての被験者を含めた． ・すべての非重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 30 日，また重篤な有害事象は初回投与日から最終投与後 90 日までの投与期間で集計した．治療期間中の臨床検査は，治験薬初回投与から最終投与後 90 日までに実施された検査と定義した． ・有害事象への対処のため免疫調整剤を投与された被験者の割合を用量群ごとに算出した．留意すべき有害事象のために投与された免疫調整剤の全投与期間（重複を除く）を算出した． ・臨床検査値［ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球絶対数，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP），総ビリルビン及びクレアチニン］は，各被験者の投与期間中の common toxicity criteria（CTC） Grade の最悪値で要約し，ベースラインの CTC Grade と比較した投与期間中の CTC Grade の最悪値とのシフト表を作成した．更に，ALT，AST 及び総ビリルビン増加を用量群ごとに集計し，ALT 及び AST のピーク値と総ビリルビンのピーク値との散布図を作成した． ・12 誘導心電図をベースラインとサイクル 1 及び 7 の投与前，静脈内投与直後及び 3 時間後に各 3 回ずつ測定した．また，中央 ECG 測定機関へ盲検下で提供し，時間間隔を測定した．心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF（Fridericia 補正）間隔及び QTcB（Bazett 補正）間隔について，用量群，試験日及び時間ごとに要約統計量を算出した．QTcF，PR，QRS 間隔の最大値及び QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の最大値の頻度分布を示した．更に，HR，QTcF 間隔及びベースラインからの HR，QTcF，QRS，PR 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との散布図を作成した．QTcF，PR 間隔及びベースラインからの QTcF，PR 間隔の変化量と時間との散布図も作成した．ベースラインからの QTcF 間隔の変化量と ONO-4538 濃度との関係を被験者の傾き及び切片をランダム効果とした線形混合回帰モデルを用いて解析した． 薬物動態： 薬物動態パラメータの要約統計量を用量群，試験日及び採血時間ごとに算出した．更に，母集団薬物動態解析及び曝露量反応解析も実施することとした． 免疫原性： 免疫原性が評価可能な被験者のデータを用い，解析を実施した．抗薬物抗体（ADA）がベースラインで陽性であった及びベースライン後の期間中（最終投与後 100 日まで）に陽性となった被験者数及びその割合を算出した． バイオマーカー： 2 つの免疫組織学的方法（[redacted] 及び [redacted]）を用いた．PD-L1 発現は 1%及び 5%のカットオフを用いて評価した．PD-L1 の用量群ごとの発現頻度を求め，用量群をプールしたデータで，Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS 曲線を，PD-L1 発現状況別及び PD-L1 発現状況不明のサブグループごとに推定した．用量群別の留意すべき有害事象の要約を PD-L1 発現状況別（1%及び 5%のカットオフ）及び PD-L1 発現状況不明のサブグループごとに示した．

2.7.6.6.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

組入れられた被験者は 2.7.6.5.2　1）被験者の内訳に示した.

治験薬を投与された 167 名のうち，12 名（7.2%）は投与継続中で，155 名（92.8%）は治療期を終了した. 治療期を終了した理由の多くは, 病勢進行（77.8%）及び治験薬の毒性（7.8%）によるものであった．治験薬の毒性による中止は，0.3 mg/kg 群の 2 名（3.4%）と比較して 2 mg/kg 群の 7 名（13.0%）及び 10 mg/kg 群の 4 名（7.4%）で多かった（表 2.7.6.6-2）.

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（CA209010 試験，Addendum 01）

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

Percentages based on subjects entering period.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 6.2-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性は 2.7.6.5.2　2）人口統計学的及び他の基準値の特性に示した．

3） 治験薬の投与状況

治療期のニボルマブの投与回数を表 2.7.6.6-3 に示した．無作為化された 168 名中 167 名にニボルマブが 0.3 mg/kg，2 mg/kg 又は 10 mg/kg の用量で 1 回以上投与（最大 61 回）された．データカットオフ時点の投与回数の中央値は，0.3 mg/kg 群が 6.0 回，2 mg/kg 群が 7.5 回及び 10 mg/kg 群が 8.0 回であった．

累積投与量の平均値及び中央値は，0.3 mg/kg 群がそれぞれ 4.0 及び 1.8 mg/kg，2 mg/kg 群がそれぞれ 24.4 及び 15.0 mg/kg，10 mg/kg 群がそれぞれ 143.8 及び 79.8 mg/kg であった．

表 2.7.6.6-3　ニボルマブの投与回数（CA209010 試験，Addendum 01）
All Treated Subjects

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 6.1-1］

2.7.6.6.3 有効性の評価

有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいた実施施設の担当医師によって評価された．

（1） PFS（無増悪生存期間）（主要評価項目）

各用量群における PFS と用量群間の PFS の比較を表 2.7.6.6-4 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 に示した．

・各用量群の PFS（中央値）は類似していた．各用量群の PFS（中央値）は，0.3 mg/kg 群で 2.7 カ月，2 mg/kg 群で 4.0 カ月，10 mg/kg 群で 4.2 カ月であった．層別 log-rank trend 検定では，PFS に有意な用量反応関係が示されず，ハザード比の推定値の 80%CI が 1 を含んでいることが確認された．各用量群の PFS を比較したハザード比の推定値でも用量群間に差は認められなかった．

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）

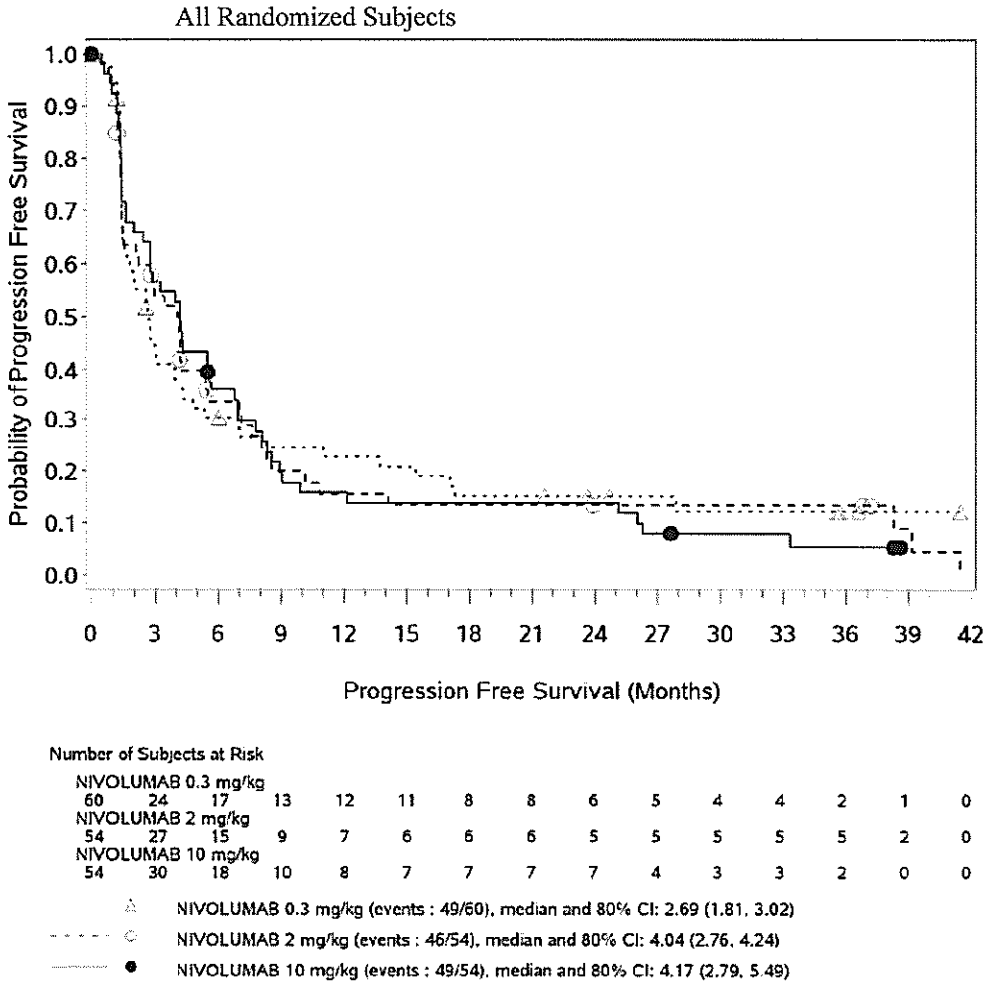
All Randomized Subjects

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

(a) Stratified Cox proportional hazard model.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 7.2.1.1-1］

図 2.7.6.6-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 7.2.1.1-1］

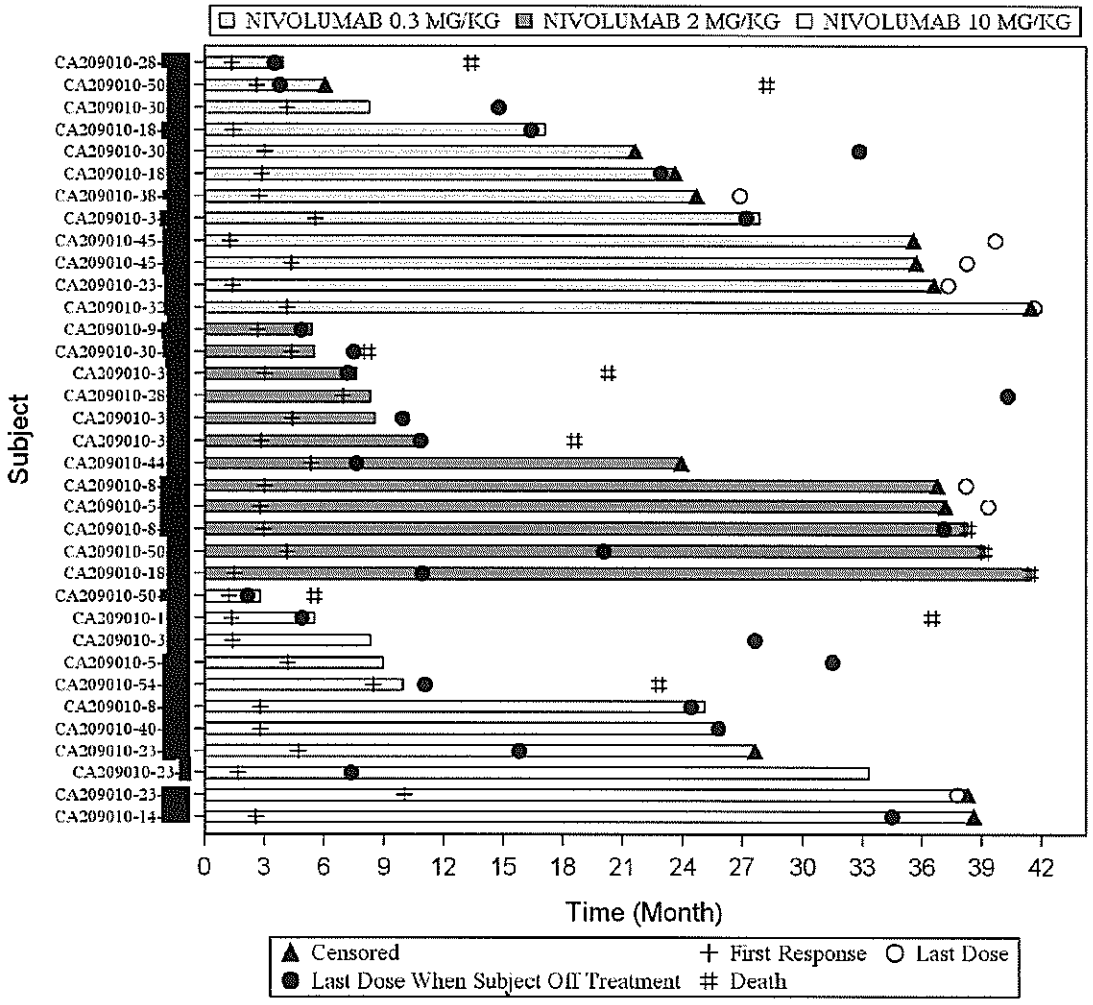
（2）　奏効に至るまでの期間，奏効期間

奏効を示したすべての被験者について，実施施設の治験担当医師の判定による奏効，奏効期間，治療期間及び死亡を用量群ごとに被験者単位で図 2.7.6.6-2 に，奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-3 に示した．

- CR 又は PR は，0.3 mg/kg 群で 12 名，2 mg/kg 群で 12 名，10 mg/kg 群で 11 名であった．奏効に至るまでの期間は，各用量群において約 1.2～10 カ月間（表 2.7.6.5-8）であった．
- 0.3 mg/kg 群の 12 名の奏効例のうち，2 名は死亡，8 名は打切り例であった．2 mg/kg 群の奏効例の 12 名のうち，6 名は死亡，3 名は打切り例であった．10 mg/kg 群の奏効例の 11 名のうち，2 名は死亡，3 名は打切り例であった．
- 各用量群における Kaplan-Meier 法により推定した奏効期間（中央値）は 2 及び 10 mg/kg 群で到達し，それぞれ 21.6 カ月及び 22.3 カ月であった．

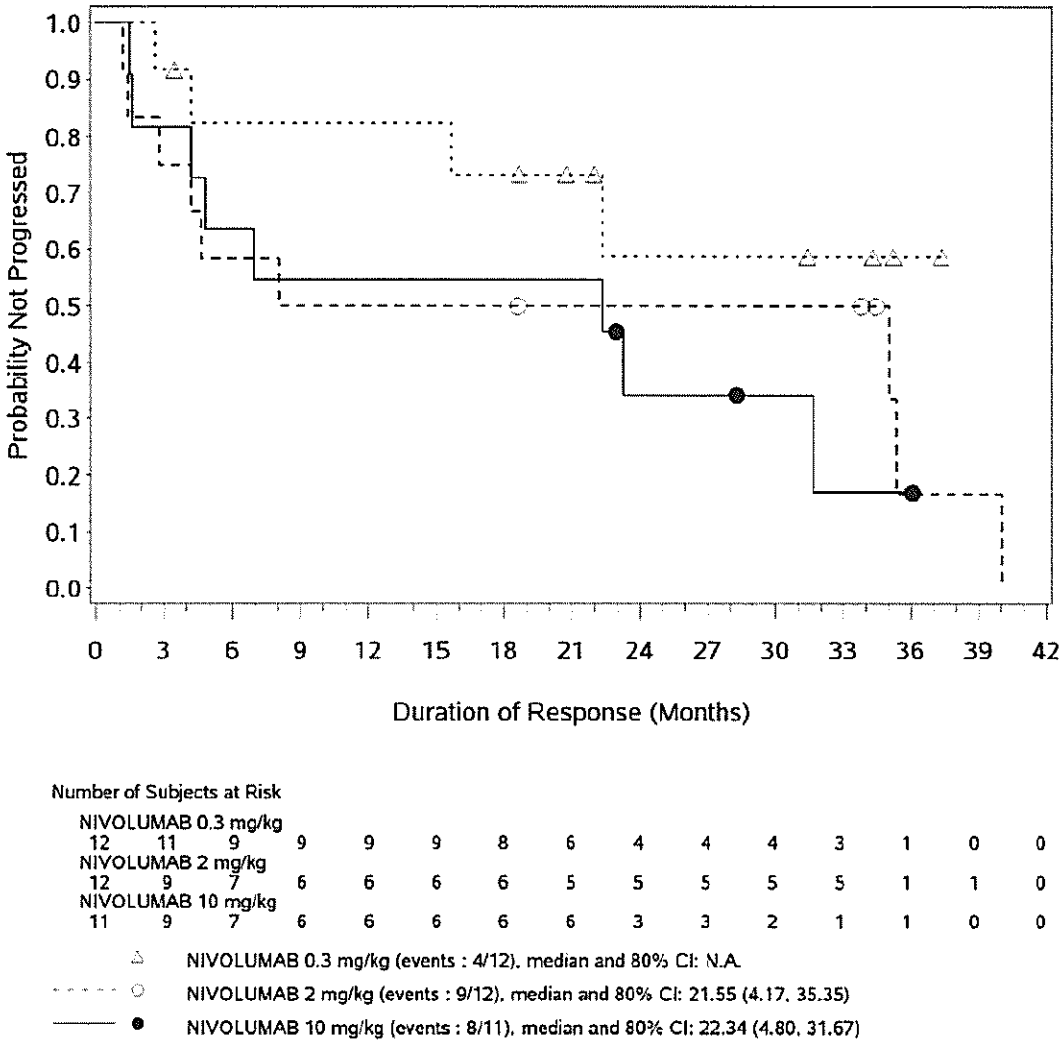
図 2.7.6.6-2　奏効を示した被験者における，奏効に至るまでの期間，奏効期間，投与期間及び死亡に関するチャート（CA209010 試験，Addendum 01）

All Randomized Subjects with Response



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 7.2.2-1］

図 2.7.6.6-3　奏効期間（CA209010 試験，Addendum 01）
All Randomized Subjects with Response



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 7.2.2-2］

（3）　OS（全生存期間）

各用量群における OS を表 2.7.6.6-5 に，OS の多変量解析結果を表 2.7.6.6-6 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-4 にそれぞれ示した．

・各用量群の OS を比較した推定ハザード比では，用量群間に差は認められなかった．

・データカットオフ時点において，無作為化された被験者 168 名中 113 名（67.2%）が死亡した．OS（中央値）は，0.3 mg/kg 群で 18.5 カ月，2 mg/kg 群で 25.5 カ月及び 10 mg/kg 群で 24.8 カ月であった．

・OS の多変量解析では，MSKCC スコア 1 vs 2/3 及び 0 vs 2/3 で有意差が認められた．用量群，治験開始前における進行性又は転移性がんに対する全身療法のレジメン数，免疫療法の前治療の有無，腫瘍部位数又は MSKCC スコア（0 vs 1）による有意差は認められなかった．

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）

All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54
# EVENTS / # SUBJECTS (%)	41/60 (68.3)	35/54 (64.8)	37/54 (68.5)
MEDIAN OS (MONTHS) (80% CI) (a)	18.45 (16.23 - 23.98)	25.46 (19.78 - 31.24)	24.82 (15.31 - 25.95)
12-MONTH OS RATE (80% CI)	0.633 (0.548 - 0.707)	0.718 (0.630 - 0.789)	0.704 (0.616 - 0.775)
18-MONTH OS RATE (80% CI)	0.533 (0.447 - 0.612)	0.622 (0.530 - 0.701)	0.537 (0.446 - 0.619)
24-MONTH OS RATE (80% CI)	0.417 (0.335 - 0.497)	0.525 (0.433 - 0.609)	0.519 (0.428 - 0.601)
30-MONTH OS RATE (80% CI)	0.383 (0.303 - 0.463)	0.444 (0.354 - 0.530)	0.370 (0.287 - 0.454)
36-MONTH OS RATE (80% CI)	0.332 (0.255 - 0.410)	0.404 (0.315 - 0.490)	0.331 (0.251 - 0.414)
HAZARD RATIO (b) (80% CI)			
2 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.76 (0.56 - 1.02)	
10 MG/KG VS. 0.3 MG/KG		0.89 (0.66 - 1.20)	
10 MG/KG VS. 2 MG/KG		1.18 (0.86 - 1.62)	

(a) Base on Kaplan-Meier Estimates.
(b) Stratified Cox proportional hazard model.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 7.2.3-1］

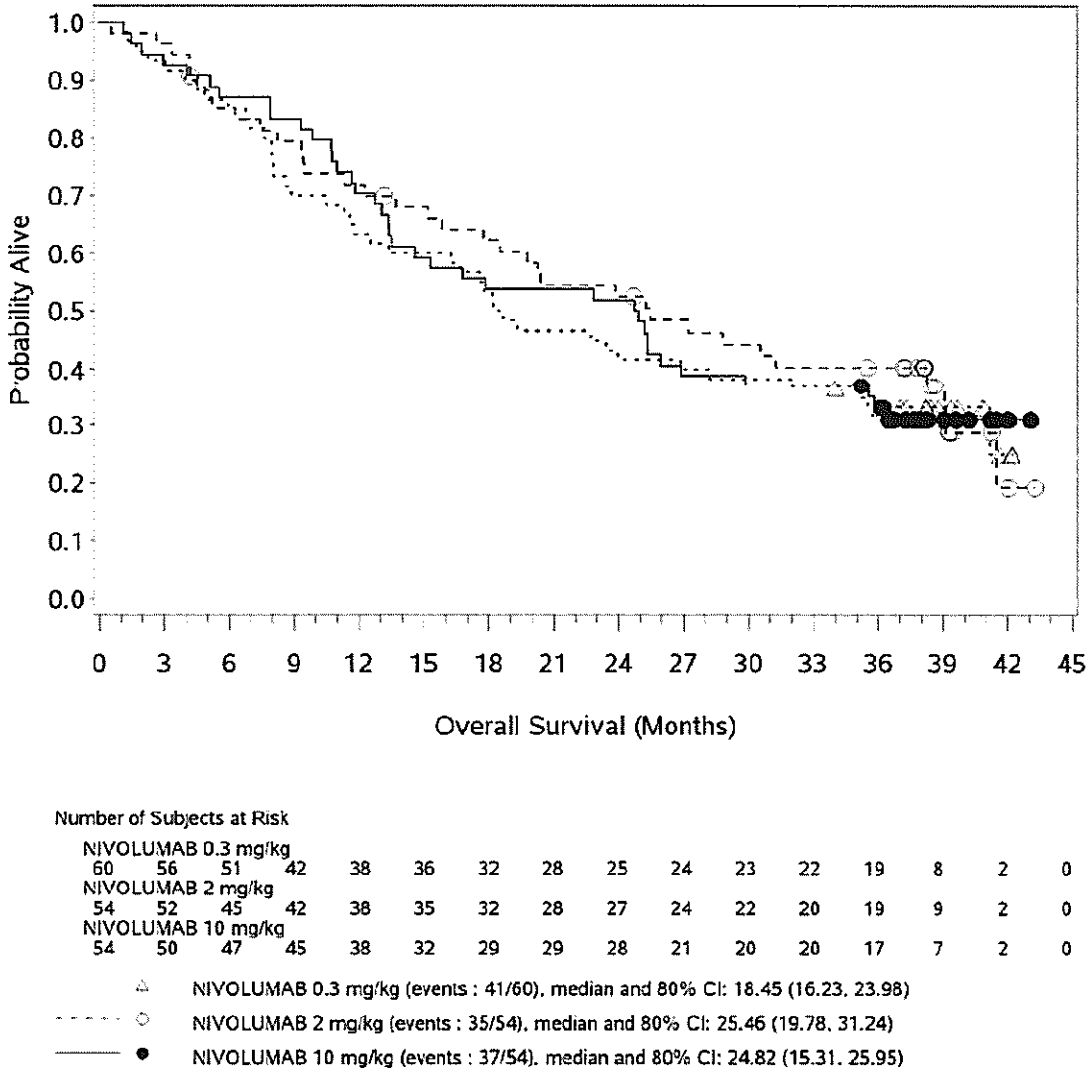
表 2.7.6.6-6　OS に関する多変量解析結果（CA209010 試験，Addendum 01）

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

(a) IVRS source.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 7.2.3-2］

図 2.7.6.6-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）
All Randomized Subjects



出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 7.2.3-1］

a） ベースライン時の MSKCC スコアで層別した OS の比較

・ベースライン時の MSKCC スコア（0，1 及び 2/3）別に Kaplan-Meier 法で各用量群の OS 及び全被験者集団の OS を推定した結果，いずれも MSKCC スコア 0 の OS が最も長く，MSKCC スコア 2/3 が最も短かった．

・3 用量群を併合した OS は，MSKCC スコア 0 vs 2/3 又は 1 vs 2/3 で有意差が認められた．OS（中央値）は，MSKCC スコア 0 が 35.5 カ月，MSKCC スコア 1 が 22.1 カ月，MSKCC スコア 2/3 が 12.5 カ月であった．

b） 前治療のレジメン数で層別した OS

・前治療のレジメン数（1 レジメン及び 2 レジメン以上）別に Kaplan-Meier 法で各用量群の OS 及び全被験者集団の OS を推定した結果，0.3 mg/kg 群の 1 レジメンを除いて，すべてのカテゴリー／用量群で OS は中央値に到達した．前治療のレジメン数に基づく OS の有意な差異は認められなかった．

c） ベースライン時の KPS で層別した OS

・KPS（KPS 90%未満及び KPS 90～100%）別に Kaplan-Meier 法で各用量群の OS 及び全被験者集団の OS を推定した結果，すべてのカテゴリー／用量群で OS 中央値に到達し，全般的に KPS 90%未満に比べて KPS 90～100%で長かった．

d） 血管新生阻害剤による前治療で層別した OS

・前治療の血管新生阻害剤の剤数（1 剤及び 2 剤以上）別に Kaplan-Meier 法で各用量群の OS 及び全被験者集団の OS を推定した結果，すべてのカテゴリー／用量群で OS は中央値に到達し，全般的に前治療の血管新生阻害剤が 1 剤あるいは 2 剤以上の OS は各用量群で類似していた．

（4） 進行後の継続投与

治験薬が投与された被験者 167 名のうち，0.3 mg/kg 群の 10 名（16.9%），2 mg/kg 群の 12 名（22.2%）及び 10 mg/kg 群の 14 名（25.9%）で進行後も治験薬が継続投与された．進行後の投与回数（中央値）は 0.3 mg/kg 群で 4.5 回，2 mg/kg 群で 7.5 回，10 mg/kg 群で 8.5 回であった．継続投与することにより最初の進行後も標的病変の縮小の持続，は安定化又はその両方が認められ，一部の被験者では最初の進行後 1 年を超える期間，標的病変の縮小，安定又はその両方が維持された．

2.7.6.6.4 安全性の評価

1） 有害事象

有害事象は MedDRA ver.17.1 を用いて読み替えた．有害事象及び臨床検査値は，米国 National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通基準（CTCAE） ver.4.0 を用いて重症度の Grade 判定を行った．

（1） 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.6-7 に示した．

表 2.7.6.6-7 安全性の結果の要約（CA209010 試験，Addendum 01）

All Treated Subjects

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

Abbreviations: SAE - serious adverse event; AE = adverse event.
Source: Tables S.6.1, S.6.3, S.6.5, S.6.7, S.6.8, S.6.10, S.6.14, and S.6.18

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.1-1］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象及び副作用の発現頻度

ほぼすべての被験者に，少なくとも 1 件以上の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）が投与期間中又は最終投与後 30 日以内（重篤な有害事象は 90 日以内）に認められた（表 2.7.6.6-7）．

有害事象の多くは Grade 1～3 であった．全 Grade，Grade 3，4 又は 5 の有害事象の発現頻度には用量群間で臨床的に意義のある違いはなかった．Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度が 0.3 及び 10 mg/kg 群と比較して 2 mg/kg 群で高かったことに関して，低用量（2 mg/kg）で高用量（10 mg/kg）と比較して毒性が高まる論拠はなく，各用量群の Grade 3，4 又は 5 の有害事象を発現した被験者が少ないことを考えると，結果の解釈には注意を要する．

Grade 4 又は 5 の副作用を発現した被験者は認められなかった．Grade 3 の副作用の発現頻度は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった．

有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.8-4 に示した．

最も発現率が高かった副作用は，3 用量群を通じて疲労（0.3 mg/kg 群 23.7%，2 mg/kg 群 24.1%，10 mg/kg 群 37.0%）及び悪心（0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 13.0%，10 mg/kg 群 13.0%）であった．その他に，いずれかの群で 10%以上に発現した副作用は，そう痒症（0.3 mg/kg 群 10.2%，10 mg/kg 群 13.0%），発疹（0.3 mg/kg 群 10.2%，10 mg/kg 群 14.8%），下痢（2 mg/kg 群 13.0%，10 mg/kg 群 16.7%），食欲減退（2 mg/kg 群 16.7%），口内乾燥（10 mg/kg 群 11.1%），皮膚乾燥（10 mg/kg 群 13.0%），関節痛（10 mg/kg 群 14.8%），味覚異常（10 mg/kg 群 11.1%）及び過敏症（10 mg/kg 群 16.7%）であった．

b) 留意すべき有害事象の要約

留意すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.6-8 に示した．

3 用量群のいずれも，最も発現頻度の高かったカテゴリーは皮膚関連の有害事象及び副作用であった．内分泌関連及び胃腸関連のカテゴリーは 0.3 mg/kg 群に比べて 2 及び 10 mg/kg 群で有害事象及び副作用の発現頻度が高く，肝臓関連のカテゴリーでは 0.3 mg/kg 群に比べて 2 及び 10 mg/kg 群で有害事象の発現頻度が高かった．腎臓関連のカテゴリーでは 10 mg/kg 群に比べて 0.3 及び 2 mg/kg 群で有害事象の発現頻度が高かった．

過敏症／注入反応関連のカテゴリーでは，有害事象及び副作用のいずれも 10 mg/kg 群の発現頻度が最も高かった．肝臓，肺又は皮膚関連の有害事象及び副作用のいずれも各用量群間の発現頻度に臨床的意義のある違いは認められなかった．肺関連又は過敏症／注入反応関連カテゴリーでは Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった．いずれのカテゴリーでも Grade 5 の有害事象は認められなかった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

治験薬を投与した 167 名のうち，58 名（34.7%）の被験者には有害事象の治療のために免疫調節剤が投与された．副腎皮質ステロイドの全身投与の使用頻度が 43 名（25.7%）と最も高く，用量群別では 0.3 及び 2 mg/kg 群（20.3%及び 22.2%）に比べて 10 mg/kg 群（35.2%）の被験者で使用頻度が高かった．10 mg/kg 群では過敏症／注入反応のカテゴリーの発現頻度が高く，本事象に対してコルチコステロイドの全身投与が行われ，使用頻度が増加したと考えられた．

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）
All Treated Subjects

		Nivolumab (N = 167)		
		0.3 mg/kg (N = 59)	2 mg/kg (N = 54)	10 mg/kg (N = 54)
Category	Worst Grade	n (%)		
Endocrine AEs				
Any Causality	Any Grade	5 (8.5)	7 (13.0)	9 (16.7)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	4 (6.8)	7 (13.0)	7 (13.0)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Gastrointestinal AEs				
Any Causality	Any Grade	8 (13.6)	10 (18.5)	17 (31.5)
	Grade 3-4	0	1 (1.9)	2 (3.7)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	4 (6.8)	7 (13.0)	9 (16.7)
	Grade 3-4	0	1 (1.9)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Hepatic AEs				
Any Causality	Any Grade	4 (6.8)	7 (13.0)	8 (14.8)
	Grade 3-4	1 (1.7)	3 (5.6)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	2 (3.4)	5 (9.3)	3 (5.6)
	Grade 3-4	1 (1.7)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Hypersensitivity Infusion Reaction				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	2 (3.7)	11 (20.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	2 (3.7)	11 (20.4)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Pulmonary AEs				
Any Causality	Any Grade	3 (5.1)	3 (5.6)	5 (9.3)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	3 (5.1)	3 (5.6)	5 (9.3)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Renal AEs				
Any Causality	Any Grade	7 (11.9)	7 (13.0)	3 (5.6)
	Grade 3-4	2 (3.4)	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	1 (1.7)	0	1 (1.9)
	Grade 3-4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Skin AEs				
Any Causality	Any Grade	16 (27.1)	18 (33.3)	21 (38.9)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	1 (1.9)
	Grade 5	0	0	0
Drug-Related	Any Grade	13 (22.0)	12 (22.2)	16 (29.6)
	Grade 3-4	0	2 (3.7)	0
	Grade 5	0	0	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.1-2］

c) 留意すべき副作用の項目別発現頻度

留意すべき副作用の項目別発現頻度を表 2.7.6.6-9 に示した.

・留意すべき副作用のカテゴリーの中で皮膚関連の副作用の発現頻度が最も高く，24.6%（41/167 名）に認められ，うち 2 名は Grade 3 又は 4 であった（そう痒症 1 名及び斑状皮疹 1 名で，いずれも 2 mg/kg 群）．発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）皮膚関連の副作用は，発疹（0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 9.3%，10 mg/kg 群 14.8%），そう痒症（0.3 mg/kg 群 10.2%，2 mg/kg 群 9.3%，10 mg/kg 群 13.0%），斑状丘疹状皮疹（0.3 mg/kg 群 1.7%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群 1.9%）及び紅斑（10 mg/kg 群 7.4%）であった.

・内分泌関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かった事象は甲状腺機能低下症であり（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 7.4%，10 mg/kg 群 9.3%），Grade 3-4 の甲状腺機能低下症は 1 名（2 mg/kg 群）に認められた．また，Grade 3-4 の副作用として，副腎機能不全が 1 名（2 mg/kg 群）に認められた.

・胃腸関連の副作用について，3 用量群すべてにおいて最も発現頻度が高かった事象は下痢で（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 13.0%，10 mg/kg 群 16.7%），10 mg/kg 群の 1 名は Grade 3 又は 4 であった．大腸炎が 1 名に認められた（0.3 mg/kg 群）．Grade 3 又は 4 の副作用として腸炎が 1 名（2 mg/kg 群）に認められた.

・肝臓関連の副作用について，最も発現頻度が高かった事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 9.3%，10 mg/kg 群 3.7%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群 5.6%）であった．Grade 3 又は 4 の肝臓関連の副作用は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 名（0.3 及び 2 mg/kg 群の各 1 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 名（0.3 及び 2 mg/kg 群の各 1 名）に認められた.

・過敏症／注入反応関連の副作用は，過敏症，注入に伴う反応及び気管支痙攣であり，0.3 mg/kg 群 1.7%，2 mg/kg 群 3.7%，10 mg/kg 群 20.4%に認められた．Grade 3 以上の事象は認められなかった.

・肺関連の副作用について，最も発現頻度が高かった事象は肺臓炎（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群 7.4%），次いで間質性肺疾患（10 mg/kg 群 3.7%）であった．Grade 3 以上の事象は認められなかった.

・腎臓関連の副作用は，血中クレアチニン増加のみであった（0.3 及び 10 mg/kg 群の各 1 名）．Grade 3 以上の事象は認められなかった.

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）

All Treated Subjects

内分泌障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	4 (6.8)	0	0	7 (13.0)	2 (3.7)	0	7 (13.0)	0	0
甲状腺障害	4 (6.8)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	5 (9.3)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (3.4)	0	0	4 (7.4)	1 (1.9)	0	5 (9.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎障害	0	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0
副腎機能不全	0	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0

胃腸障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	4 (6.8)	0	0	7 (13.0)	1 (1.9)	0	9 (16.7)	1 (1.9)	0
下痢	3 (5.1)	0	0	7 (13.0)	0	0	9 (16.7)	1 (1.9)	0
大腸炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0

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）（続き 1）
All Treated Subjects

肝障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	2 (3.4)	1 (1.7)	0	5 (9.3)	2 (3.7)	0	3 (5.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	1 (1.7)	0	3 (5.6)	1 (1.9)	0	3 (5.6)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0

肺障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	3 (5.1)	0	0	3 (5.6)	0	0	5 (9.3)	0	0
肺臓炎	3 (5.1)	0	0	3 (5.6)	0	0	4 (7.4)	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0

腎障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0

MedDRA Version: 17.1
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.5.1.2-1］

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）（続き 2）
All Treated Subjects

皮膚障害の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3–4	Grade 5	全Grade	Grade 3–4	Grade 5	全Grade	Grade 3–4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	13 (22.0)	0	0	12 (22.2)	2 (3.7)	0	16 (29.6)	0	0
発疹	6 (10.2)	0	0	5 (9.3)	0	0	8 (14.8)	0	0
そう痒症	6 (10.2)	0	0	5 (9.3)	1 (1.9)	0	7 (13.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	0	0	3 (5.6)	0	0	1 (1.9)	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	4 (7.4)	0	0
斑状皮疹	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
そう痒性皮疹	2 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0

過敏症／注入反応の留意すべき副作用

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg			NIVOLUMAB 2 mg/kg			NIVOLUMAB 10 mg/kg		
Grade	全Grade	Grade 3–4	Grade 5	全Grade	Grade 3–4	Grade 5	全Grade	Grade 3–4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	54	54	54	54	54	54
全体	1 (1.7)	0	0	2 (3.7)	0	0	11 (20.4)	0	0
過敏症	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)	0	0	9 (16.7)	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.7)	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	2 (3.7)	0	0

MedDRA Version: 17.1
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.5.1.2-1］

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

本治験のデータカットオフ日までに死亡したすべての被験者を表 2.7.6.6-10 に要約した．各用量群の死亡した被験者の割合は同程度であった（0.3 mg/kg 群 67.8%，2 mg/kg 群 64.8%，10 mg/kg 群 68.5%）．

- 治験薬の毒性による死亡は認められなかった．
- 3 用量群における治験薬が投与された被験者の死亡原因は，9 名を除き，いずれも病勢進行であった．9 名のうち 7 名（0.3 mg/kg 群 2 名，2 mg/kg 群 3 名，10 mg/kg 群 2 名）の死亡原因は不明であった．そのうち 2 mg/kg 群の 1 名は，ニボルマブの最終投与から 37 日後に死亡した．7 名のうち 6 名はいずれもニボルマブの最終投与後 120 日を超えていた．また，0.3 mg/kg 群の 1 名及び 10 mg/kg 群の 1 名は，その他の理由で死亡した［肺炎／低酸素症及び敗血症（疑い）を伴う多臓器不全］．

表 2.7.6.6-10　死亡（CA209010 試験，Addendum 01）
All Treated Subjects

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.2-1］

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，投与期間中及び最終投与後 90 日までに発現した事象について集計した．重篤な副作用の要約を表 2.7.6.6-11 に示した．

- 1 件以上の重篤な有害事象（因果関係を問わず）を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群で 28 名（47.5%），2 mg/kg 群で 35 名（64.8%）及び 10 mg/kg 群で 22 名（40.7%）であった（表 2.7.6.6-7）．
- 全 Grade 及び Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群（全 Grade：47.5%，Grade 3 又は 4：28.8%）及び 10 mg/kg 群（全 Grade：40.7%，Grade 3 又は 4：31.5%）と比較して 2 mg/kg 群（全 Grade：64.8%，Grade 3 又は 4：51.9%）で高かった．Grade 5 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群で 10.2%，2 mg/kg 群で 9.3%及び 10 mg/kg 群で 5.6%であった（表 2.7.6.6-7）．
- 発現頻度が高かった（いずれかの群で 5%以上）重篤な有害事象は，肺塞栓症（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 1.9%，10 mg/kg 群 5.6%），呼吸困難（0.3 mg/kg 群 1.7%，2 mg/kg 群 1.9%，10 mg/kg 群 5.6%），悪性新生物進行（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 5.6%，10 mg/kg 群 3.7%），脊髄圧迫（0.3 mg/kg 群 3.4%，2 mg/kg 群 7.4%），高カルシウム血症（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 1.9%）及び貧血（0.3 mg/kg 群 5.1%，2 mg/kg 群 3.7%，10 mg/kg 群 1.9%）であった．
- 投与期間中及び最終投与後 90 日までに，1 件以上の重篤な副作用を発現した被験者は，0.3 mg/kg 群で 3 名（5.1%），2 mg/kg 群で 6 名（11.1%）及び 10 mg/kg 群で 3 名（5.6%）であった（表 2.7.6.6-11）．2 mg/kg 群の重篤な副作用の発現頻度は 0.3 及び 10 mg/kg 群と比較して数値上高かった．
- Grade 3 の重篤な副作用の発現頻度は，10 mg/kg 群（3.7%）と比較して 2 mg/kg 群（9.3%）で高かった．0.3 mg/kg 群には Grade 3 の重篤な副作用は認められなかった．
- Grade 4 又は 5 の重篤な副作用はいずれの用量群においても認められなかった．

表 2.7.6.6-11　重篤な副作用の要約（CA209010 試験，Addendum 01）

All Treated Subjects

解析対象集団：0.3 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	59	59	59	59
全体	0	3 (5.1)	0	0	0	0	3 (5.1)
血管障害	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (3.4)
深部静脈血栓症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
低血圧	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
器質化肺炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)

解析対象集団：2 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	54	54	54	54	54	54	54
全体	0	1 (1.9)	5 (9.3)	0	0	0	6 (11.1)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
貧血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発熱	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
高血糖	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)

解析対象集団：10 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	54	54	54	54	54	54	54
全体	0	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	3 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
粘膜の炎症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
疼痛	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.7)
呼吸困難	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 17.1

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.3.2-1］

(3)　他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った副作用の要約を表 2.7.6.6-12 に示した．

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用を発現した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群と比較して 2 及び 10 mg/kg 群で高かった（表 2.7.6.6-7）．

・最終投与後 30 日までに認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，0.3 mg/kg 群で 4 名（6.8%），2 mg/kg 群で 12 名（22.2%）及び 10 mg/kg 群で 8 名（14.8%）に認められた．いずれの事象も各用量群で 1 又は 2 名（1.7～3.7%）の発現であった．治験薬の

投与中止に至った有害事象のうち，Grade 3 は 0.3 mg/kg 群の 2 名，2 mg/kg 群の 8 名，10 mg/kg 群の 2 名に，Grade 4 は 0.3 mg/kg 群の 1 名，10 mg/kg 群の 1 名に，Grade 5 は 2 mg/kg 群の 1 名，10 mg/kg 群の 1 名に認められた．

・器官別大分類で 5%以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，胃腸障害が 2 mg/kg 群の 3 名（5.6%）に，呼吸器，胸郭および縦隔障害が 10 mg/kg 群の 4 名（7.4%）に，及び神経系障害が 10 mg/kg 群の 3 名（5.6%）に認められた．

・最終投与後 30 日までに認められた投与中止に至った副作用は，0.3 mg/kg 群の 2 名（3.4%），2 mg/kg 群の 7 名（13.0%）及び 10 mg/kg 群の 4 名（7.4%）に認められた（表 2.7.6.6-12）．

・Grade 3 の投与中止に至った副作用が 5 名（0.3 mg/kg 群 1 名及び 2 mg/kg 群 4 名）に発現した．Grade 4 又は 5 の投与中止に至った副作用は認められなかった．

表 2.7.6.6-12　投与中止に至った副作用（CA209010 試験，Addendum 01）

All Treated Subjects

解析対象集団：0.3 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	59	59	59	59	59	59	59
全体	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.4)
心臓障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
心膜炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
関節炎	0	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)

解析対象集団：2 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	54	54	54	54	54	54	54
全体	1 (1.9)	2 (3.7)	4 (7.4)	0	0	0	7 (13.0)
内分泌障害	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (3.7)
副腎機能不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
肺臓炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
咳嗽	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
喘鳴	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
発疹	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

解析対象集団：10 mg/kg

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	全Grade
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	54	54	54	54	54	54	54
全体	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	0	4 (7.4)
神経系障害	0	2 (3.7)	0	0	0	0	2 (3.7)
平衡障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.7)
胸水	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
温度変化不耐症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (1.9)

MedDRA Version: 17.1
出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 8.4.2-1］

（4） 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

CA209010 試験 Addendum 01 の叙述の多くは，CA209010 試験の叙述（2.7.6.5.42）（4））に記載しており，Addendum 01 での更新がない被験者の叙述については本項に記載していない．2.7.6.5.42）（4）に記載しており Addendum 01 で更新がある被験者については，追加された部分に下線を引いた．

a） 死亡の叙述

ニボルマブ群で病勢進行以外の理由（不明及びその他）で死亡した 2 名の詳細を以下に記載した．

CA209010-37-[redacted]

当該被験者の叙述について Addendum 01 での更新はなかった．

CA209010-8-[redacted]（Addendum 01 で追加）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
重篤な有害事象名	原因不明の死亡（Grade 5）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳男性，肝臓及び膵臓に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として，左下肢深部静脈血栓症，静脈瘤，肺気腫，低ナトリウム血症及び慢性睡眠障害があった．被験者は喫煙者であり，2009 年 5 月 19 日からワルファリンによる治療を受けていた． 初回投与は 20[redacted] 年 12 月 16 日であった． 治験開始 449 日目（20[redacted] 年 3 月 8 日），非重篤な有害事象の高血圧（Grade 2）を発現し，治験担当医師は治験薬と関連がないと判断した．被験者はリシノプリルによる治療を受けた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 573 日目（20[redacted] 年 7 月 10 日），非重篤な有害事象の血中ブドウ糖増加（105 mg/dL，Grade 1）を発現し，治験担当医師は治験薬と関連がないと判断した．血中ブドウ糖増加の発現に対する処置は取られず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 1165 日目（20[redacted] 年 2 月 22 日，54 回目投与日の 37 日後），被験者は自宅で死亡していた．重篤な有害事象である原因不明の死亡（Grade 5）として報告され，治験担当医師は治験薬と関連がないと判断した．家族の要望により剖検は実施されなかった．治験薬の最終投与は，治験開始 1128 日目（20[redacted] 年 1 月 16 日）であった．血中ブドウ糖増加及び高血圧とリシノプリルによる治療は死亡時も継続していた．
治験薬との関連性	原因不明の死亡：否定できる

b) その他の重篤な有害事象の叙述

ニボルマブ投与期間中及び最終投与後 90 日までに重篤な有害事象が 85 名に発現した．最終投与後 90 日までに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した 12 名の詳細を以下に記載した．（事象名は MedDRA 基本語にて記載した．）

CA209010-3-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
重篤な有害事象名	高血糖（Grade 3），小腸潰瘍（Grade 2）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳女性，皮膚／軟部組織（腹部腫瘤及び骨盤腔内腫瘤を含む）に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として，高血糖，水様便，鼓腸及び間欠的な消化器痛があった． 初回投与は 20[redacted] 年 8 月 17 日であった． 治験担当医師は治験開始 259 日目（20[redacted] 年 5 月 1 日，12 回目投与日）に発現した Grade 3 の高血糖について，治験薬と関連があると判断した．臨床検査の結果は，ブドウ糖値 497 mg/dL（ベースライン：120 mg/mL），カルシウム 10.7 mg/dL（基準範囲：8.4－10.5 mg/dL），アルカリホスファターゼ 139 U/L（基準範囲：30–120 U/L），白血球数 11110 /mm^3（基準範囲：4500–11000 /mm^3），ヘマトクリット 33.5%（基準範囲：36.0–46.0%），平均赤血球容積 74.8 fL（基準範囲：80.0–100.0 fL），桿状核球 1%（基準範囲：2–6%），多形核球 83%（基準範囲：31–76%），リンパ球 9%（基準範囲：24–44%），好中球絶対数 9332 /mm^3（基準範囲：1500–7800 /mm^3），リンパ球絶対数 1000 /mm^3（基準範囲：1100–4800 /mm^3）であった．追加の臨床検査の結果では，リパーゼ 93 U/L（基準範囲：16–63 U/L），アニオンギャップ 17 mEq/L（基準範囲：7–16 mEq/L），ケトン定性高値であった．同日（治験開始 259 日目）のその後に行った臨床検査の結果，ブドウ糖値が 360 mg/dL であった．インスリングラルギンが投与された．治験開始 260 日目（20[redacted] 年 5 月 2 日），臨床検査の結果，ブドウ糖値が 393 mg/dL であり，入院した．インスリングラルギンの投与が継続された．治験薬投与に変更はなかった．高血糖の回復日は報告されておらず，退院の詳細は不明である．治験開始 282 日目（20[redacted] 年 5 月 24 日）及びの治験開始 303 日目（20[redacted] 年 6 月 14 日）のブドウ糖値は，それぞれ 172 mg/dL 及び 87 mg/dL であった． 治験開始 269 日目（20[redacted] 年 5 月 11 日，12 回目投与の 10 日後），上腹部痛（Grade 1，治験薬と関連なし）が報告された．20[redacted] 年 5 月 12 日から 20[redacted] 年 5 月 24 日までオメプラゾールが投与され，20[redacted] 年 5 月 24 日に pantoprazole に切り替えられた． 治験開始 308 日目（20[redacted] 年 6 月 19 日，14 回目投与の 5 日後），上腹部痛の悪化のため入院し，Grade 3 の消化器痛（重篤な有害事象）と診断された．治験担当医師は消化器痛は治験薬と関連がないと判断した． pantoprazole の投与が継続された．治験開始 311 日目（20[redacted] 年 6 月 22 日），消化器痛は後遺症ありで回復し，退院した． 数週間にわたる心窩部灼熱感及び便秘を被験者が報告したため，治験開始 330 日目（20[redacted] 年 7 月 11 日，15 回目投与の 1 日後），腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが行われ，左後腹膜リンパ節の大きさ及び形状に軽度の悪化が認められ，腹膜及び小腸の病変は安定していた．三次元コンピュータ断層血管造影術（CTA）が行われ，腫瘍浸潤（左上腹部の腸に浸潤した腫瘍）に続発する小腸の潰瘍形成の可能性が判明した．Grade 2 の小腸潰瘍のため入院し，胃腸手術を受けた．小

	腸潰瘍の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 329 日目（20[redacted] 年 7 月 10 日）であった．実施された胃腸手術で小腸の腫瘍のびらん，小腸の潰瘍形成，切迫した穿孔のいずれも認められなかった． 治験開始 332 日目（20[redacted]年 7 月 13 日），小腸潰瘍は回復したと判断され，退院した． 治験担当医師は小腸潰瘍は治験薬と関連がないと判断した． 被験者は，治験開始 565 日目（20[redacted] 年 3 月 3 日）に悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	高血糖：否定できない 小腸潰瘍：否定できる

CA209010-3-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 2）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳女性，リンパ節（肺門，気管傍，気管分岐部）及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として，気管支痙攣，アレルギー性鼻炎，喘息及び季節性アレルギーがあった．サルブタモール／イプラトロピウム，セチリジン，ジフェンヒドラミンの投与が行われていた． 治験開始 1 日目（20[redacted] 年 8 月 30 日），初回投与中，くしゃみ，鼻汁，涙目，顔面潮紅，胸部，左腕及び両脚の蕁麻疹を特徴とする過敏症反応（医師記載名：アレルギー反応）（Grade 2）が発現した．ジフェンヒドラミンが投与された．治験薬投与は 15 分間中断された．この事象は回復し，治験薬投与が同じ速度で再開された． この事象は治験薬と関連があると判断された． また，20[redacted] 年 9 月 20 日（治験開始 22 日目，2 回目投与中），20[redacted] 年 11 月 1 日（治験開始 64 日目，3 回目投与中），20[redacted] 年 11 月 22 日（治験開始 85 日目，4 回目投与中）にも Grade 1 の過敏症（医師記載名：アレルギー反応）が発現した．これらの事象はすべて治験薬と関連があると判断され，いずれも治験薬投与の中断は必要なかった．3 回目投与中の事象にはラニチジンによる治療が行われ，その他の事象には治療は必要なかった．これらの事象はいずれも発現日中に回復した．20[redacted] 年 12 月 15 日（治験開始 129 日）から 20[redacted] 年 2 月 14 日まで，Grade 2 の蕁麻疹が発現した．この事象にはセチリジンによる治療が行われ，治験担当医師はこの蕁麻疹は治験薬と関連がないと判断した． 治験開始 144 日目（20[redacted] 年 1 月 20 日，6 回目投与の 17 日後），Grade 2 の上気道感染が認められた．治験開始 154 日目（20[redacted] 年 1 月 30 日），肺症状の悪化，胸部絞扼感，咳嗽を呈した．サルブタモールが投与された．治験担当医師は，上気道感染は治験薬と関連がないと判断した． 治験開始 164 日目（20[redacted] 年 2 月 9 日，7 回目投与の 16 日後），Grade 2 の気管支痙攣が認められた．胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが行われ，右下葉の内側肺底区の領域に新たな混合性の肺胞／間質浸潤が認められた．治験担当医師は気管支痙攣は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 168 日目（20[redacted] 年 2 月 13 日，7 回目投与の 20 日後），全身 CT スキャンが行われ，両肺下葉の浸潤の増加が認められ，右葉が左葉よりも浸潤が増加していた．Grade 2 の肺臓炎が疑われ，入院した．治験開始 170 日目（20[redacted] 年 2 月 15 日），診断のため気管支鏡検査が行われ，右下葉の内側肺底区に重大な化膿性分泌物の滲出が認められ，細菌感染が疑われた．同日（治験開始 170 日目），右肺上葉の経気管支生検が行われた結果，狭窄性細気管支炎も真菌も認められなかった．免疫組織化学染

	色ではサイトメガロウイルス陰性であった．治験開始 171 日目（20[redacted]年 2 月 16 日），胸部 CT 造影スキャンで右下葉に新たな小さな楔形の浸潤影が認められ，中心肺動脈の血栓は認められなかった．同日（治験開始 171 日目），Grade 2 の肺臓炎と診断され，治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告され，治験薬投与は延期された．アジスロマイシン，アモキシシリン／クラブラン酸が投与された．治験開始 172 日目（20[redacted]年 2 月 17 日），prednisone（240 mg，1 日 2 回）1 コース及び吸入サルブタモールが開始された．同日（治験開始 172 日目），退院した． 176 日目（20[redacted]年 2 月 21 日），Grade 2 の気管支痙攣が発現した．アジスロマイシン，アモキシシリン／クラブラン酸，prednisone，吸入サルブタモールの投与が継続された．同日（治験開始 176 日目）に実施された CT スキャンの再検査では，右下葉の胸膜由来の浸潤が減少し，右上葉に安定した不規則な 5 mm の小結節が認められた．治験開始 189 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），フォローアップの CT スキャンが実施され，下葉の陰影が回復していたことが判明した．治験開始 189 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），気管支痙攣及び肺臓炎は回復したと判断された．治験開始 220 日目（20[redacted]年 4 月 5 日）まで prednisone（20 mg，1 日 2 回）が継続され，吸入サルブタモールが必要に応じて使用された．治験開始 232 日目（20[redacted]年 4 月 17 日）に治験薬投与が再開された．治験担当医師は肺臓炎及び気管支痙攣は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 318 日目（20[redacted]年 7 月 12 日）に，悪性疾患の進行により治験を中止した．最終投与は治験開始 316 日目であった．被験者は，20[redacted]年 1 月 21 日に悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	肺臓炎：否定できない

CA209010-4-[redacted]

当該被験者の叙述について Addendum 01 での更新はなかった．

CA209010-15-[redacted]

当該被験者の叙述について Addendum 01 での更新はなかった．

CA209010-18-[redacted]

当該被験者の叙述について Addendum 01 での更新はなかった．

CA209010-18-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	腸炎（Grade 3），膵炎（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，肺，リンパ節（気管傍及び大動脈肺動脈）及び腹腔に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 4 日であった． 治験開始 338 日目（20[redacted]年 7 月 6 日，16 回目投与の 8 日後），食欲減退，悪心及び嘔吐（いずれも Grade 1）が認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された．治験開始 343 日目（20[redacted]年 7 月 11 日），腰に放散する心窩部痛が発現した．上部消化管内視鏡検査が実施され，びまん性胃

	炎が認められた．Grade 2 の胃炎と診断され，オメプラゾールが投与された．治験開始 344 日目（20[redacted] 年 7 月 12 日）に実施された一連の腹部検査では腸炎が認められた． 治験開始 349 日目（20[redacted] 年 7 月 17 日），腹痛，悪心，嘔吐，食欲減退及び食欲不振のため入院した．また，Grade 1 の下痢（治験薬と関連があると判断された）及び Grade 1 の筋骨格不快感（医師記載名：腰部不快感，治験薬と関連がないと判断された）も報告された．臨床検査の結果は，リパーゼ値 263 U/L（ベースライン値不明，基準範囲：5–50 U/L），アミラーゼ値 67 U/L（ベースライン値不明，基準範囲：30–100 U/L）であった．同日（治験開始 349 日目）実施された血液培養は好気性菌陰性，嫌気性菌陰性であった．腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）で後腹膜及び腸間膜の少数のリンパ節の軽度の腫大が認められ，膵炎及び腫瘍の局所再発は認められなかった．同日（治験開始 349 日目），Grade 3 の膵炎及び Grade 3 の腸炎が重篤な有害事象として報告され，いずれも治験薬と関連があると判断された．静注メチルプレドニゾロン 80 mg，経口プレドニゾロン 50 mg，オメプラゾールが投与された． 治験開始 350 日目（20[redacted] 年 7 月 18 日），生検（内視鏡により採取）の結果，Grade 3 の腸炎の診断が確定した．腹痛は改善し，悪心，嘔吐，下痢は回復した．臨床検査の結果，リパーゼ値 94 U/L，アミラーゼ値 38 U/L であった．治験開始 351 日目（20[redacted] 年 7 月 19 日），退院した．治験開始 352 日目（20[redacted] 年 7 月 20 日）まで静注メチルプレドニゾロン 80 mg が投与された．治験開始 371 日目（20[redacted] 年 8 月 8 日），Grade 1 の下腹部痛が報告された．治療は必要なかった． 治験開始 388 日目（20[redacted] 年 8 月 25 日），下腹部痛は回復した． 治験開始 419 日目（20[redacted] 年 9 月 25 日）に実施された臨床検査ではリパーゼ値 155 U/L，アミラーゼ正常値であった．治験開始 412 日目（20[redacted] 年 9 月 18 日）まで経口プレドニゾロン 50 mg が投与された．治験開始 419 日目（20[redacted] 年 9 月 25 日），膵炎及び腸炎は回復したと判断され，治験開始 420 日目（20[redacted] 年 9 月 26 日），悪心，嘔吐，食欲減退，下痢，胃炎及び筋骨格不快感は回復したと判断された． 膵炎及び腸炎のため治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 330 日目（20[redacted] 年 6 月 28 日）であった． 被験者は，治験開始 1260 日目（20[redacted] 年 1 月 14 日）に悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	腸炎：否定できない 膵炎：否定できない

CA209010-23-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
重篤な有害事象名	粘膜の炎症（Grade 3），疼痛（Grade 2）
投与群	10 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted] 歳男性，肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted] 年 12 月 1 日であった． 治験開始 1 日目（20[redacted] 年 12 月 1 日），Grade 1 の疲労が認められ，治験薬と関連があると判断された．治験開始 8 日目（20[redacted] 年 12 月 8 日），疲労は治療なく回復した．治験開始 21 日目（20[redacted] 年 12 月 21 日），疲労，筋肉痛及び関節痛（右膝）（いずれも Grade 1）が認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された． これらの事象に対する治療はなかった．治験開始 28 日目（20[redacted] 年 12 月 28 日）に疲労は回復した． 治験開始 41 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日，3 回目投与日），再び Grade 1 の疲労が認められ，治験薬と関連があると判断された．

	治験開始 84 日目（20[redacted]年 2 月 22 日，4 回目投与の 21 日後），Grade 2 の疼痛（背部痛）が発現し，治験薬と関連があると判断された．アセトアミノフェンが投与された．治験開始 86 日目（20[redacted]年 2 月 24 日），頚部痛及び嚥下障害のため入院した．Grade 2 の疼痛（医師記載名：疼痛）及び Grade 3 の粘膜の炎症（医師記載名：粘膜炎）が治験薬と関連がある重篤な有害事象として報告された．また，Grade 2 の嚥下障害とも診断された．同日（治験開始 86 日目），hydromorphone，モルヒネ，デキサメタゾン 4 mg が投与された．治験薬投与の変更はなかった．治験開始 87 日目（20[redacted]年 2 月 25 日），疼痛は回復した．治験開始 96 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），嚥下障害及び粘膜炎症は回復した． 治験開始 118 日目（20[redacted]年 3 月 27 日，5 回目投与の 22 日後），Grade 2 の胸痛（医師記載名：疼痛-右胸）が発現し，治験薬と関連があると判断された．治験開始 121 日目（20[redacted]年 3 月 30 日），Grade 2 の関節痛（右膝，肘，足首），末梢性ニューロパチー，末梢性浮腫，減呼吸，口腔咽頭痛，頭痛，呼吸困難及び浮動性めまい（いずれも Grade 1）が発現した．治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連があると判断した．同日（治験開始 121 日目），疲労は Grade 2 に悪化した．hydrocodone／アセトアミノフェンが投与された．治験開始 140 日目（20[redacted]年 4 月 18 日），末梢性ニューロパチー，末梢性浮腫，減呼吸，口腔咽頭痛，頭痛，呼吸困難及び浮動性めまいは回復した．同日（治験開始 140 日目），関節痛及び疲労は Grade 1 に軽快した．治験開始 182 日目（20[redacted]年 5 月 30 日），再び Grade 1 の呼吸困難が発現し，治験担当医師は治験薬と関連があると判断した．治験開始 185 日目（20[redacted]年 6 月 2 日），呼吸困難は治療なく回復した． 治験開始 258 日目（20[redacted]年 8 月 14 日，10 回目投与の 18 日後），筋肉痛及び関節痛（いずれも Grade 1）が発現した．治験開始 261 日目（20[redacted]年 8 月 17 日），Grade 1 の頭痛が発現した．治験開始 282 日目（20[redacted]年 9 月 7 日），筋肉痛及び関節痛は治療なく回復した．治験開始 303 日目（20[redacted]年 9 月 28 日），再び筋肉痛及び関節痛（いずれも Grade 2）が発現した．同日，疲労が Grade 2 に悪化した．治験開始 303 日目（20[redacted]年 9 月 28 日）から治験開始 313 日目（20[redacted]年 10 月 8 日）までデキサメタゾン 8 mg が投与された．治験開始 363 日目（20[redacted]年 11 月 27 日），Grade 1 のニューロパチーが認められ，治療はなかった．同日（治験開始 363 日目），頭痛は回復した．治験開始 443 日目（20[redacted]年 2 月 15 日），疲労は回復した．治験担当医師は筋肉痛，関節痛及び頭痛は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 464 日目（20[redacted]年 3 月 8 日，17 回目投与の 21 日後），CT スキャンが実施され，右胸膜転移が認められた．肺の間質性変化の CT 所見と臨床症状をもとに，Grade 2 の肺臓炎と診断され，治験薬と関連がある非重篤な有害事象と判断された．アジスロマイシンが投与された．肺臓炎の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 478 日（20[redacted]年 3 月 22 日）であった．治験開始 503 日目（20[redacted]年 4 月 16 日），肺臓炎は Grade 1 に軽快した．プレドニゾロン 4 mg が治験開始 503 日目（20[redacted]年 4 月 16 日）から治験開始 515 日目（20[redacted]年 4 月 28 日）まで投与され，サルブタモールが投与された．本報告時点でニューロパチー，筋肉痛，関節痛及び肺臓炎は未回復であった． ニューロパチーは治験開始 562 日目（20[redacted]年 6 月 14 日）に，肺臓炎は治験開始 761 日目（20[redacted]年 12 月 30 日）に，それぞれ回復した．筋肉痛及び関節痛は未回復であった．治験開始 1097 日目（20[redacted]年 12 月 1 日）時点の被験者の生存が確認されている．
治験薬との関連性	粘膜の炎症：否定できない 疼痛：否定できない

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

CA209010-32-[redacted]

人種	黒人／アフリカ系アメリカ人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	甲状腺機能低下症（Grade 3）
投与群	2 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，リンパ節（気管傍，気管分岐部），皮膚／軟部組織（骨外性 T7 椎骨病変），肺及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 12 月 14 日であった． 治験開始 126 日目（20[redacted]年 4 月 17 日，5 回目投与の 34 日後），Grade 2 の便秘，Grade 2 の疲労，呼吸困難，咳嗽（透明な痰），喘鳴，足部浮腫及び数週間で 13 ポンドの体重増加が認められた．臨床検査の結果は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）100 mIU/mL 超（基準範囲：0.27–4.2 mIU/mL），クレアチニン 1.6 mg/dL（基準範囲：0.5–1.2 mg/dL），トリヨードサイロニン（T3）20 ng/dL 未満（基準範囲：80–200 ng/dL），遊離サイロキシン（FT4）0.10 ng/dL 未満（基準範囲：0.93–1.7 ng/dL），抗甲状腺自己抗体（抗 TPO）1000 IU/mL 超（基準範囲：0–35 IU/mL），ヘモグロビン 9.1 g/dL（基準範囲：14.0–18.0 g/dL），白血球数（WBC）3.7 × 10^3/uL（基準範囲：4.0–11.0 × 10^3/uL），ヘマトクリット 30.3%（基準範囲：40–52%）であった．同日（治験開始 126 日目），入院時に Grade 3 の甲状腺機能低下症が重篤な有害事象として報告された．同日（治験開始 126 日目）の胸部 X 線で肺水腫は認められず，頭部コンピュータ断層撮影（CT）で左前頭葉に浮腫を伴わない極めて小さな低密度域がわずかに認められ，胸部／腹部／骨盤部 CT では，奇静脈陥凹の大型腫瘤の間隔拡大（隣接する別の結節又は腫瘤による気管支中間幹圧迫の悪化とそれに伴う右下葉の新たな軽度から中等度の無気肺を伴う），新たなわずかな右胸滲出液，新たな左肺門リンパ節症，破壊性 T7 棘突起腫瘤（亜区域レベルで検出される肺塞栓症はない）の拡大が認められたが，大動脈解離は認められなかった．甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシン，20[redacted]年 6 月 28 日）が開始された．甲状腺機能低下症の発現を受けて治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 92 日目（20[redacted]年 3 月 14 日）であった． 治験開始 127 日目（20[redacted]年 4 月 18 日），経胸壁心エコー像（TTE）で，軽度から中等度の対称性左室肥大（LVEF 50–55%），上行大動脈及び大動脈弓の軽度の拡張，大動脈弁尖の軽度の肥厚，軽度の大動脈弁逆流症，軽度の肺動脈収縮期高血圧，少量の心嚢液貯留及び軽度の僧帽弁逆流が認められた． 治験開始 133 日目（20[redacted]年 4 月 24 日），臨床検査の結果は，コルチゾール値 11.4 μg/dL（基準範囲：2–20 μg/dL）であり，治験開始 134 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），クレアチニン 1.3 mg/dL，ヘモグロビン 8.9 g/dL，ヘマトクリット 30.7%，TSH 100 uIU/mL 超，サイロキシン（T4）3.5 μg/dL（基準範囲：4.6–12.0 μg/dL），T3 42 ng/dL，遊離 T4 0.54 ng/dL であった．治験開始 134 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），甲状腺機能低下症は回復したと判断され，退院した． 治験担当医師は甲状腺機能低下症は治験薬と関連があると判断した． 被験者は，治験開始 621 日目（20[redacted]年 8 月 25 日）に悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	甲状腺機能低下症：否定できない

CA209010-32-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

重篤な有害事象名	低血圧（Grade 2）
投与群	0.3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳女性，肝臓，肺，皮膚／軟部組織（肝臓右横）に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 治験開始 8 日前（20[redacted]年 8 月 23 日），胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで，肝臓に多数の不均一な融合性腫瘤の悪化が認められ，左門脈には血栓症を伴っていた． ベースライン時点に，発熱，悪心，食欲不振，間欠的な便秘及び腹痛があった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 31 日であった． 治験開始 4 日目（20[redacted]年 9 月 3 日，初回投与の 3 日後），被験者は脱力，ふるえ，発汗及び頭のふらつきを感じ，寝汗及び発熱が発現した．悪心のほか食欲不振，腹痛，便秘が発現した．被験者は，入院前に自宅で測定した収縮期血圧は 80 代であったと報告した．バイタルサインは体温 97.9°F，血圧 122/64 mmHg，心拍数 92 bpm，呼吸数 20／分，酸素飽和度 99%（ルームエア）であった（ベースライン：117/67 mmHG，心拍数 105 bpm）．同日（治験開始 4 日目）の臨床検査の結果は，ナトリウム（Na）134 mmol/L（基準範囲：136−145 mmol/L），カリウム（K）4.5 mmol/L（基準範囲：3.5−5.1 mmol/L），血中尿素窒素（BUN）20 mg/dL（基準範囲：7−18 mg/dL），トロポニン 0.046 ng/mL 未満（基準範囲：0.000−0.045 ng/mL）であった．同日（治験開始 4 日目），尿培養で混合細菌叢が認められ，血液培養は陰性であり，便グアヤク検査は陽性であった．静脈内（IV）輸液が投与された．入院した治験開始 5 日目（20[redacted]年 9 月 4 日），Grade 2 の低血圧（治験薬と関連があると判断された）及び Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 9.8 g/dL）が重篤な有害事象として報告された．治験開始 5 日目（20[redacted]年 9 月 4 日），胸部 X 線では急性期の変化を示唆する所見が認められず，腎臓，尿管及び膀胱の X 線で転移病変が既に確認されている肝臓の肥大の可能性が認められたが，閉塞性パターンを伴う所見でなかった．同日（治験開始 5 日目）の追加の臨床検査の結果は，ナトリウム 136 mmol/L，カリウム 4.5 mmol/L，血中尿素窒素（BUN）14 mg/dL，クレアチニン（Cr）0.7 mg/dL，ブドウ糖 116 mg/dL であった．治験開始 6 日目（20[redacted]年 9 月 5 日），食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）が実施され，結果は正常であった． 治験開始 7 日目（20[redacted]年 9 月 6 日），結腸内視鏡検査が実施され，肝湾曲部に病変が認められ，この病変の生検が行われた．生検の結果は，中分化型の浸潤性結腸腺がんであり，治験薬とは関連がないと判断された．同日（治験開始 7 日目）の臨床検査の結果は，ヘモグロビン 9.4 g/dL，ヘマトクリット 30%であった．同日（治験開始 7 日目），退院して転院した．治験開始 9 日目（20[redacted]年 9 月 8 日），臨床検査の結果は，ブドウ糖 109 mg/dL，赤血球（RBC）3.39（単位不明），ヘモグロビン 9.2 g/dL，ヘマトクリット 28.1%，赤血球分布幅（RDW）16.0（単位不明）であった．食欲不振，悪心及び疲労の症状は軽快していた．低血圧，貧血及び結腸腺がんについて治験薬投与の変更はなかった．治験開始 13 日目（20[redacted]年 9 月 12 日），胸部 X 線で心肺の急性期の変化を示唆する所見は認められなかった．治験開始 14 日目（20[redacted]年 9 月 13 日），臨床検査の結果は，ヘモグロビン 10.0 g/dL，ヘマトクリット 29.2%であった．治験開始 14 日目（20[redacted]年 9 月 13 日），低血圧及び貧血は後遺症ありで回復したと判断され，退院した． 治験開始 56 日目（20[redacted]年 10 月 25 日），治験薬投与が再開され，継続されている（現在までに 28 回投与）． 20[redacted]年 1 月 5 日，原発性腺がんのため入院し，同日，右半結腸切除が実施され，20[redacted]年 1 月 16 日に退院した． 治験開始 226 日目（20[redacted]年 4 月 12 日），被験者は咳嗽のため救急外来を受診し，陽性検査（綿棒）でインフルエンザ B 陽性と診断され，重篤な有害事象である Grade 2 インフルエンザのため，入院した．治験担当医師

	はインフルエンザは治験薬と関連がないと判断した．症状が改善したため，治験開始 594 日目（20[redacted] 年 4 月 15 日）に退院したが，咳嗽の治療は継続した．インフルエンザは治験開始 612 日目（20[redacted] 年 5 月 3 日）に回復した． 最終投与は治験開始 1268 日目（20[redacted] 年 2 月 18 日）であった．
治験薬との関連性	低血圧：否定できない

CA209010-32-[redacted]

当該被験者の叙述について Addendum 01 での更新はなかった．

CA209010-50-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	心膜炎（Grade 2），心膜炎（Grade 2）
投与	0.3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳男性，肺，リンパ節（気管分岐部）及び皮膚／軟部組織（胸壁，腹壁，腎周囲領域，後腹膜及び横隔膜）に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 治験開始 1 日目（20[redacted] 年 10 月 7 日），初回投与後，Grade 1 の発疹と Grade 2 の過敏症が発現した．メチルプレドニゾロン 50 mg が静脈内投与された．また，ジフェンヒドラミン及びラニチジンも投与された．同日（治験開始 1 日目），発疹及び過敏症は回復した．治験担当医師は過敏症は治験薬と関連があると判断した．以降，ニボルマブ投与前に静注ジフェンヒドラミンが前投与された． 治験開始 81 日目（20[redacted] 年 12 月 26 日，4 回目投与の 17 日後），12 時間にわたる胸部／背部痛，息切れ，肩痛のため来院した．バイタルサインは，心拍数（HR）130 bpm，血圧（BP）130/80 mmHg，酸素飽和度 99%（ルームエア）であった．同日（治験開始 81 日目），胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで新たな中等度の心嚢液貯留が認められ，心エコー像で左室駆出率 55%であり，少量の心嚢液貯留が認められ，血行動態不全は認められず，心臓壁運動は正常であった．心血管検査は正常であり，心拍数及び心調律は正常で心膜摩擦音は聴取されなかったが，胸骨左縁下部（LLSB）で 2/6 度の収縮期駆出性雑音（SEM）が聴取された．心電図（ECG）で洞性頻脈及び非特異的 ST 上昇と心膜炎を示唆するびまん性の PR 低下が認められ，QT は 322 ms，QTc は 433 ms であった．被験者は入院し，Grade 2 の心膜炎が重篤な有害事象として報告された．生理食塩水，疼痛のための静注モルヒネ，心膜炎の再発予防のためのコルヒチンが投与された．治験開始 82 日目（20[redacted] 年 12 月 27 日），心電図で下方誘導の ST 上昇及び側方誘導の T 波異常はいずれも認められず，QT 間隔は 394 ms，QTc は 492 ms であった．同日（治験開始 82 日目），心筋酵素検査は陰性であり，ウイルス試験はアデノウイルス陰性であった． 同日（治験開始 82 日目），心膜炎は回復したと判断された．被験者は退院した（退院日不明）．治験薬投与の変更はなかった． 治験開始 92 日目（20[redacted]年 1 月 6 日，5 回目投与日），症状は依然なかった．同日（治験開始 92 日目），心電図で非特異的な T 波異常が認められたが，治験開始 82 日目（20[redacted] 年 12 月 27 日）に実施された心電図と比較して下方誘導の T 波異常は改善しており，QT 及び QTc はそれぞれ 382 ms 及び 454 ms と改善していた． 治験開始 113 日目（20[redacted] 年 1 月 27 日，6 回目投与日），治験薬投与後に胸痛及び息切れが発現した．治験開始 115 日目（20[redacted] 年 1 月 29 日），救急科に来院し，胸痛及び息切れで入院した．心電図で洞性頻脈が認めら

	れ，心室拍動数は 108 bpm であり，側方誘導に非特異的な T 波異常が認められたが，ST 上昇は認められなかった．同日（治験開始 115 日目），胸部 X 線で心肺の急性過程は認められず，経胸壁心エコー像（TTE）で心嚢液貯留の減少が認められ，心膜タンポナーデは認められなかった． 同日（治験開始 115 日目），2 回目の心電図で前壁誘導に非特異的な T 波異常が認められ，側方誘導の異常は回復していた．以上の所見から，治験開始 115 日目，Grade 2 の心膜炎の再発と診断された．治験薬投与は中止され，最終投与は治験開始 113 日目（20[redacted] 年 1 月 27 日）であった．イブプロフェン，オキシコドン，コルヒチンが投与された． 治験開始 116 日目（20[redacted] 年 1 月 30 日），心電図で洞性頻脈が認められ，心室拍動数は 122 bpm であり，前壁誘導の非特異的な T 波異常は明らかではなくなっていた．同日（治験開始 116 日目），臨床検査の結果，トロポニン I は定量範囲の 0.01 ng/mL 未満であり，CKMB 定量は正常であった．治験開始 117 日目（20[redacted] 年 1 月 31 日），心膜炎は回復したと判断され，安定した状態で退院した．退院時のバイタルサインでは，体温 35.7，心拍数 119 bpm で洞性頻脈が認められ，血圧 135/84 mmHg，酸素飽和度 95%であった． 治験担当医師は心膜炎の事象は治験薬と関連があると判断した． 被験者は，20[redacted] 年 2 月 10 日に悪性疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	心膜炎：否定できない 心膜炎：否定できない

CA209010-38-[redacted]（Addendum 01 で追加）

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	器質化肺炎（Grade 2），深部静脈血栓症（Grade 2）
投与群	0.3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，皮膚／軟部組織，肝臓，胸膜（左肺）及びリンパ節に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として，高血圧，下肢の圧痕浮腫及び深部静脈血栓症があった． 被験者は，2009 年 12 月からアムロジピン及びバルサルタン／ヒドロクロロチアジド配合剤，2010 年 7 月からワルファリンによる治療を受けていた． 初回投与は 20[redacted] 年 11 月 30 日であった． 治験開始 835 日目（20[redacted] 年 3 月 13 日，40 回目投与日の 17 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の器質化肺炎（医師記載名：特発性器質化肺炎）を発現し，治験担当医師は治験薬と関連があると判断した． 治験開始 835 日目，CT スキャンにて肺底に新たな広範囲の末梢浸潤影及び多発性の境界が不明瞭な結節影が認められた．治験開始 839 日目（20[redacted] 年 3 月 17 日），乾性咳嗽，うっ血及び嗄声が発現した．治験開始 847 日目（20[redacted] 年 3 月 25 日），右肺の経気管支生検により，限局性の閉塞性気管支炎を伴う器質化肺炎及び稀な異物肉芽腫の存在が認められたが，悪性腫瘍ではなかった．被験者は器質化肺炎に対する治療を受けなかった．器質化肺炎の発現により，次の治験薬投与は延期された． 治験開始 861 日目（20[redacted] 年 4 月 8 日，40 回目投与日の 43 日後），被験者は重篤な有害事象である深部静脈血栓症（Grade 2）を発現し入院した．治験担当医師は，深部静脈血栓症を治験薬と関連があると判断した．右下肢から膝にかけて非圧痕浮腫（4+，左下肢に浮腫なし），鼠径部痛及び低酸素症（酸素飽和度 84%）が発現した．被験者は，酸素療法，下大静脈（IVC）フィルター留置，ワルファリン及びエノキサパリン投与による治療を受けた． 深部静脈血栓症の発現のため，治験薬投与は延期された．

	治験開始 870 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日），被験者は退院し，prednisone 60 mg/日の投与を開始した．Prednisone は，治験開始 909 日目（20[redacted] 年 5 月 26 日）に 40 mg まで漸減し，さらに治験開始 972 日目（20[redacted] 年 7 月 28 日）に 30 mg まで漸減して，最終的に治験開始 1014 日目（20[redacted] 年 9 月 8 日）には 5 mg まで減量した． 治験開始 1028 日目（20[redacted] 年 9 月 22 日），胸部 CT スキャンにて器質化肺炎を伴う進行した閉塞性細気管支炎を認めた．被験者は治験開始 1035 日目（20[redacted] 年 9 月 29 日）まで prednisone による治療を受けた．20[redacted] 年 12 月（日付不明），器質化肺炎は改善した． データベース固定時点において，器質化肺炎及び深部静脈血栓症の回復日の報告はなく，治験薬投与は再開されていなかった．
治験薬との関連性	器質化肺炎：否定できない 深部静脈血栓症：否定できない

(5) 臨床検査

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 90 日までに実施された血液学的検査値は多くの被験者で安定していたが，ヘモグロビンについてはベースラインから Grade が悪化した被験者が多く認められた．

- ヘモグロビンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 47.5%，2 mg/kg 群で 42.6%及び 10 mg/kg 群で 29.6%であった．Grade 3 のヘモグロビン減少を示した被験者は各用量群で 5 名以下であり，0.3 mg/kg 群で 4 名，2 mg/kg 群で 5 名及び 10 mg/kg 群で 4 名であった．
- 血小板数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 23.7%，2 mg/kg 群で 31.5%及び 10 mg/kg 群で 22.2%であった．0.3 mg/kg 群の 1 名に Grade 3 の血小板数減少が認められた．
- 白血球数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 5.1%，2 mg/kg 群で 22.2%及び 10 mg/kg 群で 13.0%であった．2 及び 10 mg/kg 群の各 1 名に Grade 3 の白血球数減少が認められた．
- 好中球絶対数の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 5.1%，2 mg/kg 群で 3.7%及び 10 mg/kg 群で 7.4%であった．2 mg/kg 群の 1 名及び 10 mg/kg 群の 2 名に Grade 3 の好中球絶対数減少が認められた．
- 血小板数，白血球数及び好中球絶対数について，Grade 4 の減少が認められた被験者はいずれの用量群でも認められなかった．

b) 血液生化学検査

肝機能検査値

肝機能検査値は多くの被験者では安定していた．ベースラインから Grade が悪化した被験者は，総ビリルビンと比較して ALP，AST 及び ALT で多く認められた．

- ALP の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 22.0%，2 mg/kg 群で 27.8%及び 10 mg/kg 群で 38.9%であった．
- AST の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 25.4%，2 mg/kg 群で 25.9%及び 10 mg/kg 群で 33.3%であった．
- ALT の Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 16.9%，2 mg/kg 群で 18.5%及び 10 mg/kg 群で 31.5%であった．
- 総ビリルビンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 10.2%，2 mg/kg 群で 11.1%及び 10 mg/kg 群で 11.1%であった．
- いずれの肝機能パラメータも Grade 3 又は 4 に悪化した被験者は各用量群で 3 名以下であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ，ALP が 1 名，3 名及び 1 名，AST が 3 名，1 名及び 2 名，ALT が 2 名，2 名及び 3 名，ビリルビンが 1 名，1 名及び 2 名であった．

c） 腎機能検査

クレアチニンを指標に評価した腎機能は多くの被験者で安定していた．

- クレアチニンの Grade が悪化した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群で 25%，2 mg/kg 群で 37.0%及び 10 mg/kg 群で 42.6%であった．
- クレアチニンが Grade 3 に悪化した被験者は 2 名であり，いずれも 2 mg/kg 群の被験者であった．なお，いずれの被験者もベースラインのクレアチニンは Grade 2 であった．
- クレアチニンが Grade 4 に悪化した被験者は認められなかった．

3） 免疫原性

免疫原性の結果は 2.7.6.5.4　4）免疫原性に示した．

2.7.6.6.5 薬物動態

薬物動態の結果は 2.7.6.5.5 薬物動態に示した.

2.7.6.6.6 その他

（1） バイオマーカー分析

PD-L1 の発現について，28-8 ウサギ抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体（[redacted] Inc）を用いた[redacted]（[redacted]法）及び[redacted] assay（[redacted]法；[redacted]と[redacted]の共同開発）の 2 つの方法で分析した.

PD-L1 陽性を判定する染色スライドの評価は，本治験とは独立した病理学者が実施した. 最初に，最低 100 個の腫瘍細胞がスライドに存在するのを確認した後，病理学者は染色陽性の細胞膜をもつ腫瘍細胞数を計測した. 臨床反応性のデータとの関連性は，1%及び 5%陽性を閾値として用いた.

最初に[redacted]法を用いて分析した（[redacted]社で実施）. [redacted]法による分析後，各施設で初回の分析を実施していない同定可能な腫瘍サンプルを調査した. しかし，サンプル採集期間にサンプルの貯蔵条件に関する情報が提供されていなかったため，サンプルは 4℃で貯蔵されていなかった.

a） PD-L1 の発現

[redacted]法により分析した被験者 148 名及び[redacted]法により分析した被験者 107 名の PD-L1 発現状況を表 2.7.6.6-13 に示す.

腫瘍細胞表面における PD-L1 発現陽性の頻度は，[redacted]法に比べて[redacted]法による分析で低かった. すべての評価可能な被験者での発現は，ゼロ（陰性）が 50%を超えたため，中央値は 0 であった. [redacted]法による PD-L1 発現の定量分析おいて，PD-L1 発現が 1%以上の被験者は 36/148 名（24.3%），5%以上の被験者は 11/148 名（7.4%）であった. [redacted]法による PD-L1 発現の定量分析では，1%以上の被験者は 43/107 名（40.2%）及び 5%以上の被験者は 29/107 名（27.1%）であった.

表 2.7.6.6-13　PD-L1 の発現状況（CA209010 試験，Addendum 01）

All Randomized Subjects

	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg N = 60	NIVOLUMAB 2 mg/kg N = 54	NIVOLUMAB 10 mg/kg N = 54	Total N = 168
[redacted] PD-L1 Assay				
PD-L1 QUANTIFIABLE N(%)	52 (86.7)	47 (87.0)	49 (90.7)	148 (88.1)
>=1%	9/ 52 (17.3)	9/ 47 (19.1)	18/ 49 (36.7)	36/ 148 (24.3)
< 1%	43/ 52 (82.7)	38/ 47 (80.9)	31/ 49 (63.3)	112/ 148 (75.7)
>=5%	2/ 52 (3.8)	4/ 47 (8.5)	5/ 49 (10.2)	11/ 148 (7.4)
< 5%	50/ 52 (96.2)	43/ 47 (91.5)	44/ 49 (89.8)	137/ 148 (92.6)
NOT AVAILABLE/MISSING N(%)	8 (13.3)	7 (13.0)	5 (9.3)	20 (11.9)
[redacted] Assay				
PD-L1 QUANTIFIABLE N(%)	36 (60.0)	40 (74.1)	31 (57.4)	107 (63.7)
>=1%	11/ 36 (30.6)	17/ 40 (42.5)	15/ 31 (48.4)	43/ 107 (40.2)
< 1%	25/ 36 (69.4)	23/ 40 (57.5)	16/ 31 (51.6)	64/ 107 (59.8)
>=5%	6/ 36 (16.7)	10/ 40 (25.0)	13/ 31 (41.9)	29/ 107 (27.1)
< 5%	30/ 36 (83.3)	30/ 40 (75.0)	18/ 31 (58.1)	78/ 107 (72.9)
NOT AVAILABLE/MISSING N(%)	24 (40.0)	14 (25.9)	23 (42.6)	61 (36.3)

MedDRA Version: 17.1

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table 11.1.1-1］

b） PD-L1 の発現と OS との関連性

[redacted] 法及び [redacted] 法による PD-L1 発現 5%をカットオフ値とした Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-1 及び図 2.7.6.6-2 に示す.

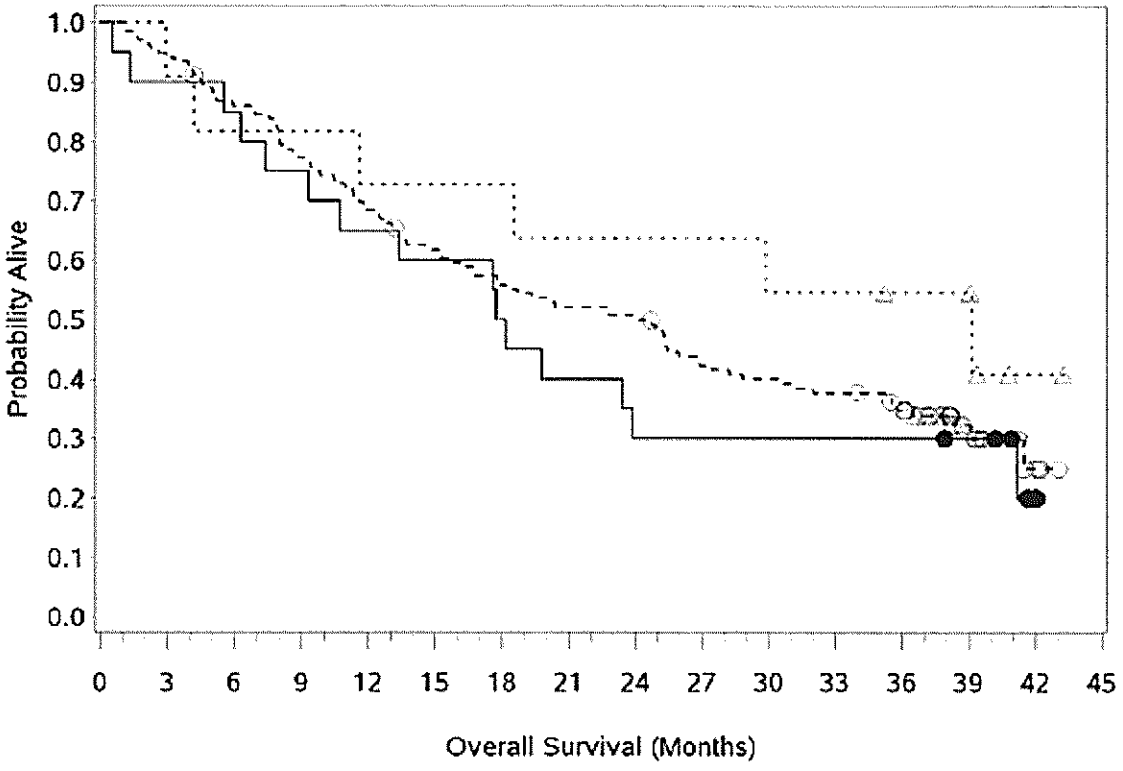
[redacted] 法及び [redacted] 法による PD-L1 の分析結果について, 発現 1%及び 5%をカットオフ値として Kaplan-Meier 法により OS（中央値）と 95%CI を推定した.

[redacted] 法による PD-L1 発現 1%をカットオフ値とした場合，OS 中央値は，1%以上で 22.8 カ月（95%CI：12.3, 39.1），1%未満で 24.9 カ月（95%CI：16.7, 28.8）及びデータ利用不可／未測定で 18.0 カ月（95%CI：7.4, 41.2）であった. [redacted] 法による PD-L1 発現 1%をカットオフ値とした場合，OS（中央値）は，1%以上で 25.5 カ月（95%CI：15.9, 35.5），1%未満で 23.4 カ月（95%CI：11.8, 35.3）及びデータ利用不可／未測定で 20.4 カ月（95%CI：16.8, 28.2）であった.

[redacted] 法による PD-L1 発現 5%をカットオフ値とした場合，OS（中央値）は，5%以上で 39.1 カ月（95%CI：4.2, NA），5%未満で 24.0 カ月（95%CI：16.7, 27.2）及びデータ利用不可／未測定で 18.0 カ月（95%CI：7.4, 41.2）であった. [redacted] 法による PD-L1 発現 1%をカットオフ値とした場合，OS（中央値は），5%以上で 31.2 カ月（95%CI：13.4, NA），5%未満で 18.2 カ月（95%CI：12.7, 27.2）及びデータ利用不可／未測定で 20.4 カ月（95%CI：16.8, 28.2）であった.

図 2.7.6.6-1 [redacted]法による PD-L1 発現 5%をカットオフ値とした Kaplan Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）

All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

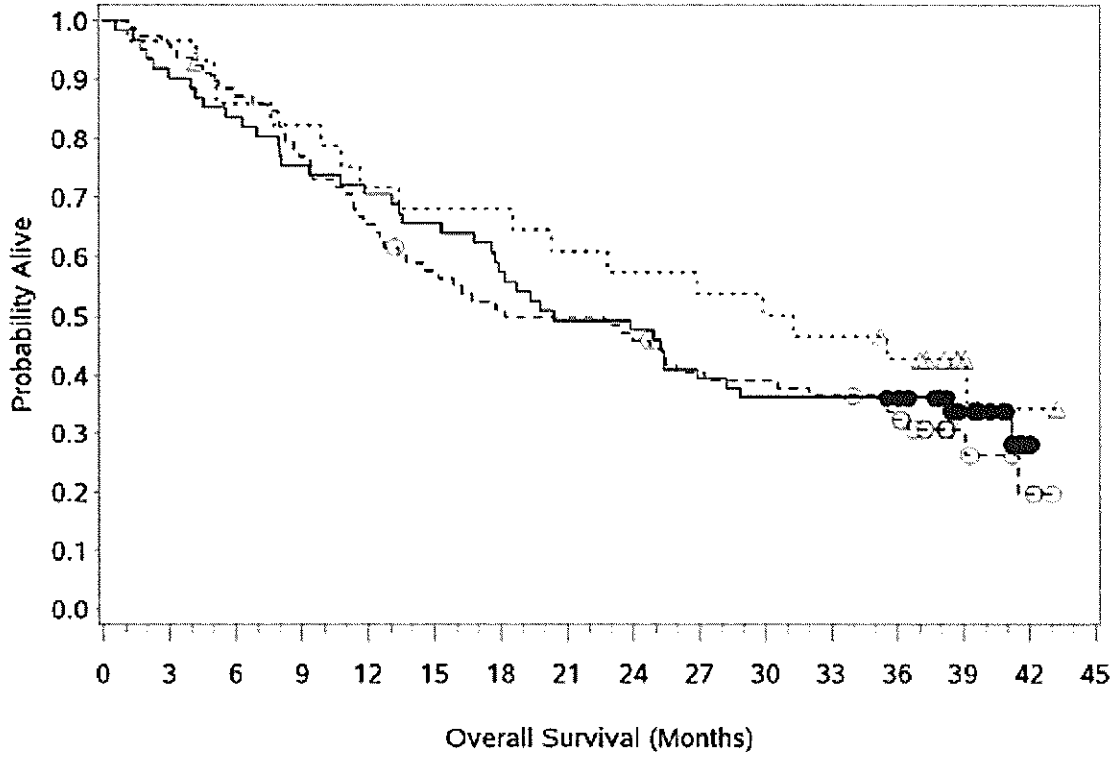
Subjects >= 5 %	11	10	9	9	8	8	8	7	7	7	6	6	5	5	1	0
Subjects < 5 %	137	130	117	105	93	83	75	70	67	56	53	50	44	14	4	0
Not available/missing	20	18	17	15	13	12	10	8	6	6	6	6	6	5	1	0

△ Subjects >= 5 % (events : 6/11), median and 95% CI: 39.13 (4.21, N.A.)
○ Subjects < 5 % (events : 92/137), median and 95% CI: 23.98 (16.72, 27.20)
● Not available/missing (events : 15/20), median and 95% CI: 17.95 (7.43, 41.17)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 11.1.2-1］

図 2.7.6.6-2 [redacted]法による PD-L1 発現 5%をカットオフ値とした Kaplan Meier 曲線（CA209010 試験，Addendum 01）

All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Subjects >= 5 %	29	28	24	23	20	19	19	17	16	15	14	13	11	6	1	0
Subjects < 5 %	78	75	68	60	51	44	39	38	35	30	29	27	23	7	3	0
Not available/missing	61	55	51	46	43	40	35	30	29	24	22	22	21	11	2	0

△ Subjects >= 5 % (events : 17/29), median and 95% CI: 31.24 (13.37, N.A.)

○ Subjects < 5 % (events : 55/78), median and 95% CI: 18.20 (12.71, 27.20)

● Not available/missing (events : 41/61), median and 95% CI: 20.40 (16.79, 28.22)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Figure 11.1.2-2］

c） PD-L1 発現の有無と留意すべき有害事象との関連性

PD-L1 発現（[redacted] 法又は [redacted] 法）が 1%以上の被験者では，各用量群の 44～67%に留意すべき有害事象が発現し，そのうち各用量群で 1～2 名が Grade 3 又は 4 の有害事象であった．PD-L1 発現が 1%未満では 40～81%の被験者に留意すべき有害事象が発現し，そのうち各用量群で 5 名以下が Grade 3 又は 4 の有害事象であった．

PD-L1 発現（[redacted] 法又は [redacted] 法）が 5%以上の被験者では，各用量群の 50～100%に留意すべき有害事象が発現し，そのうち各用量群で 1 名以下が Grade 3 又は 4 の有害事象であった．PD-L1 発現が 5%未満では 43～72%の被験者に留意すべき有害事象が発現し，そのうち各用量群で 7 名以下が Grade 3 又は 4 の有害事象であった．

PD-L1 発現（[redacted] 法又は [redacted] 法）データ利用不可／未測定の被験者では，各用量群の 29～80%に留意すべき有害事象が発現し，そのうち各用量群で 2 名以下が Grade 3 又は 4 の有害事象であった．

2.7.6.6.7 結論

治験薬の投与状況

・投与回数（中央値）は用量群間で類似していた．

有効性

・PFS（中央値）は，各用量間で類似しており，0.3 mg/kg 群で 2.7 カ月，2 mg/kg 群で 4.0 カ月及び 10 mg/kg 群で 4.2 カ月であった．推定ハザード比で比較した各用量群間の PFS には統計学的な有意差が認められなかった．

・OS は 3 用量群ともに中央値に達し，0.3 mg/kg 群で 18.5 カ月，2 mg/kg 群で 25.5 カ月及び 10 mg/kg 群で 24.8 カ月であった．推定ハザード比で比較した各用量群間の OS には統計学的な有意差が認められなかった．

・用量群，治験開始前における進行がんに対する全身療法のレジメン数，免疫療法の有無，腫瘍部位数又は MSKCC スコア（0 vs 1）で比較した OS には有意差が認められなかった．OS の有意な延長は，無作為化したすべての被験者を MSKCC スコア 0 vs 2/3 又は 1 vs 2/3 で比較したときに認められた．

安全性

・本 addendum のためのデータベース固定日現在で，本治験の累積データから成る安全性プロファイルは，本治験に関し報告済の安全性プロファイルと一致しており，いずれの用量群でも忍容できるものであった．

・10 mg/kg 群で発現頻度が高かった過敏症／注入反応を除き，有害事象発現の用量反応性は認められなかった．

・死亡した被験者の割合は，いずれの用量群でも同様であった．治験薬の毒性による死亡はなく，また，治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象も認められなかった．

PD-L1 発現

・本治験コホートにおいて，PD-L1 発現陽性被験者の割合は，[redacted] 法を用いた分析よりも [redacted] 法を用いた分析結果の方が低かった．ただし，分析前の変動（特にサンプルの保存状態）が PD-L1 発現の検出を劣化させた可能性も考えられる．

・PD-L1 発現が陽性（5%以上）の被験者は，OS 延長に関連することが示唆される．しかし CA209010 試験は，統計学的に PD-L1 陽性群及び陰性群と OS 延長との関連性を検定する検出力が十分ではなかった．

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）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞がん患者において nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスを比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験 （治験実施計画書番号：CA209025）
治験実施医療機関	24 カ国（チェコ共和国，フランス，ベルギー，ギリシャ，アイルランド，イタリア，スペイン，ノルウェー，デンマーク，スウェーデン，フィンランド，アルゼンチン，ルーマニア，オーストリア，オーストラリア，ポーランド，ドイツ，ブラジル，ロシア連邦，カナダ，イスラエル，日本，英国及び米国）／計 146 施設
公表文献	Motzer RJ, Escudier B, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373:1803-13
治験期間	治験開始日：2012 年 10 月 9 日 治験終了日：2015 年 6 月 18 日（本報告書作成のためのデータベースロック日）
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： ・血管新生阻害剤による治療歴を有する進行性又は転移性腎細胞がん患者において，nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスを投与したときの臨床的有用性を OS により比較検討すること 副次的目的： ・nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスの奏効率（ORR）を比較すること ・nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスの無増悪生存期間（PFS）を比較すること ・nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスの奏効期間を評価すること ・PD-L1 が OS の予測バイオマーカーかどうかを評価すること ・nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスの全般的安全性及び忍容性を評価すること ・FKSI-15 の FKSI-DRS サブスケールに基づく各投与群の疾患関連症状進行率を評価すること 探索的目的： ・nivolumab（BMS-936558）の薬物動態（PK）特性を明らかにし，曝露量－反応関係を調べること ・nivolumab（BMS-936558）の免疫原性を明らかにすること ・腫瘍組織の PD-L1 以外の免疫応答の制御に関与するその他のタンパク質（PD-1 及び PD-L2 など）の発現を解析して nivolumab（BMS-936558）の投与を受けた被験者における有効性の潜在的な予測バイオマーカーを特定すること ・特定の遺伝子（PD-1，PD-L1，PD-L2 及び CTLA-4 など）における自然発生性の一塩基多型（SNPs）が臨床的評価項目，有害事象の発現又はその両方に及ぼす影響を評価すること ・EQ-5D Index スコアに基づいて各投与群において報告された全般的な健康状態の転帰の変化を評価すること ・治験薬投与期間中及び 1 回目並びに 2 回目の追跡調査来院日の各投与群における健康資源利用（Health Resource Utilization：HRU）を評価すること
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，実薬対照，比較試験

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法	本試験は，少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤を含むレジメンによる治療歴（ただし，2 種類を超えない）を有し，かつ進行性又は転移性腎細胞がんに対する治療として合計 3 種類以下の全身治療レジメンによる治療歴を有する進行性又は転移性淡明細胞型腎細胞がん患者において，nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスを比較する無作為化非盲検第Ⅲ相試験である．被験者は，治験組入れ前 6 カ月以内に，直近の治療レジメンを施行中又は施行後に進行が認められた患者とした．約 822 名の被験者を，地域（米国及びカナダ vs 西欧諸国 vs その他の国々），Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスクグループ（favorable-risk vs intermediate-risk vs poor-risk）及び過去に受けた進行性又は転移性腎細胞がんに対する血管新生阻害剤を含むレジメン数（1 種類 vs 2 種類）を割付因子として，nivolumab（BMS-936558）の投与（2 週間ごとに 3 mg/kg を静脈内投与）を受ける投与群 A とエベロリムスの投与（1 日 1 回 10 mg を経口投与）を受ける投与群 B に 1：1 の比率で無作為に割付けた．nivolumab（BMS-936558）の用量の増減は許容しなかった．エベロリムスについては，承認されている添付文書に従った用量変更あるいは（進行性腎細胞がん治療の適応でエベロリムスが未承認の国においては）標準診療方針に従った用量変更を許容した．CT 又は MRI による抗腫瘍効果の評価（RECIST ガイドライン 1.1 版）は無作為化の 8 週間後から 1 年目までは 8 週間ごと，その後は 12 週間ごとに進行又は投与中止のいずれか遅い時点まで行った．臨床的有用性が確認され，かつ治験薬に対する忍容性があると治験責任医師が評価した両投与群の被験者については，治験責任医師が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて一度目の進行と評価した後であっても，治験薬の投与継続を許容した．更なる進行が確認された場合は治験実施計画書の規定に基づいて当該被験者の治験薬投与を中止しなければならない．本試験の主要評価項目は OS とした．OS の最終解析は約 569 件のイベント（死亡）発生後に実施することとしていた．OS の中間解析は少なくとも 398 件のイベント（最終解析に必要なイベント数の 70%）発生後に実施した．奏効率（ORR）及び無増悪生存期間（PFS）（それぞれ RECIST ガイドライン 1.1 版に従い，治験責任医師によって評価される）は階層的な仮説検定を行う主要な副次的評価項目であり，ORR の検定の後に，適宜 PFS の検定を実施した．その他の副次的評価項目には，奏効期間，PD-L1 の発現と OS の関連性，有害事象，重篤な有害事象及び特定の臨床検査値異常の発現率並びに疾患関連症状進行率が含まれる．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：822 名（無作為化する被験者数） 解析時：821 名 安全性解析対象集団：803 名 有効性解析対象集団：821 名
対象	RCC
選択基準	1）同意説明文書への署名 a）同意する意思及び能力がある患者 2）標的集団 a）性別不問，年齢：18 歳以上 b）組織学的に淡明細胞型腎細胞がんであることが確認されている患者 c）進行性又は転移性の腎細胞がん患者 d）測定可能病変（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく）を有する患者 e）進行性又は転移性腎細胞がんに対する治療として，少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤（スニチニブ，ソラフェニブ，パゾパニブ，アキシチニブ，tivozanib 及びベバシズマブを含むが，これらに限定しない）を含むレジメンによる治療歴（ただし，2 種類を超えない）を有する患者．ただし，サイトカイン療法（IL-2 及び IFN-α など），ワクチン療法又は細胞障害性抗がん剤による治療歴の有無は問わない． f）進行性又は転移性腎細胞がんに対する治療として，合計 3 種類以下の全身治療レジメンによる治療歴を有し，かつ治験組入れ前 6 カ月以内に，直近の治療レジメンを施行中又は施行後に進行が認められた患者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 2）

項目	内容
	g）Karnofsky Performance Score（KPS）が 70%以上である患者 h）腫瘍組織（ホルマリン固定し，パラフィン包理した保存組織又は最近採取した組織）のブロック又は未染色スライドが無作為割付けまでに中央検査機関によって受領されている患者（注：穿刺吸引（FNA）及び骨転移病変の検体の提出は許容されない） 3）年齢及び生殖状態 a）妊娠可能な女性（WOCBP）は，治験実施計画書の規定に基づき，避妊法を用いなくてはならない．治験薬が催奇形性を有する場合，催奇形性を評価する上で十分なデータが得られていない（非臨床試験が実施されていない）場合又はその両方の場合，効果の高い避妊法（避妊失敗率が年間 1%未満の避妊法）を用いる必要がある．個々の被験者における避妊法は，治験責任医師との相談の上で決定する必要がある．WOCBP は，治験薬の半減期が 24 時間を超える場合には，避妊に関する指示事項を遵守しなくてはならず，避妊法は 30 日間に治験薬の半減期の 5 倍を加えた期間にわたって継続する必要がある．これは nivolumab（BMS-936558）投与群に無作為割付けされた女性の場合，投与中止後 23 週間に相当する．エベロリムス投与群に無作為割付けされた女性は欧州製品概要又は添付文書（投与中止後 8 週間）に従い，避妊に関する指示事項を遵守しなくてはならない． b）WOCBP は治験薬の投与開始前 24 時間以内の血清又は尿妊娠検査で陰性でなければならない（最小感度 25 IU/L 又は相当単位の HCG）． c）女性被験者の場合，授乳中ではないこと d）パートナーが WOCBP であり，性的活動を続ける男性は，避妊失敗率が年間 1%未満の避妊法を用いなければならない．パートナーが WOCBP であり，性的活動を続ける男性は，治験薬の半減期が 24 時間を超える場合には，避妊に関する指示事項を遵守しなくてはならず，避妊法は 90 日間に治験薬の半減期の 5 倍を加えた期間にわたって継続する必要がある．これは nivolumab（BMS-936558）投与群に無作為割付けされた男性の場合，投与中止後 31 週間に相当する．エベロリムス投与群に無作為割付けされた男性は投与中止後 14 週間，避妊に関する指示事項を遵守しなくてはならない． 4）身体検査及び臨床検査所見 a）血清クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍以下又は CrCl が 40 mL/min 以上（測定又は Cockcroft-Gault 式を用いて算出）である患者： 女性の CrCl＝$\frac{(140-\text{年齢}) \times \text{体重（kg）} \times 0.85}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}}$ 男性の CrCl＝$\frac{(140-\text{年齢}) \times \text{体重（kg）} \times 1.00}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}}$
除外基準	1）標的疾患の例外 a）中枢神経系転移の病歴を有する又は中枢神経系転移を現在有する患者．なお，MRI 又は CT によるベースライン時の脳の画像撮影は治験薬の初回投与前 30 日以内に実施した． 2）病歴及び併発症 a）mTOR 阻害剤（エベロリムス，テムシロリムス，sirolimus 及び ridaforolimus を含むが，これらに限定しない）による治療歴を有する患者 b）活動性自己免疫疾患の診断又は疑いがある患者．ただし，尋常性白斑症，I 型糖尿病，自己免疫疾患に起因する甲状腺機能低下症の残存（ホルモン補充療法のみを必要とするもの），全身療法を必要としない乾癬又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患を有する患者の組入れは許可する． c）治験薬の初回投与前 14 日以内に全身性コルチコステロイド（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする疾患を有する患者．ただし，吸入ステロイドの投与及び副腎皮質ステロイド補充療法（10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量）は活動性の自己免疫疾患がない場合には許可する． d）コントロール不良の副腎機能不全を有する患者 e）活動性の慢性肝疾患を有する患者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 3）

項目	内容
除外基準	f）皮膚の基底又は扁平上皮細胞がん，表在性膀胱がん若しくは前立腺，子宮頸部又は乳房の上皮内がんなど，治癒していると考えられる局所の治癒可能ながんを除き，過去 3 年以内に活動性の悪性腫瘍が認められている患者 g）過去にヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性であった又は後天性免疫不全症候群（AIDS）が確認されている患者 h）B 型肝炎又は C 型肝炎ウイルス検査のいずれかが陽性で急性又は慢性感染が示唆される患者 i）治験への参加又は治験薬の投与によってリスクが増大する若しくは安全性の結果の解釈を妨げると治験責任医師が判断する既知の疾患（下痢又は急性憩室炎を伴う疾患など）を有する患者 j）抗 PD-1 抗体，抗 PD-L1 抗体，抗 PD-L2 抗体，抗 CD137 抗体若しくは抗 CTLA-4 抗体による治療歴を有する患者，又は T 細胞共刺激経路若しくはシグナル調節機構を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者 k）治験薬の初回投与前 28 日以内に大手術（例えば腎摘出術）を受けている患者．治験薬の初回投与前 14 日以内に小手術を受けている患者 l）治験薬の初回投与前 14 日以内（ただし，ベバシズマブについては 28 日以内）に抗がん療法又は治験薬の初回投与前 14 日以内に局所放射線療法による緩和療法を受けている患者 m）治験薬投与前に過去の抗がん療法に起因する毒性（脱毛症を除く）がグレード 1（NCI CTCAE 4.0 版）又はベースライン時の状態に回復していない患者 n）中程度の CYP3A4 阻害作用，PgP 阻害作用若しくは強力な CYP3A4 阻害作用又は強力な CYP3A4 誘導作用を有することが分かっている薬剤又は物質を併用している患者．コルチコステロイドは強力な CYP3A4 誘導剤であると考えられるが，試験組入れ時の生理的補充量のコルチコステロイドの使用は許容する． o）エベロリムスの吸収に影響を及ぼす可能性がある吸収不良症候群，胃腸障害又は胃腸手術を受けた患者 3）理学的検査及び臨床検査所見 a）ベースライン時に必要な臨床検査値はすべて無作為化前 14 日以内に入手する． i. 白血球数が 2000/μL 未満 ii. 好中球数が 1500/μL 未満 iii. 血小板数が 100×10^3/μL 未満 iv. ヘモグロビンが 9.0 g/dL 未満 v. AST が施設基準値上限の 3.0 倍超 vi. ALT が施設基準値上限の 3.0 倍超 vii. ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍超（ただし，総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満であるジルベール症候群の患者を除く） viii. 空腹時血清グルコースが施設基準値上限の 1.5 倍超 ix. 空腹時血清コレステロールが 300 mg/dL 超又は 7.75 mmol/L 超 x. 空腹時トリグリセリドが施設基準値上限の 2.5 倍超 4）アレルギー及び医薬品副作用 a）他のモノクローナル抗体に対する重度の過敏症反応の既往を有する患者 5）性別及び生殖状態 a）妊娠中又は授乳中の WOCBP b）試験組入れ時又は治験薬の初回投与前の妊娠検査が陽性であった女性 6）その他の除外基準 a）受刑者又は強制的に監禁されている患者 b）精神疾患又は身体疾患（感染症など）のいずれかの治療のために強制的に拘留されている患者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 4）

項目	内容
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ONO-4538 疾患進行，許容できない毒性又は治験実施計画書に規定するその他の理由に該当するまで nivolumab（BMS-936558）は 2 週間ごとに 3 mg/kg を 60 分かけて静脈内投与する． ロット番号：2A73820, 2E71978, 2H62312, 2H62519, 2M50921, 3A77394, 3C83433, 3G75048, 3J74248, 4C88648, 4M56807, 4M56971.
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	エベロリムス エベロリムスは 28 日（±2 日）のサイクルに 1 日 1 回，10mg を経口投与する．あるサイクル中のエベロリムスの投与中断期間が 7 日間以内である場合には，当該サイクルを延長し，残りのエベロリムス投与を完了することができる．承認されている添付文書に従ったエベロリムスの用量の増減は許容する． ロット番号：2D70593, 2J70148, S0013A, S0016, S0017, S0021B, 2D70603, 2J70151, S0013A, S0017, S0019, S0021, S0021X, S0022AX, S0032, S0037, S0037A
治療期間	治療期は，被験者が治験薬投与を中止した時点で終了する．治験薬投与は毒性による投与中止又は疾患進行による投与中止まで継続した．
治療及び併用療法	治験中は以下の薬剤の使用を禁止した： ・免疫抑制剤（治験薬との因果関係が否定できない有害事象の治療を除く） ・10 mg/日を超えるプレドニゾン相当量の全身性コルチコステロイド（治験実施計画書で許可されているもの又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象の治療を除く） ・あらゆる併用抗腫瘍療法（すなわち，がん治療のための化学療法，ホルモン療法，免疫療法，大量放射線療法又は標準薬若しくは治験薬） ・治験薬の投与期間中は可能な限り生ワクチンの使用を避けた． ・強力な又は中等度の CYP3A4 阻害剤 すべての被験者は（投与群にかかわらず）中程度の CYP3A4 阻害剤，PgP 阻害剤又はその両方及び強力な CYP3A4 誘導剤の使用を避けた．これにはグレープフルーツ，グレープフルーツジュース並びにチトクローム P450 及び PgP 活性を阻害することが分かっているその他の食品，更に CYP3A4 阻害作用を有するセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）が含まれる．治験薬の投与期間中にエベロリムスの投与を受けている被験者が中程度の CYP3A4 阻害剤，PgP 阻害剤又はその両方若しくは強力な CYP3A4 誘導剤を必要とする場合，用量変更を行った． 本試験では，すべての被験者に対して疾患関連症状に対する支持療法の提供を可能とした． 緩和放射線療法（限定領域）及び緩和的外科切除術の施行は，以下の基準を満たしている場合に許可した： 1)　緩和放射線療法の施行が検討されている病変は，標的病変としない． 2)　緩和療法の施行時に進行したとみなされかつ進行後の投与継続の基準を満たす被験者である． 3)　当該被験者について BMS 社のメディカルモニターとの協議が行われている． 上記以外で，病変の外科的切除は許可しなかった． ・被験者には（全身吸収が極めて少ない）局所，眼，関節内，鼻腔内及び吸入コルチコステロイドの使用を許可した．また，生理的補充量の全身性コルチコステロイドの使用は，10 mg/日を超えるプレドニゾン又はその相当量であっても許可する．更に，予防（造影剤アレルギーなど）又は自己免疫疾患以外の疾患（接触アレルゲンに起因する遅延型過敏症反応など）の治療のための短期的なコルチコステロイドの使用も許可した． ・ホルモン補充療法は無作為化前に開始している場合は継続することができる．骨転移に対するビスホスホネート系薬剤及び RANK-L 阻害剤は無作為化前に開始している場合は使用を許容した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 3）

項目	内容
評価基準	**有効性：** 主要評価項目：全生存期間（OS）は，無作為化した日から死亡日までの期間と定義した．死亡していない被験者は，生存が確認された最終時点で打切りとした． 副次的評価項目： 1) 奏効率（ORR）：CR 又は PR の最良効果が得られた被験者数を，無作為割付けされた被験者数で除した値と定義した．最良総合効果（Best Overall Response：BOR）は，無作為割付け日から，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく進行を認めた日又は後治療の施行日のいずれか早い方の日までに記録された，治験責任医師の判断による最良効果と定義した． 2) 無増悪期間（PFS）：無作為化から治験責任医師が腫瘍の進行（RECIST ガイドライン 1.1 版又は臨床的評価に基づく）を最初に認めた日又はあらゆる原因による死亡日までの期間のいずれか早い時点と定義した． 3) 奏効期間（DOR）：最初の奏効（CR 又は PR）から治験責任医師が RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく腫瘍の進行を最初に認めた日又はあらゆる原因による死亡日（いずれか早い方の日）までの期間と定義した． 4) ベースラインでの PD-L1 の発現状況に基づく OS，ORR 及び PFS **安全性：** 安全性は，各投与群について，死亡，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与の遅延に至った有害事象，留意すべき有害事象及び特定の臨床検査値異常（最も高いグレード）の発現率を用いて解析した．毒性は NCI CTCAE 4.0 版を用いてグレード分類した 投与期間中並びに治験薬の最終投与後 100 日目までの期間（すなわち，追跡調査来院日（visit X1 及び X2）までの期間）中の有害事象の評価は随時実施した． 臨床検査はベースライン時，各サイクルの 1 日目（サイクル 1 以外の全サイクルにおいて，投与前 72 時間以内）及び追跡調査の初回来院時（visit X1）に行った．治験薬に関連する毒性が継続している場合，2 回目の追跡調査来院日（visit X2）の来院時の検査も再度行った．
統計的手法	**有効性：** 有効性の解析対象集団は無作為化されたすべての被験者とした． 主要評価項目 －OS： OS は，中間解析時及び最終解析において，地域，MSKCC リスクグループ及び過去に進行性又は転移性腎細胞がんに対する治療として受けた血管新生阻害剤を含むレジメン数を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，2 群を比較した．OS の中間解析は，398 件の OS イベント発生後に実施した．この OS の比較では，有効性に対する早期中止を許容し，中止基準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき EAST v5.4 を用いて算出した．正確に 398 件の OS イベントが発生した時点で解析を行った場合，p 値が 0.0148 以下であれば，データモニタリング委員会（DMC）によって治験を有効中止することがあることを事前に規定した．569 件の OS イベントが発生した後に実施される OS の最終解析の名目上の有意水準は 0.0455 とした．各投与群の生存曲線，中央値及び 12 カ月，18 カ月並びに 24 カ月後の生存率は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した．OS の中央値の両側 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．また，同様に 12 カ月，18 カ月及び 24 カ月後の生存率の両側 95%信頼区間は Greenwood 法を用いて算出した．投与群間の HR とその両側 100（1-α）%（中間解析時で調整）信頼区間は，投与群を単一の共変量とし，上記の割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	－ORR： ORR の比較には，OS の解析と同じ割付因子を層別因子とした Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を用いる．オッズ比とその 95%信頼区間を計算した．また，各投与群の ORR とその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて計算した． －PFS： PFS は，OS の解析と同じ因子を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，2 群を比較する．主要な解析の頑健性を評価するために，異なる PFS の定義を用いた感度解析を行う．各投与群の PFS 曲線，中央値及び 6 カ月後の PFS 率は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した．PFS の中央値の両側 95%信頼区間は，Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した．同様に 6 カ月後の PFS 率の両側 95%信頼区間を，Greenwood 法を用いて算出した．投与群間の HR とその両側 95%信頼区間は，投与群を単一の共変量とし，上記の割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した． －奏効期間： 各投与群の奏効（CR＋PR）期間とその中央値は，奏効が認められた被験者を対象に Kaplan-Meier 法を用いて推定した．奏効期間の中央値の両側 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法を用いて算出した －PD-L1 の発現と OS の関連性を評価： PD-L1 の発現の有無で分けた各投与群及び PD-L1 免疫組織データが欠落又は未確定の被験者における各投与群の OS 曲線及び中央値とその 95%信頼区間を Kaplan-Meier 法を用いて推定した． **安全性：** 各投与群の安全性パラメータの要約を示した．死亡，有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与の遅延に至った有害事象，留意すべき有害事象及び特定の臨床検査の毒性発現率（被験者ごとの最悪の CTCAE グレード）を表にまとめた． **免疫原性：** Nivolumab（BMS-936558）が投与された被験者のうち投与前後で抗薬物抗体測定結果が得られた被験者を評価対象とした．ADA がベースライン若しくは ONO-4538 投与後の期間中に陽性となった被験者について，それぞれ被験者数及びその割合を要約した．中和抗体の発現が認められた被験者数は，入手可能なデータに基づいて示した．免疫原性と安全性との潜在的な関連性を調べるため，特に注目すべき有害事象の発現頻度及び種類を総合的な免疫原性の状態別に評価した． バイオマーカー（PD-L1）： ベースラインの PD-L1 発現（1%，5%又は 10%以上を陽性とする）と有効性又は安全性評価項目との関連性について検討した． アウトカム研究： FKSI-DRS 質問票の回答率（投与中又は追跡調査中の被験者数に占める実際に質問票を受け取った被験者数の割合）を計算し，各評価時点で集計した．
被験者数の設定根拠	被験者数は，nivolumab（BMS-936558）とエベロリムスに無作為割付けされた投与群間で，OS について比較するために算出した． 全体の第一種の過誤確率が 0.05（両側）及び検出力が 90%のもとで，0.76 のハザード比（HR）を検出するために，最終解析時に必要なイベント数（死亡数）は約 569 件である．398 件（最終解析に必要なイベント数の 70%）のイベント数（死亡数）が発生後に中間解析を実施した．OS の中央値がエベロリムス投与群では 14.8 カ月，nivolumab（BMS-936558）投与群では 19.5 カ月と仮定したときに，0.76 の HR は OS の中央値が 32%延長することに相当する．中間解析及び最終解析の OS の中止基準は，O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて死亡数に基づいて算出された．

2.7.6.7.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

治療期を終了した被験者の理由の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した．合計 821 名（ニボルマブ群 410 名，エベロリムス群 411 名）が無作為化され，803 名（ニボルマブ群 406 名，エベロリムス群 397 名）に治験薬が投与された．なお，18 名［ニボルマブ群 4 名（1.0%），エベロリムス群 14 名（3.4%）］は無作為化されたが治験薬が投与されなかった．最も多い理由は「試験の組入れ基準に合致しなくなった」及び「同意の撤回」のためであった．

データベースロック時点で，治験薬を投与された 803 名のうち 95 名（11.8%）が投与継続中であり，エベロリムス群と比較してニボルマブ群で割合が高かった［ニボルマブ群 67 名（16.5%），エベロリムス群 28 名（7.1%）］．708 名（88.2%）は治療期を終了した［ニボルマブ群 339 名（83.5%），エベロリムス群 369 名（92.9%）］．治療期を終了した理由として最も多かったのは，両群とも「病勢進行」であった［ニボルマブ群 285 名（70.2%），エベロリムス群 273 名（68.8%）］．

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）

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

Percentages based on subjects entering period.
Source: Table S.2.4 (enrolled), Table S.2.5 (randomized), Table S.2.6 (treated)

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

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子の一様性を表 2.7.6.7-3 に示した．ニボルマブ群とエベロリムス群の背景因子は概ね均質であった．

全体の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：18～88 歳）で，大部分の被験者の性別は男性（75.4%）で，人種は白人（87.7%）であった．最初に診断されてから無作為化までの期間の中央値は，ニボルマブ群 2.60 年（範囲：0.1～32.7 年），エベロリムス群 2.59 年（範囲：0.2～31.0 年）であった．

ベースライン時の全被験者の MSKCC リスク分類は，favorable-risk が 35.7％，intermediate-risk が 49.2%，poor-risk が 15.1%，Heng リスク分類は favorable-risk が 15.2%，intermediate-risk が 58.8%，poor-risk が 21.8%，不明が 4.1%であった．

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

前治療歴について，進行性又は転移性がんに対する 1 剤の血管新生阻害剤投与を受けていた被験者の割合は 72.0%であり，2 剤投与されていた被験者の割合は 28.0%であった．

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

表 2.7.6.7-3　背景因子の一様性（ONO-4538-03/CA209025 試験）

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

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

表 2.7.6.7-3　背景因子の一様性（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 1）

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

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

表 2.7.6.7-3　背景因子の一様性（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 2）

	Nivolumab N = 410	Everolimus N = 411	Total N = 821
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE LESION (B) (%)	409 (99.8)	409 (99.5)	818 (99.6)
SITE OF LESION (C) (D) (%)			
ADRENAL GLAND	59 (14.4)	51 (12.4)	110 (13.4)
ASCITES	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
BONE	76 (18.5)	70 (17.0)	146 (17.8)
EFFUSION	20 (4.9)	18 (4.4)	38 (4.6)
INTESTINE	7 (1.7)	6 (1.5)	13 (1.6)
KIDNEY	81 (19.8)	89 (21.7)	170 (20.7)
LIVER	100 (24.4)	87 (21.2)	187 (22.8)
LUNG	278 (67.8)	273 (66.4)	551 (67.1)
LYMPH NODE	197 (48.0)	205 (49.9)	402 (49.0)
MEDIASTINUM	22 (5.4)	27 (6.6)	49 (6.0)
OTHER	150 (36.6)	147 (35.8)	297 (36.2)
PERITONEUM	29 (7.1)	40 (9.7)	69 (8.4)
SKIN/SOFT TISSUE	43 (10.5)	60 (14.6)	103 (12.5)
VISCERAL, OTHER	49 (12.0)	58 (14.1)	107 (13.0)
NUMBER OF SITES WITH AT LEAST ONE LESION (D) (%)			
1	68 (16.6)	71 (17.3)	139 (16.9)
2	126 (30.7)	119 (29.0)	245 (29.8)
3	116 (28.3)	105 (25.5)	221 (26.9)
4	65 (15.9)	77 (18.7)	142 (17.3)
>=5	34 (8.3)	37 (9.0)	71 (8.6)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TARGET LESION (%)	409 (99.8)	409 (99.5)	818 (99.6)
SITE OF TARGET LESION (C) (%)			
ADRENAL GLAND	51 (12.4)	46 (11.2)	97 (11.8)
INTESTINE	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
KIDNEY	67 (16.3)	77 (18.7)	144 (17.5)
LIVER	83 (20.2)	71 (17.3)	154 (18.8)
LUNG	214 (52.2)	204 (49.6)	418 (50.9)
LYMPH NODE	147 (35.9)	149 (36.3)	296 (36.1)
MEDIASTINUM	13 (3.2)	20 (4.9)	33 (4.0)
OTHER	108 (26.3)	106 (25.8)	214 (26.1)
PERITONEUM	23 (5.6)	31 (7.5)	54 (6.6)
SKIN/SOFT TISSUE	35 (8.5)	47 (11.4)	82 (10.0)
VISCERAL, OTHER	44 (10.7)	49 (11.9)	93 (11.3)
SUM OF REFERENCE DIAMETERS OF TARGET LESIONS (MM)			
MEDIAN (MIN - MAX)	76.0 (10 - 426)	73.0 (10 - 504)	75.0 (10 - 504)

(A) Subjects CA209025-43-[redacted] and CA209025-49-[redacted] had KPS >=70% at screening; Subject CA209025-139-[redacted] had KPS < 70% at screening, which was considered a relevant protocol deviation (see Table 4.3-1).
(B) Subjects may have lesions at more than one site.
(C) Includes both target and non-target lesions.
If corrected calcium is missing due to albumin missing, calcium value is used for the corrected calcium.

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

3)　治験薬の投与状況

累積投与量及び相対用量強度を表 2.7.6.7-4 に示した.

- 相対用量強度が 90%以上の被験者は，本薬群では 82.0%，エベロリムス群では 68.5%であった.
- 本薬群において投与回数及び投与期間の中央値はそれぞれ 12.0 回（範囲：1～65）及び 5.54 カ月［95%CI：5.06，6.93］であった．エベロリムス群において投与期間の中央値は 3.71 カ月［95%CI：3.29，4.14］であり，一日の投与量の中央値は 9.94 mg/day（範囲：2.1～10.0）であった.
- 6 カ月及び 12 カ月以上投与が継続している被験者の割合は，エベロリムス群と比較して本薬群で高く，解析の時点でもエベロリムス群（7%，28/397 名）と比較して本薬群（16.5%，67/406 名）で高かった.
- エベロリムス群では 102 名（25.7%）で投与量が減量された．本薬群では，投与量の減量は許容されなかった.
- 本薬群では 207 名（51.0%），エベロリムス群では 262 名（66.0%）で休薬された（エベロリムス群は投与の中断及び投与漏れを含む）.

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）

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

出典［総括報告書.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 6-1］

4)　後治療の状況

本薬群（410 名）では 227 名（55%），エベロリムス群（411 名）では 259 名（63%）が，がんに対する全身療法の後治療を受けた．最も多かった後治療は，本薬群ではエベロリムス（105 名，26%），次いでアキシチニブ（99 名，24%），パゾパニブ（37 名，9%），エベロリムス群ではアキシチニブ（150 名，37%），次いでパゾパニブ（64 名，16%），ソラフェニブ（38 名，9%）であった．エベロリムス群では 6 名が抗 PD-1 療法を受けた．

2.7.6.7.3　有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.7-5 に示した．有効性に関連した腫瘍の評価は，RECIST v1.1 に基づいた実施施設の医師判定によって評価された．

表 2.7.6.7-5　有効性の結果の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）

All Randomized Subjects

Efficacy Parameter	Nivolumab (N = 410)	Everolimus (N = 411)
PRIMARY ENDPOINT		
Overall Survival		
Events, n (%)	183/410 (44.6)	215/411 (52.3)
Stratified log-rank test p-value [a,b]	0.0018	
HR (98.52% CI) [c]	0.73 (0.57, 0.93)	
Median (95% CI), months [d]	25.00 (21.75, NR)	19.55 (17.64, 23.06)
Rate at 6 months (95% CI), % [d]	89.2 (85.7, 91.8)	81.2 (77.0, 84.7)
Rate at 12 months (95% CI), % [d]	76.0 (71.5, 79.9)	66.7 (61.8, 71.0)
SECONDARY ENDPOINTS		
Objective Response Rate per Investigator (CR+PR) [e]		
n (%)	103 (25.1)	22 (5.4)
95% CI [f]	(21.0, 29.6)	(3.4, 8.0)
Odds ratio estimate (95% CI) [g,h]	5.98 (3.68, 9.72)	
p-value [i]	< 0.0001	
Duration of Response		
Ongoing responders, n/N (%)	49/103 (47.6)	10/22 (45.5)
Median (95% CI), months [d]	11.99 (7.85, 23.03)	11.99 (6.44, NR)
Min, Max [j]	0.0, 27.6+	0.0+, 22.2+
Progression-free Survival		
Events, n (%)	318 (77.6)	322 (78.3)
Stratified log-rank test p-value [a]	0.1135	
HR (95% CI) [c]	0.88 (0.75, 1.03)	
Median (95% CI), months [d]	4.60 (3.71, 5.39)	4.44 (3.71, 5.52)
Overall Survival by PD-L1 Expression Level (1% tumor cell membrane expression)		
Subjects with quantifiable PD-L1 expression, n (%)	370/410 (90.2)	386/411 (93.9)
Subjects with ≥ 1% PD-L1 expression, n (%)	94/370 (25.4)	87/386 (22.5)
Unstratified HR (95% CI)	0.79 (0.53, 1.17)	
Median (95% CI), months	21.82 (16.46, 28.06)	18.79 (11.86, 19.91)
Subjects with < 1% PD-L1 expression, n (%)	276/370 (74.6)	299/386 (77.5)
Unstratified HR (95% CI)	0.77 (0.60, 0.97)	
Median (95% CI), months	27.37 (21.39, NR)	21.22 (17.71, 26.22)
Subjects with indeterminate or not evaluable PD-L1 expression, n (%)	40/410 (9.8)	25/411 (6.1)
Unstratified HR (95% CI)	0.56 (0.27, 1.13)	
Median (95% CI), months	25.00 (15.38, NR)	15.84 (6.93, NR)

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

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

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

[d] Based on Kaplan-Meier Estimates.

[e] The ORR with a confirmatory scan after at least 4 weeks (ie, confirmed ORR) was 88/410 (21.5%) in the nivolumab group and 16/411 (3.9%) in the everolimus group (stratified CMH test p-value: < 0.0001).

[f] CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

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

[h] Ratio of nivolumab over everolimus.

[i] Two-sided p-value from CMH Test for the comparison of the odds ratio of nivolumab over everolimus.

[j] Symbol + indicates a censored value.

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

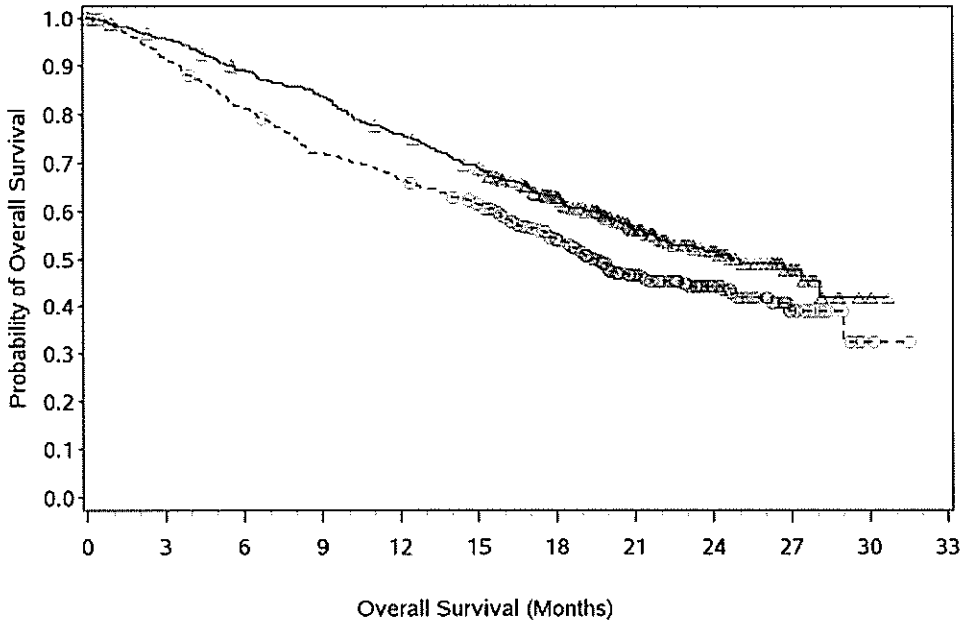
1） 主要評価項目

（1） OS（全生存期間）

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-1 に示した.

- データベースロック時の OS について，エベロリムス対する本薬の HR は 0.73［98.52% CI : 0.57，0.93］であり，層別 log-rank 検定による p 値は 0.0018 であった．本薬のエベロリムスに対する OS の優越性が示された.
- OS の中央値は，本薬群で 25.00 カ月［95%CI : 21.75，－］，エベロリムス群で 19.55 カ月［95%CI : 17.64，23.06］であった.
- 6 カ月時点の生存率（本薬群 89.2%，エベロリムス群 81.2%）及び 12 カ月時点の生存率（本薬群 76.0%，エベロリムス群 66.7%）は，いずれもエベロリムス群と比較して本薬群で高かった.
- 本薬群で 55.4%（227 名），エベロリムス群で 47.7%（196 名）の被験者が治療を打切った．データベースロック時にはエベロリムス群と比較して本薬群で治療を継続している被験者の割合が高かった（本薬群 16.3%，エベロリムス群 6.8%）．フォローアップ期間中の被験者（本薬群 36.6%，エベロリムス群 36.7%）及び治験を終了した被験者（本薬群 2.4%，エベロリムス群 4.1%）の割合は類似していた.
- 感度解析の結果（層別なしの検定，層別因子を用いた検定及び全ての治験薬を投与された被験者を対象とした検定）も，主解析の結果と同様であった.

図 2.7.6.7-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験，all randomized subjects）



Number of Subjects at Risk

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

—— Nivolumab (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)
- - - Everolimus (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)
Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93); p-value: 0.0018

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

2）　副次的評価項目

（1）　ORR（奏効率）

RECIST v1.1 を用いた実施施設の医師判定による BOR（最良総合効果）を表 2.7.6.7-6 に示した．

・ORR は本薬群の 25.1%［95%CI：21.0，29.6］に対し，エベロリムス群は 5.4%［95%CI：3.4，8.0］であり，本薬のエベロリムスに対する ORR の優越性が示された（層別 CMH 検定，$p<0.0001$）．

・CR は，本薬群では 4 名（1.0%）に，エベロリムス群では 2 名（0.5%）に認められた．

・PR は，本薬群では 99 名（24.1%）に，エベロリムス群では 20 名（4.9%）に認められた．

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）

All Randomized Subjects

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

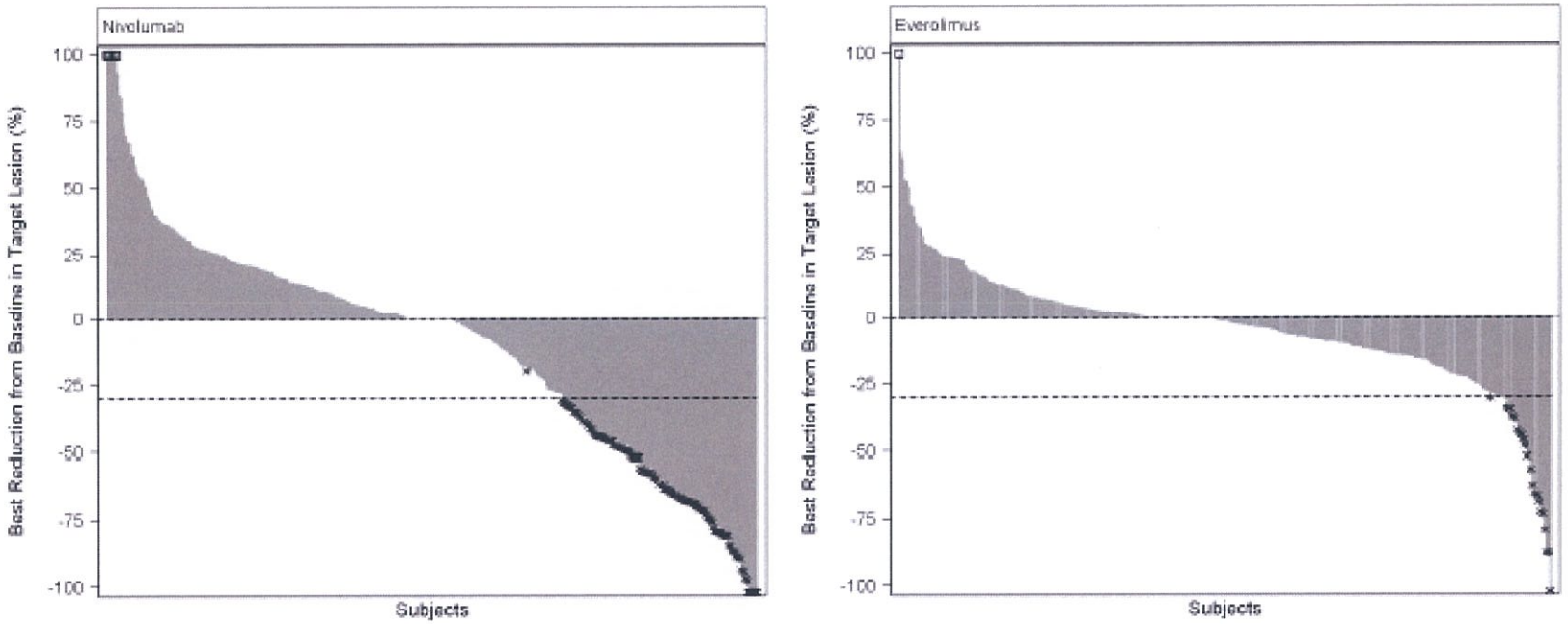
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
(2) Estimate of (Nivolumab - Everolimus) is based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting, adjusting for the MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the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

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

腫瘍径の変化率（実施施設の医師判定）の waterfall plot を図 2.7.6.7-2 に示した．エベロリムス群と比較して本薬群では標的病変が 30%以上縮小した被験者が多かった．

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）

All Response-evaluable Subjects



Subjects with target lesion at baseline and at least one on-treatment tumor assessment.

Best reduction is maximum reduction in sum of diameters of target lesions (negative value means true reduction, positive value means increase only observed over time).

Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a RECIST v1.1 response.

Nivolumab Subject CA209025-27-[redacted] had 18% and 34% total tumor volume reduction at Week 7 and 15, and was classified as PR per investigator (Appendix 5.4 and Appendix 5.8). The total tumor volume reduction of 34% was not counted as the best tumor reduction due to 1 target lesion measurement being reported as 'unable to determine' at that visit.

Asterisk symbol represents responders.

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

(2) 奏効に至るまでの期間及び奏効期間

奏効に至るまでの期間及び奏効期間を表 2.7.6.7-7 に示した.

・奏効に至るまでの期間（中央値）は本薬群で 3.52 カ月, エベロリムス群で 3.70 カ月であった.

・奏効期間（中央値）は両群ともに 11.99 カ月であった.

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）

All Randomized Subjects

	Nivolumab N = 103	Everolimus N = 22
TIME TO OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
NUMBER OF RESPONDERS	103	22
MEAN	4.34	4.65
MEDIAN	3.52	3.70
MIN, MAX	1.4, 24.8	1.8, 11.2
STANDARD DEVIATION	4.070	3.115
DURATION OF OBJECTIVE RESPONSE (MONTHS)		
MIN, MAX	0.0, 27.6 (A)	0.0 (A), 22.2 (A)
MEDIAN (95% CI) (B)	11.99 (7.85, 23.03)	11.99 (6.44, N.A.)
N EVENT/N RESP (%)	54/103 (52.4)	12/22 (54.5)

RECIST v1.1 response criteria.
(A) Censored observation.
(B) Median computed using Kaplan-Meier method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.3.2-1］

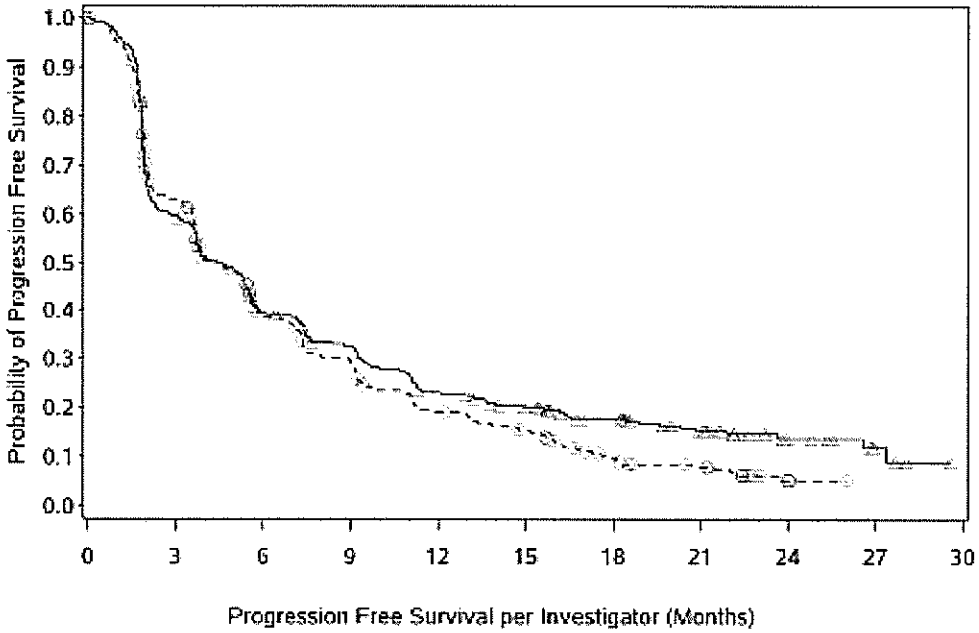
（3） PFS（無増悪生存期間）

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-3 に示した.

本薬群とエベロリムス群の PFS に統計的に有意な差は認められなかった（HR：0.88［95% CI：0.75，1.03］，層別 log-rank 検定，p＝0.1135）．Kaplan-Meier PFS 曲線において，6 カ月を超えてからエベロリムス群と比較して本薬群で数値的に高かった.

- PFS の中央値は，本薬群で 4.60 カ月，エベロリムス群で 4.44 カ月であった.
- 本薬群及びエベロリムス群の無増悪生存率は，6 カ月時点では両群ともに 39%，12 カ月時点ではそれぞれ 23%及び 19%であった.
- 感度解析の結果（層別なしの検定，層別因子を用いた検定，全ての治験薬を投与された被験者を対象とした検定）も，主解析の結果と同様であった.

図 2.7.6.7-3 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-03/CA209025 試験，all randomized subjects）



Number of Subjects at Risk

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

—— Nivolumab (events: 318/410), median and 95% CI: 4.60 (3.71, 5.39)
- - - - Everolimus (events: 322/411), median and 95% CI: 4.44 (3.71, 5.52)
Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 95% CI: 0.88 (0.75, 1.03); p-value: 0.1135

Symbols represent censored observations.
Hazard ratios are estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a single covariate, stratified by MSKCC risk group (poor vs. intermediate vs. favorable), the number of prior anti-angiogenic therapies in the advanced/metastatic setting (1 vs. 2) and the region (W. Europe, US/Canada vs. Rest of the World) as entered into the IVRS.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 7.4-1］

（4） PD-L1 の発現による OS

ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS について，PD-L1 の各カットオフ値（1%，5%又は 10%）による臨床的に意義のある違いは認められなかった．

・PD-L1 発現が 1%以上の被験者の OS（中央値）は，本薬群で 21.82 カ月［95%CI：16.46，28.06］，エベロリムス群で 18.79 カ月［95%CI：11.86，19.91］であった．ハザード比は 0.79［95%CI：0.53，1.17］であった．

・PD-L1 発現が 1%未満の被験者の OS（中央値）は，本薬群で 27.37 カ月［95%CI：21.39，ー］，エベロリムス群で 21.22 カ月［95%CI：17.71，26.22］であった．ハザード比は 0.77［95%CI：0.60，0.97］であった．

・OS（中央値）は，PD-L1 発現が 1%以上の被験者と比較して 1%未満の被験者で長かった．

・PD-L1 発現が 1%以上の被験者と 1%未満の被験者の OS（中央値）のハザード比は，本薬群で 1.27［95%CI：0.91，1.78］，エベロリムス群で 1.24［95%CI：0.90，1.70］であった．

・PD-L1 発現のカットオフ値を 5%及び 10%とした結果について，PD-L1 発現が 5%又は 10%以上の被験者が少なく，解釈が限定的なものになると考えた．

（5） PD-L1 の発現による ORR

ベースラインの PD-L1 発現状況別の ORR について，PD-L1 の各カットオフ値（1%，5%又は 10%）による臨床的に意義のある違いは認められなかった．また，エベロリムス群では 5%又は 10%以上の PD-L1 の発現が認められた若しくは発現が不明又は評価不能であった被験者において，奏効例は認められなかった．

・すべての PD-L1 発現率の被験者群で，エベロリムス群と比較して本薬群で高い ORR が認められた．

・本薬群において，PD-L1 発現が 1%未満の被験者（22.8%）と比較して 1%以上の被験者（30.9%）で ORR が高かった．

（6） PD-L1 の発現による PFS

ベースラインの PD-L1 発現状況別の PFS について，PD-L1 の各カットオフ値（1%，5%又は 10%）による臨床的に意義のある違いは認められなかった．

・PD-L1 発現が 1%以上の被験者の PFS（中央値）は，本薬群で 5.36 カ月［95%CI：2.04，7.46］，エベロリムス群で 4.17 カ月［95%CI：3.09，5.52］であった．ハザード比は 0.80［95%CI：0.57，1.12］であった．

・PD-L1 発現が 1%未満の PFS（中央値）は，本薬群で 3.94 カ月［95%CI：3.68，5.36］，エベロリムス群で 4.67 カ月［95%CI：3.71，5.72］であった．ハザード比は 0.89［95%CI：0.74，1.07］であった．

・PD-L1 発現のカットオフ値を 5%及び 10%とした結果について，PD-L1 発現が 5%又は 10%以上の被験者が少なく，解釈が限定的なものになると考えた．

2.7.6.7.4 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象の集計において，症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA ver.18.0 を用いて読替えた．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．

(1) 有害事象の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.7-8 に示した．血管新生阻害剤の前治療歴のある進行性又は転移性の RCC 患者を対象にした本薬の単剤療法は，エベロリムス群と比較して，副作用（全ての Grade 及び Grade 3-4）及び治験薬の投与中止に至った副作用（全ての Grade 及び Grade 3-4）の発現率が低かった．各投与群で認められた有害事象は，それぞれの薬剤でこれまでに報告されている事象，頻度及び重症度と大きな差異はなかった．また，本薬群において新たな安全性の懸念は確認されなかった．

表 2.7.6.7-8　安全性の結果の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）

All Treated Subjects

ALL DEATHS:

Number (%) Subjects

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

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

Number (%) Subjects

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 8.1-1］

(2) 有害事象の分析

a) 有害事象及び副作用の項目別発現頻度

投与期間中又は最終投与後 30 日までに発現した有害事象の発現率は，本薬群で 97.8%（397/406 名）及びエベロリムス群で 97.2%（386/397 名）であった（表 2.7.6.7-8 及び表 2.7.6.8-5）.

・本薬群で発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は，疲労が 48.0%（195 名），咳嗽が 31.8%（129 名），悪心が 28.3%（115 名），下痢が 23.6%（96 名），呼吸困難が 23.2%（94 名），食欲減退が 22.9%（93 名），便秘が 22.7%（92 名）及び背部痛が 21.4%（87 名）であった.

・エベロリムス群で発現頻度が高かった（20%以上）有害事象は，疲労が 44.8%（178 名），咳嗽が 35.5%（141 名），貧血が 35.0%（139 名），口内炎が 31.7%（126 名），下痢が 31.2%（124 名），食欲減退が 30.5%（121 名），悪心が 28.7%（114 名），呼吸困難が 26.7%（106 名），末梢性浮腫が 25.7%（102 名），発疹が 23.2%（92 名），粘膜の炎症が 20.7%（82 名）及び発熱が 20.2%（80 名）であった.

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

・エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上低かった有害事象は，食欲減退（22.9%，30.5%），下痢（23.6%，31.2%），貧血（19.2%，35.0%），発疹（15.8%，23.2%），末梢性浮腫（14.3%，25.7%），無力症（8.9%，16.4%），高血糖（8.4%，15.6%），高トリグリセリド血症（5.2%，18.9%），口内炎（4.9%，31.7%），肺臓炎（4.7%，15.4%），粘膜の炎症（3.7%，20.7%），味覚異常（3.4%，13.4%），鼻出血（2.5%，14.1%），血中コレステロール増加（1.7%，7.8%）高コレステロール血症（0.5%，9.3%）であった.

Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は，本薬群で 53.2%（216/406 名），エベロリムス群で 56.4%（224/397 名）であった.

・両群ともに発現頻度が高かった（20%以上）Grade 3-4 の有害事象は，認められなかった.

・Grade 3-4 の有害事象でエベロリムス群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（本薬群：3.0%，エベロリムス群：0.3%，以下同順），高カルシウム血症（3.0%，0.5%），悪性新生物進行（3.0%，1.0%）であった.

・Grade 3-4 の有害事象でエベロリムス群と比較して本薬群で 2%以上発現率が低かった事象は，貧血（本薬群：5.9%，エベロリムス群：13.1%，以下同順），高血糖（3.4%，6.3%），高トリグリセリド血症（0.7%，6.0%），口内炎（0.0%，4.5%），粘膜の炎症（0.0%，3.5%）であった．

治験薬と関連のある有害事象（副作用）の発現頻度は，本薬群で 78.6%（319/406 名）及びエベロリムス群で 87.9%（349/397 名）であり（表 2.7.6.8-5），エベロリムス群と比較して本薬群で低かった．

・本薬群で発現頻度が高かった副作用（20%以上）は，疲労が 33.0%（134 名）であった．
・エベロリムス群で発現頻度が高かった副作用（20%以上）は，疲労が 33.8%（134 名），口内炎が 29.5%（117 名），貧血が 23.7%（94 名），下痢が 21.2%（84 名）及び食欲減退が 20.7%（82 名）であった．
・エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった副作用は甲状腺機能低下症（本薬群：5.9%，エベロリムス群：0.5%）であった．
・エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 5%以上低かった副作用は，末梢性浮腫（本薬群：4.2%，エベロリムス群：14.1%，以下同順），粘膜の炎症（2.7%，18.9%），下痢（12.3%，21.2%），口内炎（2.0%，29.5%），咳嗽（8.9%，19.4%），呼吸困難（7.4%，12.8%），肺臓炎（3.9%，14.6%），鼻出血（0.7%，10.3%），発疹（10.1%，19.9%），血中コレステロール増加（0.2%，6.0%），食欲減退（11.8%，20.7%），高血糖（2.2%，11.6%），高トリグリセリド血症（1.2%，16.1%），高コレステロール血症（0.5%，7.3%），味覚異常（2.7%，12.8%）及び貧血（7.9%，23.7%）であった．

Grade 3-4 の副作用の発現頻度は，本薬群で 18.7%（76/406 名），エベロリムス群で 36.5%（145/397 名）であり，本薬群で低かった．

・本薬群では Grade 5 の副作用は認められず，3 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は疲労が 2.5%（10 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び貧血が各 1.7%（7 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肺臓炎が各 1.5%（6 名），下痢及び高血糖が各 1.2%（5 名），呼吸困難，リンパ球数減少，大腸炎，高血圧及び急性腎不全が各 0.7%（3 名）であった．
・エベロリムス群で認められた Grade 5 の副作用は腸管虚血及び肺炎が 0.3%（1 名），3 名以上に認められた Grade 3-4 の副作用は，貧血が 7.8%（31 名），高トリグリセリド血症が 5.0%（20 名），口内炎が 4.3%（17 名），高血糖が 3.8%（15 名），粘膜の炎症が 3.0%（12 名），疲労及び肺臓炎が各 2.8%（11 名），無力症が 1.8%（7 名），下痢及び

肺炎が各 1.3%（5 名），食欲減退及び高血圧が各 1.0%（4 名），悪心，発疹及び血中トリグリセリド増加が各 0.8%（3 名）であった．

・エベロリムス群と比較して本薬群で 2%以上発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，認められなかった．

・エベロリムス群と比較して本薬群で 2%以上発現率が低かった Grade 3-4 の副作用は，貧血（本薬群 1.7%，エベロリムス群 7.8%，以下同順），高トリグリセリド血症（0%，5.0%），口内炎（0%，4.3%），高血糖（1.2%，3.8%），粘膜の炎症（0%，3.0%）であった．

b） 留意すべき有害事象の発現頻度

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.7-9 に示した．

本薬群で発現頻度が高かった（15%以上）留意すべき有害事象のカテゴリーは，皮膚毒性，胃腸毒性，腎毒性及び肝毒性であった．本薬群で発現頻度が高かった（10%以上）留意すべき副作用のカテゴリーは，皮膚毒性，胃腸毒性及び肝毒性であり，発現頻度が高かった（1%以上）Grade 3-4 の留意すべき副作用のカテゴリーは肝毒性，胃腸毒性，肺毒性，内分泌障害，腎毒性及び皮膚毒性であった．

表 2.7.6.7-9　留意すべき有害事象の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS	
対象者数	406		397	
内分泌障害				
有害事象発現者数	50	(12.3)	19	(4.8)
Grade 3-4の有害事象発現者数	5	(1.2)	3	(0.8)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	4	(1.0)	2	(0.5)
有害事象による投与中止者数	1	(0.2)	0	(0.0)
副作用発現者数	39	(9.6)	11	(2.8)
Grade 3-4の副作用発現者数	4	(1.0)	1	(0.3)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	3	(0.7)	1	(0.3)
副作用による投与中止者数	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸毒性				
有害事象発現者数	99	(24.4)	124	(31.2)
Grade 3-4の有害事象発現者数	8	(2.0)	6	(1.5)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	9	(2.2)	2	(0.5)
有害事象による投与中止者数	4	(1.0)	2	(0.5)
副作用発現者数	51	(12.6)	84	(21.2)
Grade 3-4の副作用発現者数	8	(2.0)	5	(1.3)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	7	(1.7)	1	(0.3)
副作用による投与中止者数	4	(1.0)	2	(0.5)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.

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

表 2.7.6.7-9　留意すべき有害事象の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS	
肝毒性				
有害事象発現者数	65	(16.0)	45	(11.3)
Grade 3-4の有害事象発現者数	19	(4.7)	4	(1.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	3	(0.7)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	6	(1.5)	0	(0.0)
副作用発現者数	46	(11.3)	28	(7.1)
Grade 3-4の副作用発現者数	11	(2.7)	2	(0.5)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(0.2)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	5	(1.2)	0	(0.0)
肺毒性				
有害事象発現者数	23	(5.7)	74	(18.6)
Grade 3-4の有害事象発現者数	6	(1.5)	15	(3.8)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	8	(2.0)	16	(4.0)
有害事象による投与中止者数	7	(1.7)	13	(3.3)
副作用発現者数	18	(4.4)	70	(17.6)
Grade 3-4の副作用発現者数	6	(1.5)	13	(3.3)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	7	(1.7)	15	(3.8)
副作用による投与中止者数	6	(1.5)	12	(3.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.

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

表 2.7.6.7-9　留意すべき有害事象の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS	
腎毒性				
有害事象発現者数	71	(17.5)	56	(14.1)
Grade 3-4の有害事象発現者数	12	(3.0)	6	(1.5)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	1	(0.3)
重篤な有害事象発現者数	16	(3.9)	8	(2.0)
有害事象による投与中止者数	4	(1.0)	3	(0.8)
副作用発現者数	28	(6.9)	35	(8.8)
Grade 3-4の副作用発現者数	4	(1.0)	2	(0.5)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	4	(1.0)	4	(1.0)
副作用による投与中止者数	4	(1.0)	1	(0.3)
皮膚毒性				
有害事象発現者数	151	(37.2)	177	(44.6)
Grade 3-4の有害事象発現者数	6	(1.5)	5	(1.3)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	2	(0.5)	1	(0.3)
有害事象による投与中止者数	2	(0.5)	4	(1.0)
副作用発現者数	101	(24.9)	153	(38.5)
Grade 3-4の副作用発現者数	4	(1.0)	5	(1.3)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(0.2)	1	(0.3)
副作用による投与中止者数	2	(0.5)	4	(1.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.

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

表 2.7.6.7-9　留意すべき有害事象の要約（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS	
過敏症／注入反応				
有害事象発現者数	25	(6.2)	4	(1.0)
Grade 3-4の有害事象発現者数	1	(0.2)	0	(0.0)
Grade5の有害事象発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象発現者数	1	(0.2)	1	(0.3)
有害事象による投与中止者数	2	(0.5)	0	(0.0)
副作用発現者数	21	(5.2)	1	(0.3)
Grade 3-4の副作用発現者数	1	(0.2)	0	(0.0)
Grade5の副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用発現者数	1	(0.2)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	2	(0.5)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

出典[総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S 6.10, Table S 6.12, Table S 6.14, Table S 6.16, Table S 6.77, Table S 6.79, Table S 6.113 及び Table S 6.145]

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を表 2.7.6.7-10 に示した. 内分泌障害の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 12.3%（50/406 名），エベロリムス群で 4.8%（19/397 名）であった. 内分泌障害の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 9.6%（39/406 名），エベロリムス群で 2.8%（11/397 名）であった.

本薬群についての詳細を以下に示す.

・内分泌障害の留意すべき副作用のうち 1.0%（4 名）が Grade 3-4 であり，3 名が重篤な有害事象と判断された. このうち 2 名が副腎機能不全，1 名が糖尿病性ケトアシドーシスであった.

・投与中止に至った内分泌障害の留意すべき副作用は，副腎機能不全及び下垂体炎が各 1 名であった.

・本薬群の内分泌障害の留意すべき副作用発現までの期間（中央値）は，16.00 週であった.

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
内分泌障害	50 (12.3)	5 (1.2)	0 (0.0)	39 (9.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	19 (4.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺障害	42 (10.3)	1 (0.2)		34 (8.4)	1 (0.2)		11 (2.8)			7 (1.8)		
甲状腺機能低下症	28 (6.9)	1 (0.2)		24 (5.9)	1 (0.2)		6 (1.5)			2 (0.5)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (2.7)			7 (1.7)			1 (0.3)			1 (0.3)		
甲状腺機能亢進症	9 (2.2)			7 (1.7)			1 (0.3)			1 (0.3)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)		
甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
遊離サイロキシン増加	1 (0.2)											
サイロキシン増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
副腎障害	7 (1.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
副腎機能不全	7 (1.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
糖尿病	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		7 (1.8)	2 (0.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
糖尿病	1 (0.2)						7 (1.8)	2 (0.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
1型糖尿病	1 (0.2)											
下垂体障害	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
下垂体炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S 6.14 及び Table S 6.16］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

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を表 2.7.6.7-11 に示した．胃腸毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 24.4%（99/406 名），エベロリムス群で 31.2%（124/397 名）であり，本薬群で発現頻度は低かった．胃腸毒性の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 12.6%（51 名），エベロリムス群で 21.2%（84 名）であり，本薬群で発現頻度は低かった．

本薬群についての詳細を以下に示す．

・副作用と判断された事象は下痢 12.3%（50 名）及び大腸炎 1.7%（7 名）であり，大部分が Grade 1-2 であった．7 件の副作用が SAE と判断され，4 名が有害事象のために投与を中止した．

・本薬群の胃腸毒性の留意すべき副作用発現までの期間（中央値）は，8.29 週であった．Grade 3 の副作用発現までの期間（中央値）は，20.71 週であった．

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
胃腸毒性	99 (24.4)	8 (2.0)	0 (0.0)	51 (12.6)	8 (2.0)	0 (0.0)	124 (31.2)	6 (1.5)	0 (0.0)	84 (21.2)	5 (1.3)	0 (0.0)
下痢	96 (23.6)	5 (1.2)		50 (12.3)	5 (1.2)		124 (31.2)	6 (1.5)		84 (21.2)	5 (1.3)	
大腸炎	8 (2.0)	3 (0.7)		7 (1.7)	3 (0.7)							
腸炎	1 (0.2)											

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

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を表 2.7.6.7-12 に示した. 肝毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 16.0%（65/406 名），エベロリムス群で 11.3%（45/397 名）であった. 肝毒性の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 11.3%（46/406 名），エベロリムス群で 7.1%（28/397 名）であった.

本薬群についての詳細を以下に示す.

- 肝毒性の留意すべき副作用の発現頻度は 11.3%（46 名）であり，高頻度で認められたのは，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった.
- ほとんどの肝毒性の留意すべき副作用は Grade 1-2 であった.
- Grade 3-4 の肝毒性の留意すべき副作用は 2.7%（11 名）の被験者に認められ，ほとんどが臨床検査値異常であった．このうち重篤な有害事象と判断された自己免疫性肝炎（加えてトランスアミナーゼ上昇）のために 1 名の被験者が治験薬の投与を中止した. また，全 Grade で 4 名の被験者がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，3 名の被験者がアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のために治験薬の投与を中止した.
- 本薬群の肝毒性の留意すべき副作用の発現までの期間（中央値）は，7.21 週であった. Grade 3 の副作用発現までの期間（中央値）は，4.14 週であった.

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
肝毒性	65 (16.0)	19 (4.7)	0 (0.0)	46 (11.3)	11 (2.7)	0 (0.0)	45 (11.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	28 (7.1)	2 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (7.6)	11 (2.7)		19 (4.7)	6 (1.5)		25 (6.3)	3 (0.8)		17 (4.3)	2 (0.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	27 (6.7)	1 (0.2)		17 (4.2)	1 (0.2)		14 (3.5)	1 (0.3)		5 (1.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (6.4)	12 (3.0)		16 (3.9)	7 (1.7)		23 (5.8)	1 (0.3)		14 (3.5)	1 (0.3)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	3 (0.7)		5 (1.2)	2 (0.5)		1 (0.3)			1 (0.3)		
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.2)		5 (1.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.3)			1 (0.3)		
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝酵素上昇	1 (0.2)			1 (0.2)								
高ビリルビン血症	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)										
薬物性肝障害							1 (0.3)	1 (0.3)				
肝障害							2 (0.5)			2 (0.5)		

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

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を表 2.7.6.7-13 に示した. 肺毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 5.7%（23/406 名），エベロリムス群で 18.6%（74/397 名）であり，本薬群で発現頻度は低かった．肺毒性の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 4.4%（18/406 名），エベロリムス群で 17.6%（70/397 名）であり，本薬群で発現頻度は低かった.

本薬群についての詳細を以下に示す.

・肺毒性の留意すべき副作用の内訳は肺臓炎（3.9%）及び間質性肺炎（0.5%）であった. ほとんどが Grade 1-2 であった.

・Grade 3-4 の肺毒性の留意すべき副作用は，肺臓炎が 6 名（Grade 3 : 5 名，Grade 4 : 1 名）であり，Grade 3-4 の間質性肺炎は認められなかった．6 名の肺臓炎は重篤な有害事象と判断され，このうち 5 名は有害事象のために治験薬の投与を中止した.

・本薬群の肺毒性の留意すべき副作用の発現までの期間（中央値）は，16.57 週であった. Grade 3-4 の副作用発現までの期間（中央値）は，15.79 週であった.

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
肺毒性	23 (5.7)	6 (1.5)	0 (0.0)	18 (4.4)	6 (1.5)	0 (0.0)	74 (18.6)	15 (3.8)	0 (0.0)	70 (17.6)	13 (3.3)	0 (0.0)
肺臓炎	19 (4.7)	6 (1.5)		16 (3.9)	6 (1.5)		61 (15.4)	12 (3.0)		58 (14.6)	11 (2.8)	
間質性肺疾患	2 (0.5)			2 (0.5)			12 (3.0)	2 (0.5)		12 (3.0)	2 (0.5)	
肺浸潤	2 (0.5)						1 (0.3)					
急性呼吸不全							1 (0.3)	1 (0.3)				

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

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を表 2.7.6.7-14 に示した．肺毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 17.5%（71/406 名），エベロリムス群で 14.1%（56/397 名）であった．胃腸毒性の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 6.9%（28 名），エベロリムス群で 8.8%（35 名）であった．

本薬群についての詳細を以下に示す．

・Grade 3-4 の腎毒性の留意すべき副作用は，血中クレアチニン増加 0.2%（1 名），急性腎不全 0.7%（3 名）及び尿細管間質性腎炎 0.2%（1 名）であり，このうち 3 名（0.7%）が重篤な有害事象と判断された．このうち 2 名は有害事象のために治験薬の投与を中止した．

・本薬群の腎毒性の留意すべき副作用の発現までの期間（中央値）は，10.64 週であった．Grade 3-4 の副作用発現までの期間（中央値）は，15.14 週であった．

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
腎毒性	71 (17.5)	12 (3.0)	0 (0.0)	28 (6.9)	4 (1.0)	0 (0.0)	56 (14.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	35 (8.8)	2 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	56 (13.8)	4 (1.0)		27 (6.7)	1 (0.2)		50 (12.6)	1 (0.3)		33 (8.3)		
急性腎不全	11 (2.7)	7 (1.7)		3 (0.7)	3 (0.7)		6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
腎不全	6 (1.5)	3 (0.7)		1 (0.2)			1 (0.3)					
血中尿素増加	4 (1.0)			1 (0.2)			3 (0.8)			1 (0.3)		
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
尿量減少	1 (0.2)											
腎尿細管壊死							1 (0.3)	1 (0.3)				

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

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を表 2.7.6.7-15 に示した. 皮膚毒性の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 37.2%（151/406 名），エベロリムス群で 44.6%（177/397 名）であり，本薬群で発現率は低かった．皮膚毒性の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 24.9%（101/406 名），エベロリムス群で 38.5%（153/397 名）であり，本薬群で発現率は低かった.

本薬群についての詳細を以下に示す.

・高頻度（1%超）で認められた皮膚毒性の留意すべき副作用は，そう痒症，発疹，斑状丘疹状皮疹及び紅斑であった.

・中毒性表皮壊死融解症は認められなかった.

・ほとんどの皮膚毒性の留意すべき副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3 の事象は 4 名に認められた（発疹，斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹）. Grade 4 以上の事象は認められなかった.

・1 名が重篤な副作用である多形紅斑，1 名が非重篤な副作用である斑状丘疹状皮疹のために治験薬の投与を中止した.

・本薬群の皮膚毒性の留意すべき副作用の発現までの期間（中央値）は，8.29 週であった．Grade 3-4 の副作用発現までの期間（中央値）は，3.57 週であった.

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
皮膚毒性	151 (37.2)	6 (1.5)	0 (0.0)	101 (24.9)	4 (1.0)	0 (0.0)	177 (44.6)	5 (1.3)	0 (0.0)	153 (38.5)	5 (1.3)	0 (0.0)
そう痒症	75 (18.5)			57 (14.0)			50 (12.6)			39 (9.8)		
発疹	64 (15.8)	3 (0.7)		41 (10.1)	2 (0.5)		92 (23.2)	3 (0.8)		79 (19.9)	3 (0.8)	
紅斑	19 (4.7)			11 (2.7)			11 (2.8)	1 (0.3)		6 (1.5)	1 (0.3)	
斑状丘疹状皮疹	19 (4.7)	2 (0.5)		16 (3.9)	1 (0.2)		20 (5.0)			19 (4.8)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (2.5)			4 (1.0)			25 (6.3)			22 (5.5)		
斑状皮疹	6 (1.5)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.8)			3 (0.8)		
そう痒性皮疹	6 (1.5)			3 (0.7)			3 (0.8)			3 (0.8)		
全身性皮疹	5 (1.2)			4 (1.0)			3 (0.8)			3 (0.8)		
蕁麻疹	5 (1.2)			3 (0.7)			6 (1.5)			3 (0.8)		
皮膚炎	4 (1.0)			3 (0.7)			1 (0.3)					
全身性そう痒症	4 (1.0)			3 (0.7)			6 (1.5)			5 (1.3)		
湿疹	3 (0.7)			2 (0.5)			4 (1.0)					
多形紅斑	3 (0.7)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
乾癬	2 (0.5)						1 (0.3)					
紅斑性皮疹	2 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
丘疹性皮疹	2 (0.5)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚色素減少	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
光線過敏性反応	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

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

表 2.7.6.7-15　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）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
皮膚剥脱	1 (0.2)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚刺激	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
水疱							2 (0.5)			2 (0.5)		
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

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を表 2.7.6.7-16 に示した．過敏症／注入反応の留意すべき有害事象の発現頻度は本薬群で 6.2%（25/406 名），エベロリムス群で 1.0%（4/397 名）であった．過敏症／注入反応の留意すべき副作用の発現頻度は本薬群で 5.2%（21/406 名），エベロリムス群で 0.3%（1/397 名）であった．

本薬群についての詳細を以下に示す．

・1 名に Grade 4 の重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応が認められ，治験薬の投与を中止した．また別の 1 名の被験者が注入に伴う反応（Grade 2，非重篤）のために治験薬の投与を中止した．

・本薬群の過敏症／注入反応の留意すべき副作用の発現までの期間（中央値）は 2.00 週であった．Grade 3-5 の副作用発現までの期間（中央値）は，0.14 週であった．

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
過敏症／注入反応	25 (6.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	21 (5.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	13 (3.2)			13 (3.2)								
過敏症	12 (3.0)			8 (2.0)			4 (1.0)			1 (0.3)		
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

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

因果関係の判定基準：

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

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S6.10 及び Table S6.12］

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

最終投与後 30 日まで及び最終投与後 100 日までに発現した死亡を含め，データベースロック時までに死亡したすべての被験者を表 2.7.6.7-17 に要約した．

・データベースロック時までに，本薬群では 44.6%（181/406 名），エベロリムス群では 53.7%（213/397 名）が死亡した．死亡例の最も多かった死因は両群とも病勢進行であった［本薬群 39.9%（162 名），エベロリムス群 48.4%（192 名）］．

・治験薬の毒性による死亡例は，本薬群では認められなかった．エベロリムス群では 0.5%（2 名）に認められ，死因は敗血症性ショック及び急性腸管虚血であった．

表 2.7.6.7-17　死亡（ONO-4538-03/CA209025 試験）
All Treated Subjects

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 8.2-1］

(2)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の解析は，最終投与後 30 日までに発現した事象について行った．投与期間中及び最終投与後 30 日までの重篤な有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は両群とも同様であった[本薬群 47.8%(194/406 名)，エベロリムス群 43.6%(173/397 名)](表 2.7.6.7-18)．

・発現頻度が高かった（2%以上）重篤な有害事象は，本薬群では悪性新生物進行 5.4%（22 名），胸水 3.4%（14 名），肺炎 2.7%（11 名），高カルシウム血症 2.5%（10 名），肺臓炎，脊髄圧迫及び急性腎不全各 2.0%（8 名）であった．エベロリムス群では，悪性新生物進行 6.0%（24 名），肺炎 3.8%（15 名），胸水 3.3%（13 名），肺臓炎及び貧血各 3.0%（12 名）であった．

重篤な副作用の発現頻度は本薬群で 11.6%（47/406 名），エベロリムス群で 13.4%（53/397 名）であり，Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現頻度は本薬群で 7.9%（32 名），エベロリムス群で 9.3%（37 名）であった．Grade 5 の事象は本薬群では認められず，エベロリムス群では 0.5%（2 名）に認められた．（表 2.7.6.7-18）

・発現頻度が高かった（1%以上）重篤な副作用は，本薬群では肺臓炎 1.7%（7 名）及び下痢 1.2%（5 名）であった．エベロリムス群では肺臓炎 3.0%（12 名），貧血及び肺炎各 1.3%（5 名）であった．

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	194 (47.8)	148 (36.5)	14 (3.4)	47 (11.6)	32 (7.9)	0 (0.0)	173 (43.6)	116 (29.2)	27 (6.8)	53 (13.4)	37 (9.3)	2 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	50 (12.3)	33 (8.1)	8 (2.0)				34 (8.6)	12 (3.0)	20 (5.0)			
悪性新生物進行	22 (5.4)	12 (3.0)	8 (2.0)				24 (6.0)	4 (1.0)	20 (5.0)			
中枢神経系転移	6 (1.5)	5 (1.2)										
癌疼痛	4 (1.0)	4 (1.0)										
遠隔転移を伴う腎細胞癌	4 (1.0)	4 (1.0)					1 (0.3)	1 (0.3)				
基底細胞癌	3 (0.7)											
脾転移	2 (0.5)	2 (0.5)										
腫瘍疼痛	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺腺癌	1 (0.2)											
悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
表皮内悪性黒色腫	1 (0.2)											
副腎転移	1 (0.2)	1 (0.2)										
骨転移	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
肺転移	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
転移部痛	1 (0.2)	1 (0.2)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
扁平上皮癌	1 (0.2)											
十二指腸新生物							1 (0.3)	1 (0.3)				
癌性リンパ管症							1 (0.3)	1 (0.3)				
脊椎転移							1 (0.3)	1 (0.3)				
遠隔転移を伴う新生物							2 (0.5)	1 (0.3)				
食道腺癌							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (9.9)	27 (6.7)		10 (2.5)	8 (2.0)		46 (11.6)	33 (8.3)		18 (4.5)	12 (3.0)	
胸水	14 (3.4)	11 (2.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		13 (3.3)	11 (2.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
肺臓炎	8 (2.0)	6 (1.5)		7 (1.7)	6 (1.5)		12 (3.0)	8 (2.0)		12 (3.0)	8 (2.0)	
呼吸困難	6 (1.5)	5 (1.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (1.0)	1 (0.3)		1 (0.3)		
喀血	4 (1.0)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)	1 (0.3)				
肺塞栓症	4 (1.0)	3 (0.7)					7 (1.8)	5 (1.3)				
低酸素症	2 (0.5)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
気管支閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
咳嗽	1 (0.2)						1 (0.3)					
器質化肺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胸膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
気胸	1 (0.2)											
肺出血	1 (0.2)											
急性肺水腫							1 (0.3)	1 (0.3)				
急性呼吸不全							1 (0.3)	1 (0.3)				
慢性閉塞性肺疾患							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
間質性肺疾患							3 (0.8)	2 (0.5)		3 (0.8)	2 (0.5)	
肺障害							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
自然気胸							1 (0.3)	1 (0.3)				
肺梗塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸窮迫							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸不全							2 (0.5)	2 (0.5)				
感染症および寄生虫症	38 (9.4)	32 (7.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.5)		34 (8.6)	28 (7.1)	1 (0.3)	9 (2.3)	6 (1.5)	1 (0.3)
肺炎	11 (2.7)	7 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)			15 (3.8)	14 (3.5)	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)
敗血症	5 (1.2)	5 (1.2)					3 (0.8)	3 (0.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
尿路感染	3 (0.7)	3 (0.7)					3 (0.8)	3 (0.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
気管支炎	2 (0.5)											
蜂巣炎	2 (0.5)	2 (0.5)										
脊髄感染	2 (0.5)	2 (0.5)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)										
細気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
熱性感染症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
感染	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.2)	1 (0.2)										
インフルエンザ	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺感染	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
気道感染	1 (0.2)											
皮膚感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
気管支肺炎							1 (0.3)	1 (0.3)				

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
単径部感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
帯状疱疹							1 (0.3)	1 (0.3)				
下気道感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
細菌性腹膜炎							1 (0.3)					
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
脾感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
上気道感染							1 (0.3)					
胃腸障害	26 (6.4)	20 (4.9)		7 (1.7)	6 (1.5)		22 (5.5)	17 (4.3)	1 (0.3)	6 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.3)
下痢	6 (1.5)	4 (1.0)		5 (1.2)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
便秘	5 (1.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
腹痛	4 (1.0)	2 (0.5)					3 (0.8)					
大腸炎	2 (0.5)	2 (0.5)		2 (0.5)	2 (0.5)							
大腸穿孔	2 (0.5)	2 (0.5)										
悪心	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	1 (0.3)				
腹水	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)										
腸炎	1 (0.2)											

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)										
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
メレナ	1 (0.2)	1 (0.2)										
食道閉塞症	1 (0.2)	1 (0.2)										
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					5 (1.3)	5 (1.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
臍ヘルニア	1 (0.2)											
嘔吐	1 (0.2)	1 (0.2)										
上腹部痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腸管虚血							1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)
腸閉塞							2 (0.5)	1 (0.3)				
腹腔内出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
気腹							1 (0.3)	1 (0.3)				
直腸出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
口内炎							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
上部消化管出血							1 (0.3)	1 (0.3)				
筋骨格系および結合組織障害	26 (6.4)	21 (5.2)		2 (0.5)	2 (0.5)		15 (3.8)	9 (2.3)		1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
背部痛	7 (1.7)	7 (1.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		5 (1.3)	4 (1.0)				
骨痛	3 (0.7)	2 (0.5)					1 (0.3)	1 (0.3)				
四肢痛	3 (0.7)	3 (0.7)										
病的骨折	3 (0.7)	3 (0.7)					1 (0.3)	1 (0.3)				
関節痛	2 (0.5)	2 (0.5)					1 (0.3)	1 (0.3)				
骨障害	1 (0.2)											
筋力低下	1 (0.2)						3 (0.8)	2 (0.5)				
筋骨格痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
筋骨格硬直	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
頚部痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
骨溶解	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
顎骨壊死	1 (0.2)	1 (0.2)										
骨粗鬆症	1 (0.2)											
筋骨格系胸痛							2 (0.5)			1 (0.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.4)	9 (2.2)	1 (0.2)	7 (1.7)	1 (0.2)		19 (4.8)	13 (3.3)		4 (1.0)	2 (0.5)	
疼痛	4 (1.0)	3 (0.7)					2 (0.5)	2 (0.5)				
発熱	4 (1.0)	1 (0.2)		3 (0.7)			5 (1.3)	3 (0.8)		3 (0.8)	2 (0.5)	
疲労	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
全身健康状態低下	2 (0.5)	2 (0.5)					5 (1.3)	5 (1.3)				
非心臓性胸痛	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.5)	2 (0.5)				
末梢性浮腫	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)					
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)										
異常高熱	1 (0.2)											
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
多臓器不全	1 (0.2)		1 (0.2)									
ヘルニア							1 (0.3)					
治癒不良							1 (0.3)			1 (0.3)		
活動状態低下							1 (0.3)	1 (0.3)				
代謝および栄養障害	18 (4.4)	16 (3.9)		6 (1.5)	4 (1.0)		13 (3.3)	12 (3.0)		4 (1.0)	3 (0.8)	
高カルシウム血症	10 (2.5)	9 (2.2)		1 (0.2)			2 (0.5)	2 (0.5)				
高血糖	4 (1.0)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		5 (1.3)	5 (1.3)		2 (0.5)	2 (0.5)	
食欲減退	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
低ナトリウム血症	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
悪液質							1 (0.3)	1 (0.3)				

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
脱水							3 (0.8)	2 (0.5)				
糖尿病							1 (0.3)			1 (0.3)		
コントロール不良の糖尿病							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
神経系障害	18 (4.4)	12 (3.0)	1 (0.2)	1 (0.2)			8 (2.0)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)		
脊髄圧迫	8 (2.0)	8 (2.0)					2 (0.5)	2 (0.5)				
脳出血	2 (0.5)		1 (0.2)									
脳虚血	2 (0.5)	1 (0.2)										
頭蓋内出血	2 (0.5)			1 (0.2)								
中枢神経系出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)			
硬膜動静脈瘻	1 (0.2)											
脳室内出血	1 (0.2)											
傾眠	1 (0.2)											
失神	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管原性脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
神経圧迫							1 (0.3)					
痙攣発作							1 (0.3)					
視床出血							1 (0.3)			1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腎および尿路障害	18 (4.4)	12 (3.0)		5 (1.2)	4 (1.0)		12 (3.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	
急性腎不全	8 (2.0)	5 (1.2)		2 (0.5)	2 (0.5)		5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
腎不全	5 (1.2)	3 (0.7)		1 (0.2)								
腎機能障害	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
腎腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
尿路閉塞	1 (0.2)											
排尿困難							1 (0.3)	1 (0.3)				
血尿							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎仙痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎尿細管壊死							1 (0.3)	1 (0.3)				
尿失禁							1 (0.3)	1 (0.3)				
心臓障害	16 (3.9)	12 (3.0)	2 (0.5)				12 (3.0)	11 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	
心筋梗塞	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
狭心症	3 (0.7)	2 (0.5)										
心不全	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
急性冠動脈症候群	2 (0.5)	2 (0.5)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
心房細動	2 (0.5)	2 (0.5)					2 (0.5)	2 (0.5)				
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
心房粗動	1 (0.2)						1 (0.3)	1 (0.3)				
房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)										
心臓内血栓	1 (0.2)											
左室機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心停止							1 (0.3)	1 (0.3)				
慢性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
うっ血性心不全							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心肺停止							1 (0.3)		1 (0.3)			
心嚢液貯留							1 (0.3)	1 (0.3)				
上室性頻脈							1 (0.3)	1 (0.3)				
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.0)	5 (1.2)					8 (2.0)	4 (1.0)				
鎖骨骨折	1 (0.2)											
薬剤誤投与	1 (0.2)	1 (0.2)										
転倒	1 (0.2)											
上腕骨骨折	1 (0.2)											
処置後合併症	1 (0.2)	1 (0.2)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1 (0.2)										
各種物質毒性	1 (0.2)	1 (0.2)										
創合併症	1 (0.2)	1 (0.2)										
事故							1 (0.3)					
頚椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
大腿骨骨折							2 (0.5)	1 (0.3)				
瘢痕ヘルニア							1 (0.3)	1 (0.3)				
過量投与							1 (0.3)					
処置による疼痛							1 (0.3)					
脊椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
血液およびリンパ系障害	7 (1.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.5)		12 (3.0)	12 (3.0)		5 (1.3)	5 (1.3)	
貧血	7 (1.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.5)		12 (3.0)	12 (3.0)		5 (1.3)	5 (1.3)	
臨床検査	7 (1.7)	4 (1.0)					2 (0.5)			2 (0.5)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.2)										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.2)										
血中クレアチニン増加	2 (0.5)						2 (0.5)			2 (0.5)		
血液培養陽性	1 (0.2)	1 (0.2)										
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1 (0.2)										

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝胆道系障害	4 (1.0)	4 (1.0)		2 (0.5)	2 (0.5)		3 (0.8)	3 (0.8)				
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)										
胆管閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆嚢炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆嚢痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
血管障害	4 (1.0)	3 (0.7)		1 (0.2)			3 (0.8)	2 (0.5)				
低血圧	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)	1 (0.3)				
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)										
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
循環虚脱							1 (0.3)	1 (0.3)				
リンパ浮腫							1 (0.3)					
内分泌障害	3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
副腎機能不全	3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)				
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	2 (0.5)		1 (0.2)			3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-18　重篤な有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
多形紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)										
皮膚病変	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管浮腫							2 (0.5)	2 (0.5)				
眼障害	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)								
角膜障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
霧視	1 (0.2)			1 (0.2)								
視力低下	1 (0.2)	1 (0.2)										
精神障害	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)				2 (0.5)		1 (0.3)			
自殺既遂	1 (0.2)		1 (0.2)				1 (0.3)		1 (0.3)			
精神状態変化	1 (0.2)	1 (0.2)										
錯乱状態							1 (0.3)					
耳および迷路障害	1 (0.2)											
鼓膜穿孔	1 (0.2)											
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)					
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
過敏症							1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.6.64 及び TableS.6.68］

（3） 他の重要な有害事象

投与期間中及び最終投与後30日までに投与中止に至った有害事象の発現頻度は，本薬群で17.7%（72/406名），エベロリムス群で20.7%（82/397名）であり，両群間で類似していた（表2.7.6.7-19）．Grade 3-4の投与中止に至った有害事象の発現頻度も，本薬群で11.1%（45名），エベロリムス群で11.3%（45名）であり，両群間で類似していた．

・発現頻度が1%以上の投与中止に至った有害事象は，本薬群では悪性新生物進行3.9%（16名），肺臓炎1.5%（6名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.2%（5名）であり，エベロリムス群では肺臓炎3.3%（13名），肺炎及び疲労各1.3%（5名），悪性新生物進行及び咳嗽各1.0%（4名）であった．

投与中止に至った副作用の発現頻度は，本薬群7.6%（31名）及びエベロリムス群13.1%（52名），Grade 3-4の投与中止に至った副作用の発現頻度は，本薬群4.7%（19名）及びエベロリムス群7.1%（28名）であり，いずれも本薬群で低かった（表2.7.6.7-19）．

・発現頻度が1%以上の投与中止に至った副作用は，本薬群では肺臓炎1.2%（5名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.0%（4名）であり，エベロリムス群では肺臓炎3.0%（12名），咳嗽及び疲労各1.0%（4名）であった．

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）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	72 (17.7)	45 (11.1)	7 (1.7)	31 (7.6)	19 (4.7)	0 (0.0)	82 (20.7)	45 (11.3)	6 (1.5)	52 (13.1)	28 (7.1)	2 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20 (4.9)	13 (3.2)	4 (1.0)				7 (1.8)	4 (1.0)	2 (0.5)			
悪性新生物進行	16 (3.9)	10 (2.5)	4 (1.0)				4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)			
良性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
中枢神経系転移	1 (0.2)											
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
癌性リンパ管症							1 (0.3)	1 (0.3)				
遠隔転移を伴う新生物							1 (0.3)					
腫瘍疼痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3.2)	8 (2.0)		7 (1.7)	6 (1.5)		24 (6.0)	10 (2.5)		18 (4.5)	8 (2.0)	
肺臓炎	6 (1.5)	5 (1.2)		5 (1.2)	5 (1.2)		13 (3.3)	5 (1.3)		12 (3.0)	5 (1.3)	
呼吸困難	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
労作性呼吸困難	1 (0.2)						1 (0.3)					
喀血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
低酸素症	1 (0.2)											
間質性肺疾患	1 (0.2)			1 (0.2)								

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
胸水	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
喘鳴	1 (0.2)											
アレルギー性胞隔炎							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
咳嗽							4 (1.0)			4 (1.0)		
鼻出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
肺障害							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
呼吸不全							1 (0.3)	1 (0.3)				
神経系障害	9 (2.2)	6 (1.5)		1 (0.2)			7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)		
脊髄圧迫	3 (0.7)	3 (0.7)					1 (0.3)	1 (0.3)				
健忘	1 (0.2)											
平衡障害	1 (0.2)											
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳虚血	1 (0.2)											
浮動性めまい	1 (0.2)											
頭蓋内出血	1 (0.2)			1 (0.2)								
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)										
血管原性脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳血管発作							3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)			

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
認知障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
味覚異常							1 (0.3)			1 (0.3)		
視床出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
臨床検査	7 (1.7)	6 (1.5)		6 (1.5)	5 (1.2)		3 (0.8)	2 (0.5)		2 (0.5)	1 (0.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	4 (1.0)		4 (1.0)	3 (0.7)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.5)		3 (0.7)	2 (0.5)							
血中クレアチニン増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血中トリグリセリド増加							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
体重減少							2 (0.5)	1 (0.3)		1 (0.3)		
胃腸障害	6 (1.5)	5 (1.2)		4 (1.0)	3 (0.7)		11 (2.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	10 (2.5)	3 (0.8)	1 (0.3)
大腸炎	3 (0.7)	2 (0.5)		3 (0.7)	2 (0.5)							
下痢	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)			2 (0.5)		
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)										
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)										
腸管虚血							1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)
腸閉塞							1 (0.3)					
悪心							3 (0.8)			3 (0.8)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
腹膜出血							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
小腸閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
口内炎							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
嘔吐							3 (0.8)			3 (0.8)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.0)	2 (0.5)		3 (0.7)	1 (0.2)		4 (1.0)			1 (0.3)		
関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
関節炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
背部痛	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
開口障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋力低下							1 (0.3)					
頚部痛							1 (0.3)					
四肢痛							1 (0.3)			1 (0.3)		
腎および尿路障害	4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	
急性腎不全	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
蛋白尿							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		4 (1.0)	2 (0.5)		4 (1.0)	2 (0.5)	
多形紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)								

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
苔癬様角化症	1 (0.2)			1 (0.2)								
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
発疹							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
丘疹性皮疹							1 (0.3)			1 (0.3)		
心臓障害	2 (0.5)		2 (0.5)				3 (0.8)	3 (0.8)		2 (0.5)	2 (0.5)	
心不全	1 (0.2)		1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
心筋梗塞	1 (0.2)		1 (0.2)									
慢性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
左室機能不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
眼障害	2 (0.5)			1 (0.2)								
羞明	1 (0.2)											
霧視	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝胆道系障害	2 (0.5)	2 (0.5)		2 (0.5)	2 (0.5)							
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)				10 (2.5)	7 (1.8)	1 (0.3)	6 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.2)		1 (0.2)				5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
単径部感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
肝感染							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
上気道感染							1 (0.3)					
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.8)	2 (0.5)		3 (0.8)	2 (0.5)	
貧血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
血小板減少症							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
内分泌障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
副腎機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.2)					9 (2.3)	3 (0.8)		7 (1.8)	2 (0.5)	
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
無力症							3 (0.8)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
疲労							5 (1.3)			4 (1.0)		
倦怠感							1 (0.3)			1 (0.3)		
粘膜の炎症							2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
疼痛							1 (0.3)			1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.7-19　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の項目別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
発熱							2 (0.5)			2 (0.5)		
免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)			1 (0.2)								
注入に伴う反応	1 (0.2)			1 (0.2)								
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
低血圧							1 (0.3)	1 (0.3)				
代謝および栄養障害							5 (1.3)	3 (0.8)		5 (1.3)	3 (0.8)	
食欲減退							1 (0.3)			1 (0.3)		
高トリグリセリド血症							3 (0.8)	3 (0.8)		3 (0.8)	3 (0.8)	
２型糖尿病							1 (0.3)			1 (0.3)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table S.6.75 及び TableS.6.81］

（4） 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

a）死亡の叙述

本薬群で病勢進行以外の理由（不明及びその他）で死亡した 15 名の詳細を以下に記載した．

CA209025-25-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	転倒（Grade 1），悪性新生物進行（Grade 3），筋力低下（Grade 2），筋力低下（Grade 3），記憶障害（Grade 1），背部痛（Grade 3），肺感染（Grade 3），筋力低下（Grade 2），脳脊髄液漏（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，リンパ節，肺，副腎，肝臓及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として坐骨神経痛，不安，不眠症，慢性閉塞性肺疾患（COPD）／喘息，肺気腫，閉塞型睡眠時無呼吸，脊髄内病変に対する L3 椎骨除去術，後腹膜アプローチでの両側の外空洞椎間板切除術及び L2-3 及び L3-4 の融合術があり，元喫煙者であった（50 パック／年）．治験薬初回投与時にアセトアミノフェン，アセチルサリチル酸，アスコルビン酸，炭酸カルシウム，ビタミン D3，クロナゼパム，ガバペンチン，ミルタザピン，マルチビタミン，オキシコドン及びセンナの投与が行われていた． 初回投与は 20[redacted] 年 2 月 11 日であった． 治験開始 2 日目（20[redacted] 年 2 月 12 日），被験者は非重篤な有害事象である Grade 1 の疲労を訴え，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 53 日目（20[redacted] 年 4 月 4 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の四肢痛（医師記載名：下肢／右脚／大腿における疼痛）及び Grade 1 の錯感覚（医師記載名：右脚の錯感覚）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．両事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 142 日目（20[redacted] 年 7 月 2 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の背部痛及び Grade 1 の錯感覚（医師記載名：左脚の錯感覚）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アセチルサリチル酸及びガバペンチンによる治療が継続された．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 163 日目（20[redacted] 年 7 月 23 日，12 回目投与の 7 日後），被験者は治験開始 162 日目（20[redacted] 年 7 月 22 日）から認められた重篤な有害事象である Grade 2 の筋力低下（医師記載名：下肢の筋力低下），Grade 1 の転倒及び Grade 3 の悪性新生物進行のため入院し，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は階段を上がっているときに左脚に力が入らなくなった．被験者の左足は脱力しており，体重を支えることが出来なかった．被験者は左脚の脱力による転倒を何度か経験しており，また右腰の不快感を訴えた．身体検査の結果，筋力は正常で，脱力は認められず，腱や馬尾の圧迫の兆候や症状は認められなかった．心電図（ECG）検査で洞調律，発現日不明の下壁心筋梗塞及び R 波の遷移遅延が確認された．頸部，胸部及び腰椎の磁気共鳴画像検査で，L2-L4 の手術部位にある腫瘍の著しい増大，転移性疾患の増大の強い懸念，重度の脊柱管狭窄及び C3-C4 及び C5-C6 における退行性変化が確認された．胸部 X 線検査で以前の CT 検査において確認された既知の肺及び骨への転移巣が確認され，肺炎及び重度の肺気腫を示す病巣の陰影は確認されなかった． 治験開始 163 日目（20[redacted] 年 7 月 23 日），腹部及び骨盤の造影 CT 検査で両側の副腎転移の間隔の増大，L2-L4 の椎骨領域を含む腫瘍の増大が確認され，傍脊柱筋群，脊柱管及び神経椎間孔への明らかな浸潤が認められた．胸部造影 CT 検査で軽度から中等度の併存のリンパ節，胸壁病変及び肺結節の増大が確認され，治験開始 108 日目（20[redacted] 年 5 月 29 日）に実施した

	CT 検査結果と比べ疾患進行が確認された．神経外科的な診断の結果，被験者は外科手術の適用外となったため，放射線療法のために放射線科に紹介された． 治験開始 165 日目（20[redacted]年 7 月 25 日），腰椎への放射線療法（サイバーナイフ）を開始した．デキサメタゾン 8 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療を開始した．更にアセトアミノフェン，ヘパリン及びオキシコドンによる治療が行われた．治験開始 165 日目（20[redacted]年 7 月 25 日），転倒及び筋力低下は回復し，被験者は退院した．計 5 回の放射線療法は治験開始 171 日目（20[redacted]年 7 月 31 日）まで行われた．デキサメタゾンの投与量は，治験開始 174 日目（20[redacted]年 8 月 3 日）に 6 mg/日，治験開始 177 日目（20[redacted]年 8 月 6 日）に 4 mg/日，治験開始 180 日目（20[redacted]年 8 月 9 日）に 2 mg/ 日，治験開始 183 日目（20[redacted]年 8 月 12 日）に 1 mg/日へ漸減された．同日（治験開始 183 日目），悪性新生物／疾患進行のため，治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 155 日目（20[redacted]年 7 月 15 日）であった．デキサメタゾンの最終投与は治験開始 186 日目（20[redacted]年 8 月 15 日）であった． 治験開始 188 日目（20[redacted]年 8 月 17 日，12 回目［最終］投与の 33 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の筋力低下（医師記載名：下肢の筋力低下）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は 4 日前からの主に左側の下部背部痛及び急性に進行した両側下肢の脱力のために救急外来を受診し，症状は滑って転倒する前から認められた．入院日，被験者はベッドから起き上がることが出来ず，近位下肢の筋力は 5 段階中の 2 であった．被験者は感覚の変化や腹部又は膀胱の問題を否定した．混乱が認められた．被験者は頭痛，視覚の変化及び会話の変化を否定した．尿培養検査で混合性の細菌叢（3 種以上のコロニー）が確認され，皮膚もしくは生殖器の汚染と一致した．MRI 検査では既知の L2-L4 の術後側にある腫瘍の大きさは安定しており，随伴性の重度の脊柱管狭窄が確認されたが，評価にはモーションアーチファクトによる限界があった．胸部 X 線検査で両側肺底部の新たな斑状陰影が確認されたが，感染性の浸潤の可能性は除外できなかった．頭部 CT 検査で脳内の急性の異常は認められなかった．ECG 検査の結果は治験開始 162 日目の ECG 検査の結果と同様であった．血液培養検査で細菌の増殖は認められなかった．治験開始 188 日目（20[redacted]年 8 月 17 日），次なる抗腫瘍全身療法としてエベロリムスによる治療が行われた．デキサメタゾン 10 mg/日の IV 投与による治療が行われた．デキサメタゾン 4 mg/日の 1 日 4 回の経口投与による治療も開始された． 治験開始 189 日目（20[redacted]年 8 月 18 日），重篤な有害事象である Grade 1 の記憶障害が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．デキサメタゾンの経口投与開始後，神経学的検査で改善が認められた．治験開始 190 日目（20[redacted]年 8 月 19 日），筋力低下及び記憶障害は回復し，被験者は退院した．デキサメタゾンの投与量は，更に 4 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された． 治験開始 197 日目（20[redacted]年 8 月 26 日），デキサメタゾンの投与量は，6 mg/ 日に増量された．デキサメタゾンの投与量は，治験開始 198 日目（20[redacted]年 8 月 27 日）に 4 mg/日，治験開始 204 日目（20[redacted]年 9 月 2 日）に 2 mg/日，治験開始 211 日目（20[redacted]年 9 月 9 日）に 1 mg/日へ漸減された． 治験開始 220 日目（20[redacted]年 9 月 18 日，12 回目［最終］投与の 65 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛（医師記載名：疼痛［下背部］）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は重度の背部痛のため救急外来を受診した．腰仙椎の X 線検査で，急性骨折，体軸の変化又は hardware complications による合併症の形跡は認められなかった．腰椎の MRI 検査では治験開始 188 日目（20[redacted]年 8 月 17 日）の所見とはっきりとした違いは認められず，急性骨折，体軸の異常，新たな部位での腫瘍の併発又は hardware complications による合併症の著しい形跡は認められなかった．治験開始 221 日目（20[redacted]年 9 月 19 日），胸部 X 線検査で肺の病巣の陰影は認められず，慢性閉塞性肺疾患の背景にある心拡大が確認され，既知の左第 4 肋骨の転移巣が再確認された．ECG 検査の

	結果，以前の検査結果と比べ，はっきりしない前胸部のR波，遅い心拍数及びQT間隔の延長が確認された．治験開始221日目（20[redacted]年9月19日），背部痛は回復し，背部痛に対するデキサメタゾンの投与量は4 mg/日に増量された． 治験開始232日目（20[redacted]年9月30日），数日前からの筋力低下（下肢）の悪化が報告された．デキサメタゾンの投与量は更に8 mg/日に増量された． 治験開始241日目（20[redacted]年10月9日），被験者は入院し，脳脊髄液漏出の修復，同種移植片の適用，後方関節固定術（L1-L4），後方器具使用（L1-L4），腰側方外空洞の除圧術，L3椎体の椎骨除去術，L4の椎弓切除術，L2-L3の椎弓切除術再診査及び硬膜外脊髄腫瘍に対する除圧術が行われた． 治験開始242日目（20[redacted]年10月10日），左右の顎運動が突然発生し，振戦運動が20秒間継続した．検査中，血圧が180台に上昇し発汗が確認され，けいれん発作が疑われた．頭部CT検査で，出血，梗塞，腫瘍及び浮腫の形跡は確認されなかった．大腿部血管の超音波検査で，穿刺部位の内側に小さな血腫を示す1.8 cmの液体堆積が確認され，偽動脈瘤及び動静脈瘻は確認されなかった．治験開始221日目のX線検査の結果と比較すると，治験開始242日目のX線再検査で，新規の左胸水及び肺容量のかなりの減少を伴う左下葉の虚脱が確認され，右肺に肺血管のうっ血の増加が確認された．脳波検査で全般性徐波のバーストを伴う一定の8～9ヘルツの背景脳波が確認され，毒性／代謝性／無酸素性の病因による軽度から中等度の脳障害の所見に一致した．てんかん発作の形跡は確認されなかった．治験開始243日目（20[redacted]年10月11日），脳波の再検査で広範な背景活動の徐波化のため脳波の異常が確認され，特定の病因によらない中等度から重度の脳障害の可能性が示唆された．てんかん型放電及び脳波上の発作は認められなかった．X線再検査で持続性の左下肺虚脱及び左第4肋骨を含む左半胸郭の軟部組織に腫瘤が確認された．腹部及び骨盤のCT血管造影検査で，肺炎と考えられる左下葉の陰影が確認され，腹部及び骨盤の単純CT検査で，転移巣に対して行われたL1-L4の脊椎固定術の術後変化が再確認され，転移巣と思われる両側性の副腎腫瘤が確認された．後腹膜及び腹腔内の出血は認めなれなかった．治験開始243日目（20[redacted]年10月11日），胸部単純CT検査で左下葉の陰影及び部分虚脱，中等度の小胞状のわずかな左胸水貯留，軽度の右下葉の無気肺及び病的骨折と思われる左上腕骨頭の溶散性病変が確認された．治験開始244日目（20[redacted]年10月12日），脳波検査の結果は治験開始243日目に実施した脳波検査の結果と同様であり，胸部X線検査で治験開始243日目に実施したX線検査の結果と異なる所見は認められなかった．治験開始242日目，治験開始243日目及び治験開始244日目に行われた一連の脳波検査より，てんかん発作が発生した可能性は認められなかった．治験開始245日目（20[redacted]年10月13日），胸部X線再検査で，左下葉の無気肺及の著明な改善及び軽度の肺浮腫が確認され，軽度の心拡大に変化は認められなかった．治験開始246日目（20[redacted]年10月14日），胸部X線再検査の結果は治験開始245日目に実施したX線検査の結果と同様の所見が認められた． 治験開始247日目（20[redacted]年10月15日，12回目［最終］投与の92日後），重篤な有害事象であるGrade 3の肺感染及びGrade 2の筋力低下（医師記載名：両側性の下肢の虚脱）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．呼吸困難，低酸素症及び頻脈が悪化し，再挿管を必要とした．気管支肺胞洗浄液検査で両側に化膿性の濃い分泌物が確認された．心エコー検査で，亢進した駆出率を伴う軽度の局所的な左室機能不全，軽度の胸部大動脈拡張，軽度の肺高血圧症及び局所的な壁運動異常が確認された．胸部CT血管造影検査で誤嚥性肺炎と思われる両側肺底部の気腔の陰影が確認され，肺塞栓は確認されなかった．治験開始247日目（20[redacted]年10月15日），胸部X線検査で，以前確認された軽度の肺浮腫の改善，肺炎と思われる下葉における不均一な混濁及び右下葉の陰影の短期間での進行が確認された．心電図検査で，心拍数122回／分の全体的に早い粗い心房細動が確認され，肢誘導において再分極異常がよりはっきりと示され，代謝性もしくは薬剤性の変性が進行中である可能性が確認された．シプロフロキ

	サシンによる治療が行われ，鎖骨下のセントラルライン，経鼻胃管及び気管内チューブが挿管された．治験開始 248 日目（20[redacted]年 10 月 16 日），胸部 X 線再検査で右肺底部の陰影が徐々に進行していることが確認され，感染の拡大の可能性が考えられた．治験開始 249 日目（20[redacted] 年 10 月 17 日），胸部 X 線検査の結果は治験開始 248 日目の検査の結果と同様の所見であった．治験開始 250 日目（20[redacted] 年 10 月 18 日），胸部 X 線検査で両肺底部の陰影の改善が確認された．治験開始 252 日目（20[redacted] 年 10 月 20 日），被験者は熱もなくバイタルサインも安定し，経口剤での疼痛管理で快適であり，通常食で過ごしていた．同日（治験開始 252 日目）筋力低下は回復し，長期介護施設への転院した．デキサメタゾンの投与量は，治験開始 252 日目（20[redacted] 年 10 月 20 日）に 4 mg/日，治験開始 254 日目（20[redacted] 年 10 月 22 日）に 2 mg/日に漸減された． 治験開始 255 日目（20[redacted] 年 10 月 23 日，12 回目［最終］投与の 100 日後），被験者はオキシコドンで改善しない軽度の持続的な頭痛を訴え入院した．顕著な姿勢の問題は認められなかったが，トレンデレンブルグ体位がより快適であった．被験者は視覚障害，悪心，発熱，感覚器の異常及び筋力及び歩行における異常を否定した．腰椎の MRI 検査で，L1-2 から L3-4 にかけての脊柱管内から傍脊椎の後方の筋肉及び背部の皮下組織へと広がった大量の液体貯留が確認され，脳脊髄液漏によるものと思われた．頭部 CT 検査で急性の脳内所見は認められなかった．治験開始 256 日目（20[redacted] 年 10 月 24 日），重篤な有害事象である Grade 2 の脳脊髄液漏が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．IV 点滴による治療を受け，床上安静とされた．治験開始 256 日目（20[redacted] 年 10 月 24 日），胸部 X 線検査の結果，感染症が重なっている可能性を除外できなかったが，それ以外は治験開始 250 日目の検査の結果と同様の所見が確認された．治験開始 258 日目（20[redacted] 年 10 月 26 日），胸部 X 線再検査で左心臓後領域にわずかな陰影が確認され，間質性浮腫に伴う肺炎及び肺血管のうっ血の可能性が示された．抗生物質による治療が行われたが詳細は不明である．治験開始 260 日目（20[redacted] 年 10 月 28 日），脳脊髄液漏は回復し，被験者はリハビリ施設へ転院した．デキサメタゾンの最終経口投与（2 mg/日）は，治験開始 261 日目（20[redacted] 年 10 月 29 日）であった． 治験開始 282 日目（20[redacted] 年 11 月 19 日），被験者は腎細胞がんを背景とした汎血球減少症及び肺炎のため死亡した．剖検の実施は不明である．疲労，四肢痛，錯感覚（左及び右脚），背部痛及び肺感染は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	転倒：否定できる 悪性新生物進行：否定できる 筋力低下：否定できる 筋力低下：否定できる 記憶障害：否定できる 背部痛：否定できる 肺感染：否定できる 筋力低下：否定できる 脳脊髄液漏：否定できる

CA209025-29-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	関節痛（Grade 2），軟部組織感染（Grade 3），失神（Grade 3），軟部組織感染（Grade 3），関節痛（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，副腎，腎周囲組織，腹膜及び皮膚／軟部組織に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として心房細動，高血圧，うっ血性心不全，慢性腎機能不全，痛風，肥満，股部白癬，酒さ，毛包炎，単径部蜂巣炎，再発性の皮膚感染，両側

	の人工股関節置換術及び左膝手術後の変性関節疾患があった． 初回投与は20[redacted]年8月13日であった． 治験開始10日目（20[redacted]年8月22日，初回投与の9日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の皮膚感染が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．Levaquin（レボフロキサシン）及びクリンダマイシンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始18日目（20[redacted]年8月30日），皮膚感染は回復したと判断された． 治験開始50日目（20[redacted]年10月1日，4回目投与の7日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の関節痛が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始84日目（20[redacted]年11月4日，6回目投与の13日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の皮膚創傷が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．治験開始90日目（20[redacted]年11月10日），皮膚創傷は回復したと判断された． 治験開始119日目（20[redacted]年12月9日，8回目投与の20日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 2の関節痛のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始119日目），非重篤な有害事象であるGrade 2の四肢痛及びGrade 1の疲労が報告された．治験担当医師は疲労は治験薬と関連あり，四肢痛は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始119日目），右膝置換術が施行された．治験薬投与に変更はなかった．四肢痛及び疲労に対する治療は行われなかった．治験開始121日目（20[redacted]年12月11日），関節痛はGrade 1の非重篤な有害事象に改善した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始121日目），被験者は退院した． 治験開始122日目（20[redacted]年12月12日），非重篤な有害事象であるGrade 2の軟部組織感染（右下肢）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．ペンシクロビルによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始123日目（20[redacted]年12月13日），右下肢のX線検査で，以前の右膝人工関節全置換術跡及び軽度の骨減少症が確認され，急性の骨破壊の形跡は認められなかった．アセトアミノフェンによる治療が行われた． 治験開始125日目（20[redacted]年12月15日，8回目投与の26日後），被験者はGrade 2の非重篤な有害事象から悪化した重篤な有害事象であるGrade 3の軟部組織感染のため入院した．同日（治験開始125日目），右膝のX線検査の結果，骨及び人工関節の配置は正常であった．血液培養検査で5日目での細菌の繁殖は認められなかった．右下肢の深部静脈系に対するカラー二重ドップラー検査で深部静脈血栓症の形跡は認められなかった．軟部組織感染のため，予定されていた次回の治験薬の投与は延期された．クリンダマイシン及びアセトアミノフェン／オキシコドンによる治療が行われた．治験開始130日目（20[redacted]年12月20日），ミコナゾール，セフトリアキソン及びトラマドールによる治療が開始され，被験者は退院した．治験開始135日目（20[redacted]年12月25日），軟部組織感染はGrade 2の非重篤な有害事象に改善し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．136日目（20[redacted]年12月26日），セファレキシンによる治療が開始された．141日目（20[redacted]年12月31日），治験薬の投与が再開された． 治験開始148日目（20[redacted]年1月7日），四肢痛はGrade 1に改善した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始148日目），軟部組織感染は回復したと判断された．治験開始169日目（20[redacted]年1月28日），四肢痛は回復した．治験開始201日目（20[redacted]年3月1日），疲労は回復したと判断された． 治験開始225日目（20[redacted]年3月25日，15回目投与日），進行度再診断のためのコンピュータ断層撮影（CT）検査で疾患進行が確認された．治験開始234日目（20[redacted]年4月3日），心エコー検査で，軽度の僧帽弁逆流，軽度から中等度の三尖弁逆流，lateral volume indexが33.6 mL/m^2，収縮機能正

	常，右室収縮期圧 39 mmHg，軽度の左心室肥大，左室駆出率 62%及び下大静脈拡張が確認された． 治験開始 245 日目（20[redacted]年 4 月 14 日，16 回目投与の 6 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の失神のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 245 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の関節痛（Grade 1 から悪化），Grade 2 の関節脱臼（医師記載名：左腰脱臼），Grade 1 の筋肉痛及び Grade 1 の皮膚擦過傷（医師記載名：右膝の擦過傷）が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は自宅で失神し，転倒した際の左股関節脱臼が持続したと報告された．治験担当医師により失神は低血圧に起因するとされ，入院中に昇圧薬を処方したと報告された．治験開始 245 日目，心電図検査で心拍数 61 回／分の心房細動が確認された．脳 CT 検査で骨のウィンドウでの画像に骨折の形跡は認められなかった．右膝の X 線検査で，急性の骨の異常は認められず，形成関節は無傷と確認された．覚醒時及び睡眠時の脳波（EEG）検査では，主要な背景脳波は良い形状で律動的であり（後頭部優位），左右対照の反応を示す 8 ヘルツ／秒の脳波を示し，限局的な徐派又は発作波，鋭派様又は棘波様の活動及び発作中若しくは発作間欠期の変化は認められなかった．左腰 X 線検査で大腿人工関節の脱臼の継続が確認され，骨盤の X 線検査で左大腿人工関節の脱臼が確認された．心エコー再検査で心房細動及びその他の異常が確認された．頭部 CT 再検査で急性の異常は認められなかった．頸動脈超音波検査で，左右の頭蓋外頸動脈に軽度のプラークが確認され，血行動態的に意味のある内頸動脈狭窄は認められなかった．左膝 X 線検査で急性骨折を伴わない退行性変化が認められた．胸部 X 線検査で気管支血管の紋理の増加を伴う心拡大が認められた．治験開始 245 日目，臨床検査でトロポニンは 0.01 ng/mL（ベースライン：該当なし，基準範囲：該当なし～0.04 ng/mL）であった．治験開始 245 日目，関節痛に対してコルチゾン 40 mg/mL の関節内投与（投与頻度不明）による治療が行われた．治験開始 245 日目，左腰の人工関節脱臼の非観血的整復法が施行された．関節痛に対してヒドロモルフォン及びモルヒネによる治療が行われた．筋肉痛及び皮膚擦過傷に対する治療は行われなかった．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 245 日目，筋肉痛及び失神は回復した． 治験開始 246 日目（20[redacted]年 4 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の疲労が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 246 日目），磁気共鳴血管撮影検査で特に異常は認められなかった．心電図検査で心房細動及び QRS 波の低電位の異常が確認された．脳の磁気共鳴画像法検査の結果，急性の梗塞，軽症の深部白質の虚血性変化，小脳左上部の小梗塞跡，軽度の皮質の萎縮及びモーションアーチファクトに対しては否定的であった．同日（治験開始 246 日目），関節脱臼は回復したと判断された．治験開始 247 日目（20[redacted]年 4 月 16 日），心電図検査で心房細動及び QRS 波の低電位が確認された．同日（治験開始 247 日目），関節痛に対してトリアムシノロン 40 mg の関節内投与による治療が行われた．更にオキシコドンによる治療が行われた．治験開始 249 日目（20[redacted]年 4 月 18 日），被験者は退院した．治験開始 253 日目（20[redacted]年 4 月 22 日），皮膚擦過傷は回復した． 治験開始 259 日目（20[redacted]年 4 月 28 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の軟部組織感染が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．レボフロキサシンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 263 日目（20[redacted]年 5 月 2 日，17 回目投与の 10 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の軟部組織感染（Grade 2 の非重篤な有害事象から悪化）のため入院した．同日（治験開始 263 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の皮膚潰瘍及び Grade 1 の四肢痛が報告され，両事象について，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 263 日目，被験者は右下肢の蜂巣炎を訴えた．入院中に行われた血液培養検査では陰性であった．治験開始 263 日目，両側四肢の静脈の超音波検査で，両側の深部静脈血栓症及び両側腓腹の皮下浮腫の形跡は認められなかった．血液

	培養検査で5日目での細菌の繁殖は認められなかった．軟部組織感染のため予定されていた次回の治験薬の投与が延期された．セフトリアキソン，クリンダマイシン，クロトリマゾール1%クリーム，生理食塩水，アセトアミノフェン及びオメプラゾールによる治療が行われた． 治験開始266日目（20[redacted]年5月5日），非重篤な有害事象であるGrade 1の発熱（治験開始266日目の体温は未入手）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．発熱に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始266日目），軟部組織感染に対してトリアムシノロン0.1 mg/日の1日3回局所投与及びトリアムシノロン0.1%クリームの1日3回外用による治療が行われた．更にバンコマイシンによる治療が行われた．治験開始268日目（20[redacted]年5月7日），発熱は回復した（治験開始268日目の体温は未入手）． 治験開始270日目（20[redacted]年5月9日），非重篤な有害事象であるGrade 2の軟部組織感染（Grade 3の重篤な有害事象から改善）が報告された．治験薬投与に変更はなかった．セファレキシンによる治療が行われた．治験開始270日目，被験者は退院した．トリアムシノロン0.1%クリームの外用による治療は治験開始270日目まで行われた．治験開始280日目（20[redacted]年5月19日），軟部組織感染，四肢痛及び皮膚潰瘍は回復したと判断された． 治験開始296日目（20[redacted]年6月4日，18回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 2の甲状腺機能低下症及びGrade 1の体重減少が報告された．治験担当医師は甲状腺機能低下症は治験薬と関連あり，体重減少は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始296日目），治験薬の投与が再開された．レボフロキシンによる治療が行われた． 治験開始351日目（20[redacted]年7月29日，22回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 2の皮膚真菌感染が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．ナイスタチンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始370日目（20[redacted]年8月17日，23回目投与の5日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の軟部組織感染が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．レボフロキサシンによる治療が行われた． 治験開始373日目（20[redacted]年8月20日），皮膚真菌感染は回復したと判断された．治験開始379日目（20[redacted]年8月26日），体重減少は回復した． 治験開始380日目（20[redacted]年8月27日），軟部組織感染は回復したと判断された．治験開始407日目（20[redacted]年9月23日），疾患進行のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は治験開始393日目（20[redacted]年9月9日）であった． 治験開始413日目（20[redacted]年9月29日，25回目［最終］投与の20日後），重篤な有害事象であるGrade 3の関節痛が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始413日目），左膝置換術が施行された．被験者は手術の合併症を伴わず回復した．治験開始419日目（20[redacted]年10月5日），関節痛はGrade 1の非重篤な有害事象に改善し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．同日（治験開始419日目），被験者は退院した． 治験開始519日目（20[redacted]年1月13日），胸部，腹部及び骨盤のCT検査で広範な転移性疾患が確認された（皮下，左副腎，膵臓，腹膜及び後腹膜の転移巣は全体的に安定であった）．同日（治験開始519日目），疲労は回復した． 治験開始550日目（20[redacted]年2月13日），腎不全のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．甲状腺機能低下症及び関節痛は死亡時点まで持続しており，トリアムシノロンの局所投与は死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	関節痛：否定できる 軟部組織感染：否定できる 失神：否定できる 軟部組織感染：否定できる 関節痛：否定できる

CA209025-30-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	静脈血栓症（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳女性，肺及び副腎に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として心臓弁障害及び高血圧があった． 初回投与は 20[redacted] 年 8 月 28 日であった． 治験開始 22 日目（20[redacted] 年 9 月 18 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の貧血が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 22 日目），胸部 X 線検査で腕神経叢を含む左第 2 肋骨の転移巣の増大が確認された．治験開始 27 日目（20[redacted] 年 9 月 23 日），貧血は Grade 2 に改善した．濃厚赤血球（RBC）による治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 64 日目（20[redacted] 年 10 月 30 日，4 回目投与の 7 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の静脈血栓症のため被験者は入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 64 日目），胸部／腹部／骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査で，左心房へ突出する 2 cm の血栓を伴う右下肺静脈を含む転移巣が確認され，全身骨スキャン検査で中軸骨格及び付属骨格の至る所に骨転移の新たな病巣が多く確認された．疾患進行及び静脈血栓症のため治験薬の投与は中止され，最終投与日は治験開始 57 日目（20[redacted] 年 10 月 23 日）であった．静脈血栓症の転帰は不明である． 治験開始 64 日目（20[redacted] 年 10 月 30 日，最終投与の 7 日後），ヘマトクリット及びヘモグロビンが低下し，貧血が Grade 3 に悪化した．エノキサパリンナトリウム及び濃厚 RBC による治療が行われた．X 線検査の結果からも疾患進行が確認された． 治験開始 84 日目（20[redacted] 年 11 月 19 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の上部消化管出血が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 88 日目（20[redacted] 年 11 月 23 日），上部消化管出血のため，被験者は別の病院へ転院した．治験担当医師により本事象は静脈血栓症の合併症である可能性が報告された．食道胃十二指腸内視鏡検査で上行結腸の回盲弁近くに腫瘤様病変が確認された．エノキサパリンによる治療は中止された．タール状便が認められ，重度の貧血に対して治療が行われた．治験開始 92 日目（20[redacted] 年 11 月 27 日），上部消化管出血は回復したと判断され，被験者は退院した． 治験開始 290 日目（20[redacted] 年 6 月 13 日），被験者は死亡したが死因は不明である．剖検の実施は不明である．貧血は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	静脈血栓症：否定できる

CA209025-41-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	脊椎圧迫骨折（Grade 3），ブドウ球菌性菌血症（Grade 3），敗血症（Grade 4），胸水（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肺，腹膜，縦隔及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として骨髄炎，脊髄圧迫症（T3-T7），脊髄腫瘍切除及び椎弓切除（T3-T7）があった． 初回投与は 20[redacted] 年 7 月 5 日であった． 治験開始 57 日目（20[redacted] 年 8 月 30 日，5 回目投与の 1 日後），被験者は非重篤な有害事象である Grade 1 の背部痛を訴え，治験担当医師は治験薬と

	関連ありと判断した．アセチルサリチル酸及びオキシコドンによる治療を継続した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 97 日目（20[redacted]年 10 月 9 日），胸椎のコンピュータ断層撮影（CT）検査で，T5 のほぼ完全な崩壊を伴う T5，T4 及び T6 椎骨における腫瘍性病変の増大，T5 を中心とした角度のある脊柱後弯症の著明な悪化が確認された． 治験開始 111 日目（20[redacted]年 10 月 23 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の脊柱後弯症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アセチルサリチル酸及びオキシコドンによる治療を継続した．脊柱後弯症のため，予定されていた次回の治験薬の投与が延期された． 治験開始 117 日目（20[redacted]年 10 月 29 日，9 回目投与の 6 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の脊椎圧迫骨折のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．胸椎の磁気共鳴画像（MRI）検査で，椎体，硬膜外腔及び脊椎の後側の部分を含む T3 から T6 にかけて広がる多層の転移病変の悪化及び進行性の脊柱後弯症が確認された．腰椎の MRI 検査で，L3-L4 で最も悪化している軽度の多層の椎間板由来の退行性変化が確認され，転移病変の形跡は認められなかった．胸部 X 線検査で肺容積の低下が確認されたが，病巣の陰影は認められなかった．治験開始 118 日目（20[redacted]年 10 月 30 日），T4 の肋骨横突起切除，T1-T10 の後側方関節固定術，T1-T10 への脊椎後方固定装置の設置，脊髄の除圧，T4 へのバイオメカニクス装置の挿入，椎弓切除，脊髄注入の診査及び脊椎後方固定装置の除去が施行された．同日（治験開始 118 日目），脊椎圧迫骨折は回復した．治験開始 119 日目（20[redacted]年 10 月 31 日），胸部 X 線再検査で胸髄へのハードウェアの設置が確認され，心臓及び縦隔に変化は認められなかった．脊柱後弯症に対してヒドロコルチゾン 50 mg/日の 1 日 4 回静脈内（IV）投与による治療が開始された．脊髄圧迫に対する治験薬投与に変更はなかった．脊柱後弯症のため治験薬の投与は引き続き延期された． 治験開始 120 日目（20[redacted]年 11 月 1 日，9 回目投与の 9 日後），胸部 X 線再検査で，胸水及び無気肺の合併を反映していると考えられる両肺底部の空気の陰影及び肋骨横隔膜溝の鈍化が前回の検査結果より左肺に認められ，重複感染が確認された．治験開始 121 日目（20[redacted]年 11 月 2 日），胸部 X 線検査で，肺容積の低下，両側性の胸水の可能性及びしっかりした心陰影を伴う両肺底部の無気肺病変が確認されたが，気胸は認められなかった．治験開始 122 日目（20[redacted]年 11 月 3 日），胸部 X 線検査で右側に中心静脈カテーテルの留置されたままであることが確認された．治験開始 123 日目（20[redacted]年 11 月 4 日），X 線検査で，前回検査からの右内頚カテーテルの除去，肺血管のうっ血，少量の両側性の胸水，両肺底部の斑状の空気陰影の減少が確認されたが，気胸は認められなかった．ヒドロコルチゾンの IV 投与による治療は prednisone 10 mg/日の 1 日 2 回投与による治療に切り替えられた．Prednisone（10 mg）の最終投与日は，治験開始 124 日目（20[redacted]年 11 月 5 日）であった．治験開始 125 日目（20[redacted]年 11 月 6 日），被験者は退院した．治験開始 139 日目（20[redacted]年 11 月 20 日），背部痛は回復し，治験薬の投与が再開された． 治験開始 168 日目（20[redacted]年 12 月 19 日，11 回目投与の 14 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の脱水が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．臨床検査で白血球増加症及びクレアチニン増加（2.96 mg/dL，ベースライン：1.54 mg/dL，施設正常値：0.64～1.27 mg/dL）が確認された．胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で両側性の胸水が確認された．本事象に対する治療は行われず，脱水のため予定されていた次回の治験薬の投与が延期された． 治験開始 169 日目（20[redacted]年 12 月 20 日，11 回目投与の 15 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 のブドウ球菌性菌血症のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は救急救命室を訪れ，下背部痛，低血圧（血圧値は未入手）及び錯乱を訴えた．尿培養検査で 1 mL 当たり 100,000 コロニー形成単位以上の大腸菌が確認された．治験開始 175 日目（20[redacted]年 12 月 26 日），血液培養検査でブドウ球菌種と疑われるグラム陽性球菌のクラスターが確認された．20[redacted]年 10 月に施行された脊髄手術部位の脊髄膿瘍による黄色ブドウ球菌性菌血症と診断された．生理食塩

	水及び広い抗菌スペクトルの抗生物質のIV投与による治療が行われ，精神状態の速やかな改善が確認された．日付不明であるが，脊髄膿瘍のドレナージが施行された．脱水及び黄色ブドウ球菌性菌血症のため，予定されていた次回の治験薬の投与が延期された．治験開始189日目（20[redacted]年1月9日），被験者は8週間の抗生物質IV投与治療のためリハビリ施設へ転院した．日付不明であるが，黄色ブドウ球菌性菌血症は回復した．治験開始194日目（20[redacted]年1月14日），脱水は回復した．治験開始195日目（20[redacted]年1月15日），治験薬の投与が再開された． 治験開始197日目（20[redacted]年1月17日，12回目投与の2日後），重篤な有害事象であるGrade 4の敗血症が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は発熱（体温101°F）のため病院を訪れた．検査で低血圧（収縮期血圧70 mmHg）と診断され，その後入院した．アニデュラファンギン，アセトアミノフェン／オキシコドン，イブプロフェン，ラクトバチルス・アシドフィルス，リネゾリド，メロペネム，ナイスタチン，リファンピン及びバンコマイシンによる治療が行われた． 治験開始198日目（20[redacted]年1月18日，12回目投与の3日後），重篤な有害事象であるGrade 2の胸水が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．入院期間中の胸部，腹部及び骨盤のCT検査で両側性の胸水が確認された．日付不明であるが，胸水のドレナージが施行された．胸水は滲出液であり，培養検査では陰性であった．アニデュラファンギン，アセトアミノフェン／オキシコドン，イブプロフェン，ラクトバチルス・アシドフィルス，リネゾリド，メロペネム，ナイスタチン，リファンピン及びバンコマイシンによる治療が継続された．治験薬の投与は，当初胸水のために延期されたが，その後敗血症のため中止された．治験薬の最終投与日は，治験開始195日目（20[redacted]年1月15日）であった．退院についての詳細は不明である． 治験開始226日目（20[redacted]年2月15日），敗血症のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．関節痛，脊柱後弯症及び胸水は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	脊椎圧迫骨折：否定できる ブドウ球菌性菌血症：否定できる 敗血症：否定できる 胸水：否定できる

CA209025-48-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	脊髄圧迫（Grade 3），肺炎（Grade 5）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肝臓，骨及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として呼吸困難があった． 初回投与は20[redacted]年8月9日であった． 治験開始112日目（20[redacted]年11月28日），コンピュータ断層撮影（CT）検査で神経腔へ侵入している脊椎T3部位の転移巣が確認された． 治験開始126日目（20[redacted]年12月12日，9回目投与の14日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の脊髄圧迫のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．脚の脱力が認められた．脊椎の磁気共鳴画像検査で脊髄圧迫が確認された．脊髄圧迫のため，予定されていた次回の治験薬の投与が延期された．治験開始154日目（20[redacted]年1月9日），脊椎の手術が施行された．治験開始161日目（20[redacted]年1月16日），治験薬の投与が再開された． 治験開始165日目（20[redacted]年1月20日，10回目投与の4日後），入院中に重篤な有害事象であるGrade 5の肺炎が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始166日目（20[redacted]年1月21日），胸部X

	線検査で肺炎が確認された（詳細は未入手）．ピペラシリン／タゾバクタム及びテイコプラニンの静脈内投与による治療が行われた．肺炎のため，治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 161 日目（20[redacted]年 1 月 16 日）であった． 治験開始 167 日目（20[redacted]年 1 月 22 日），肺炎のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．脊髄圧迫は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	脊髄圧迫：否定できる 肺炎：否定できる

CA209025-56-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 3），脊髄圧迫（Grade 3），腎不全（Grade 4）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳男性，副腎，リンパ節及び皮膚／軟部組織に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 治験開始－1 日目（20[redacted]年 7 月 24 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の貧血が認められた． 初回投与は 20[redacted]年 7 月 25 日であった． 治験開始 56 日目（20[redacted]年 9 月 18 日，4 回目投与の 13 日後），貧血が Grade 3 に悪化したが，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 56 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の低アルブミン血症（アルブミンの臨床検査結果は未入手），Grade 1 の背部痛及び Grade 1 の疲労が認められ，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 56 日目），コンピュータ断層撮影による進行度再診断で多数の後腹膜リンパ節に明白な疾患進行が確認された．ニメスリド及びパラセタモールによる治療が行われた．貧血及び低アルブミン血症のため，治験薬の投与が延期された．治験開始 70 日目（20[redacted]年 10 月 2 日），Grade 3 の貧血は Grade 2 に改善し，治験薬の投与が再開された．治験開始 84 日目（20[redacted]年 10 月 15 日），Grade 1 の背部痛が Grade 2 に悪化した．背部痛に対してアセトアミノフェン，貧血に対してダルベポエチンアルファによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 97 日目（20[redacted]年 10 月 29 日），背部痛は回復したと判断された． 治験開始 98 日目（20[redacted]年 10 月 30 日，6 回目投与の 15 日後），Grade 2 の貧血が Grade 3 に悪化し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した． 治験開始 99 日目（20[redacted]年 10 月 31 日），貧血が Grade 3 の重篤な有害事象として報告され（臨床検査結果は未入手），治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 100 日目（20[redacted]年 11 月 1 日，7 回目投与日），貧血のため被験者は入院した．3 単位の血液が輸血され，ダルベポエチンアルファによる治療は継続された．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 100 日目），貧血は回復し，被験者は退院した． 治験開始 110 日目（20[redacted]年 11 月 11 日，7 回目投与の 10 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の脊髄圧迫のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は歩行困難及び両脚の異常感覚を訴えた．神経学的検査で下肢の脱力及び感覚異常が確認された．更に低アルブミン血症，末梢性浮腫，重症全身浮腫，発熱及び急性腎不全が確認された．脳の磁気共鳴画像（MRI）検査で脳転移の形跡は確認されなかった．脊椎の MRI 検査で，脊髄及び仙骨の圧迫が確認され，後腹膜リンパ節への転移が多数確認された．同日（治験開始 110 日目），脊髄圧迫に対してデキサメタゾン 32 mg/日の静脈内（IV）投与による治療が開始された．治験開始 112 日目（20[redacted]年 11 月 13 日），Grade 3 の貧血が Grade 1 に改善した．同日（治験開始 112 日目），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 100 日目（20[redacted]年 11 月 1 日）であった． 治験開始 113 日目（20[redacted]年 11 月 14 日），頸部の超音波検査で鎖骨上リンパ節の増大が確認された．肺活量測定検査で軽度の気道閉塞が確認された．

	胸部X線検査で円板状無気肺が確認された．心電図検査の結果は正常であった．治験開始117日目（20[redacted]年11月18日），脊髄圧迫に対してヒドロコルチゾン1000 mgの単回IV投与による治療が行われた．同日（治験開始117日目），腎ドップラー超音波検査で右腎静脈血栓症が確認された．更にトラマドール，オメプラゾール，フロセミド，ブメタニド，アルブミン，アセトアミノフェン，フォンダパリヌクス，アスパラギン酸マグネシウム／塩化マグネシウム，メトクロプラミド，スピロノラクトン及び重炭酸カリウム／ベタイン塩酸塩による治療が行われた．治験開始119日目（20[redacted]年11月20日），神経学的検査で両側下肢の不全麻痺の悪化が確認された．治験開始125日目（20[redacted]年11月26日），神経学的検査の再検査で左下肢の不全麻痺が確認された．治験開始127日目（20[redacted]年11月28日），脊髄圧迫は回復したと判断され，被験者は退院した． 治験開始144日目（20[redacted]年12月15日，7回目投与の44日後），重篤な有害事象であるGrade 4の腎不全が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始144日目），肺水腫及び腎機能不全のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．貧血，疲労，低アルブミン血症及び腎不全は死亡時点まで持続しており，デキサメタゾンのIV投与による治療は死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	貧血：否定できない 脊髄圧迫：否定できる 腎不全：否定できる

CA209025-70-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	左室機能不全（Grade 3），狭心症（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として心筋梗塞があった． 初回投与は20[redacted]年10月22日であった． 治験開始17日目（20[redacted]年11月7日），非重篤な有害事象であるGrade 1の狭心症が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．本事象に対する治療は行われなかった．治験開始24日目（20[redacted]年11月14日），狭心症はGrade 2に悪化した．メタミゾール，ピトフェノン及びフェンピベリニウムによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始26日目（20[redacted]年11月16日，2回目投与の10日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の左室機能不全のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始26日目の早く，心電図検査でST上昇が確認された．クロピドグレル，アスピリン，メトプロロール及びアトルバスタチンによる治療が行われた．治験開始28日目（20[redacted]年11月18日），胸部X線検査で肺転移が確認され，心エコー検査で駆出率30%が確認された．同日（治験開始28日目），左室機能不全は回復したと判断され，被験者は退院した． 治験開始49日目（20[redacted]年12月9日，4回目投与の6日後），被験者はGrade 2から悪化した重篤な有害事象であるGrade 3の狭心症のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始50日目（20[redacted]年12月10日），冠状動脈造撮影検査で左室駆出率が30%と確認された．治験開始52日目（20[redacted]年12月12日），胸部X線検査で肺転移が確認され，心電図検査で虚血の徴候は認められなかった．同日（治験開始52日目），ICD除細動器の埋め込みが行われた．治験開始53日目（20[redacted]年12月13日），アムロジピンによる治療が行われた．治験開始53日目，重篤な有害事象である狭心症は回復し，非重篤な有害事象として継続した．同日（治験開始53日目），被験者は退院した．治験開始57日目（20[redacted]年12月17日），非重篤な有害事象である狭心症は回復した．

	治験開始 113 日目（20[redacted] 年 2 月 11 日），コンピュータ断層撮影による進行度再診断で疾患進行が確認された．同日（治験開始 113 日目），疾患進行のため治験薬の投与を中止し，最終投与日は治験開始 99 日目（20[redacted] 年 1 月 28 日）であった． 治験開始 342 日目（20[redacted] 年 9 月 28 日），心不全のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	左室機能不全：否定できる 狭心症：否定できる

CA209025-72-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted] 歳
重篤な有害事象名	便秘（Grade 2），全身健康状態低下（Grade 3），脊髄圧迫（Grade 3），肺炎（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，8[redacted] 歳男性，右肺及び軟部組織（第 7 肋軟骨）に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として便秘があった． 初回投与は 20[redacted] 年 3 月 25 日であった． 治験開始 71 日目（20[redacted] 年 6 月 3 日，6 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の便秘が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．浣腸とピコスルファートナトリウムによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 73 日目（20[redacted] 年 6 月 5 日），被験者は便秘が Grade 2 の重篤な有害事象に悪化したため入院した．前週から右側上部の腹痛があり，便通を促進するお茶を飲んでも便秘が続いたことが報告された．ピコスルファートナトリウムによる治療が継続された．治験薬投与に変更はなかった．同日，被験者は退院した． 治験開始 89 日目（20[redacted] 年 6 月 21 日，7 回目投与の 4 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の全身健康状態低下のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．数日前から体力低下を感じ，便秘がひどく，入院前は失神寸前の状態であり，自宅で転倒したことが報告された．また入院時，中等度の腹痛が報告された．同日（治験開始 89 日目），臨床検査でナトリウムの低下（122 mmol/L，ベースライン［治験開始−6 日目］：137 mmol/L，基準範囲：137-145 mmol/L）が確認された．電解質液による治療が行われた． 治験開始 90 日目（20[redacted] 年 6 月 22 日），重篤な有害事象である Grade 3 の脊髄圧迫（医師記載名：脊髄圧迫［第 9 胸椎］）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．下肢の両側性の錯感覚が報告された．同日（治験開始 90 日目），脊椎のコンピュータ断層撮影による進行度再診断で，疾患進行及び T4 及び T9 椎骨の圧迫が確認された．治験開始 91 日目（20[redacted] 年 6 月 23 日），T7-T11 椎骨の椎弓切除が施行された．治験開始 92 日目（20[redacted] 年 6 月 24 日），腹部 X 線検査の結果は正常であった．治験開始 96 日目（20[redacted] 年 6 月 28 日），T3-T5 及び T8-T11 の放射線療法が施行された．治験開始 99 日目（20[redacted] 年 7 月 1 日），デキサメタゾン（用量は不明）の 1 日 4 回経口投与による治療が開始された．治験開始 103 日目（20[redacted] 年 7 月 5 日），疾患進行，全身健康状態低下及び脊髄圧迫のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 85 日目（20[redacted] 年 6 月 17 日）であった．治験開始 109 日目（20[redacted] 年 7 月 11 日），被験者は退院した．治験開始 110 日目（20[redacted] 年 7 月 12 日），脊髄圧迫は詳細不明の後遺症を残して回復した．デキサメタゾンの経口投与による治療は治験開始 134 日目（20[redacted] 年 8 月 5 日）まで継続された． 治験開始 135 日目（20[redacted] 年 8 月 6 日，7 回目［最終］投与の 51 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の肺炎が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アンピシリン及びセフロキシムによる治療が行わ

	れた． 治験開始 138 日目（20[redacted]年 8 月 9 日），被験者は肺炎が Grade 3 の重篤な有害事象に悪化したため入院した．同日（治験開始 138 日目），胸部 X 線検査で肺の陰影及びうっ血が確認された．アンピシリンによる治療が継続された． 治験開始 146 日目（20[redacted]年 8 月 17 日），肺炎のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．便秘及び全身健康状態低下は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	便秘：否定できる 全身健康状態低下：否定できる 脊髄圧迫：否定できる 肺炎：否定できる

CA209025-73-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺炎（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，リンパ節及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 3 月 26 日であった． 治験開始 43 日目（20[redacted]年 5 月 7 日），コンピュータ断層撮影（CT）による進行度再診断で疾患進行が確認された．治験開始 98 日目（20[redacted]年 7 月 1 日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 85 日目（20[redacted]年 6 月 18 日）であった． 治験開始 102 日目（20[redacted]年 7 月 5 日，7 回目［最終］投与の 17 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の肺炎のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．また体温上昇（38.6℃）及び咳嗽が認められた．治験開始 102 日目の早く，胸部 X 線検査で肺炎が確認され，臨床検査で C-反応性蛋白（CRP）は 31 mg/L（ベースライン：該当なし，基準範囲：0～10 mg/L）であった．同日（治験開始 102 日目），シプロフロキサシン，アモキシシキン／クラブラン酸及びアセトアミノフェンによる治療が行われた．治験開始 103 日目（20[redacted]年 7 月 6 日），臨床検査で CRP は 62 mg/L であった．治験開始 103 日目の遅く，肺炎は回復したと判断され，被験者は退院した． 治験開始 463 日目（20[redacted]年 7 月 1 日），被験者は死亡したが，死因は不明である．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	肺炎：否定できる

CA209025-90-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	全身健康状態低下（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，リンパ節及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 4 月 17 日であった． 治験開始 48 日目（20[redacted]年 6 月 3 日），コンピュータ断層撮影（CT）による進行度再診断で疾患進行が確認された． 治験開始 111 日目（20[redacted]年 8 月 5 日，8 回目投与の 36 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の疲労，Grade 1 の筋肉痛及び Grade 1 の悪心が認められ，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．これ

	らの事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 115 日目（20[redacted]年 8 月 9 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の甲状腺機能亢進症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した（治験開始 115 日目の臨床検査結果は未入手）．同日（治験開始 115 日目），悪心は回復した． 治験開始 120 日目（20[redacted]年 8 月 14 日），プレドニゾロン 40 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．プレドニゾロンの経口投与量は，治験開始 122 日目（20[redacted]年 8 月 16 日）に 30 mg/日，治験開始 125 日目（20[redacted]年 8 月 19 日）に 20 mg/日に漸減された．治験開始 131 日目（20[redacted]年 8 月 25 日），疲労及び筋肉痛は回復した．治験開始 137 日目（20[redacted]年 8 月 31 日），プレドニゾロンの経口投与量は，更に 15 mg/日に漸減された．甲状腺機能亢進症のため，予定されていた次回の治験薬の投与が延期された． 治験開始 139 日目（20[redacted]年 9 月 2 日），甲状腺機能亢進症は回復した． 治験開始 141 日目（20[redacted]年 9 月 4 日），プレドニゾロンの経口投与量は，10 mg/日に漸減された． 治験開始 142 日目（20[redacted]年 9 月 5 日），治験薬の投与が再開された．治験開始 145 日目（20[redacted]年 9 月 8 日），プレドニゾロンの経口投与量は，5 mg/日に漸減された． 治験開始 149 日目（20[redacted]年 9 月 12 日，9 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の多汗症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．同日，プレドニゾロンの経口投与量は，10 mg/日に増量された． 治験開始 170 日目（20[redacted]年 10 月 3 日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 155 日目（20[redacted]年 9 月 18 日）であった．治験開始 170 日目，次なる抗腫瘍全身療法としてエベロリムスによる治療が行われた． 治験開始 185 日目（20[redacted]年 10 月 18 日，10 回目［最終］投与の 30 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の疲労が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 185 日目，プレドニゾロン（10 mg）の最終経口投与が行われ，疲労に対してベタメタゾン 16 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された． 治験開始 187 日目（20[redacted]年 10 月 20 日），ベタメタゾンの経口投与量は 8 mg/日に漸減され，治験開始 188 日目（20[redacted]年 10 月 21 日）まで継続された． 治験開始 195 日目（20[redacted]年 10 月 28 日），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の全身健康状態低下のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 196 日目（20[redacted]年 10 月 29 日），全身健康状態低下に対してベサメタゾン 4 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 197 日目（20[redacted]年 10 月 30 日），疲労及び全身健康状態低下は回復し，被験者は退院した．ベタメタゾン（4 mg/日）の最終経口投与は，治験開始 200 日目（20[redacted]年 11 月 2 日）であった． 治験開始 230 日目（20[redacted]年 12 月 2 日，10 回目［最終］投与の 75 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の血中クレアチニン増加が認められ（治験開始 230 日目の臨床検査結果は未入手），治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 237 日目（20[redacted]年 12 月 9 日），腎臓の超音波検査の結果は正常であった． 治験開始 241 日目（20[redacted]年 12 月 13 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の末梢性浮腫が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．フロセミドによる治療が行われた．治験開始 260 日目（20[redacted]年 1 月 1 日），腎臓の超音波再検査で腎不全が確認された． 治験開始 269 日目（20[redacted]年 1 月 10 日），急性腎不全のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．多汗症，末梢性浮腫及び血中クレアチニン増加の回復日は報告されなかった．
治験薬との関連性	全身健康状態低下：否定できる

CA209025-98-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	基底細胞がん（Grade 1），歩行障害（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳女性，肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として顔面皮疹，皮膚の扁平上皮がん及び皮膚の基底細胞がんがあった． 初回投与は 20[redacted] 年 9 月 3 日であった． 治験開始 2 日目（20[redacted] 年 9 月 4 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の発疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 15 日目（20[redacted] 年 9 月 17 日），重篤な有害事象である Grade 1 の基底細胞がん（SAE カテゴリー：がん）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 37 日目（20[redacted] 年 10 月 9 日），皮膚病変の切除が施行された．病理組織診断で基底細胞がんが確認された．同日（治験開始 37 日目），基底細胞がんは回復したと判定された． 治験開始 56 日目（20[redacted] 年 10 月 28 日），コンピュータ断層撮影（CT）による進行度再診断で疾患進行が確認された． 治験開始 171 日目（20[redacted] 年 2 月 20 日），CT による進行度再診断で骨（T12）における転移病変が確認された． 治験開始 195 日目（20[redacted] 年 3 月 16 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の側腹部痛（左）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 218 日目（20[redacted] 年 4 月 8 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の筋骨格痛及び Grade 1 の神経痛が認められ，両事象について治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．トラマドール，オキシコドン及びオキシコンチンによる治療が行われた．治験開始 232 日目（20[redacted] 年 4 月 22 日），デキサメタゾン 4 mg/日の経口投与による治療が開始された．治験開始 234 日目（20[redacted] 年 4 月 24 日），T12 脊椎に対する放射線療法が行われた．治験開始 238 日目（20[redacted] 年 4 月 28 日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 225 日目（20[redacted] 年 4 月 15 日）であった． 治験開始 241 日目（20[redacted] 年 5 月 1 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の筋力低下が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 253 日目（20[redacted] 年 5 月 13 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の幻視が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アミトリプチリンによる治療が行われた． 治験開始 273 日目（20[redacted] 年 6 月 2 日，17 回目［最終］投与の 48 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の歩行障害のため入院した．同日（治験開始 273 日目），非重篤な有害事象である Grade 1 の平衡障害及び Grade 1 の末梢性浮腫が認められた．歩行障害，平衡障害及び末梢性浮腫について，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 273 日目，脊椎の磁気共鳴画像（MRI）検査で T12 での骨転移が確認されたが，脊髄の圧迫は認められなかった．アセトアミノフェン及びオキシコドンによる治療が行われた．同日（治験開始 273 日目），デキサメタゾンの経口投与量は 8 mg/日に増量された．治験開始 274 日目（20[redacted] 年 6 月 3 日），非重篤な有害事象である感覚鈍麻が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 274 日目，脳の CT 検査で脳転移は認められなかった．同日（治験開始 274 日目），幻覚は回復したと判断された．治験開始 275 日目（20[redacted] 年 6 月 4 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の錯乱状態が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 276 日目（20[redacted] 年 6 月 5 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の浮動性めまいが認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アミトリプチリンによる治療が行われた．同日（治験開始 276 日目），感覚鈍麻，錯乱状態及び浮動性めまいは回復した．治験開始 277 日目（20[redacted] 年 6 月 6 日），脳の MRI 検査で脳転移は認められなかった．治験開始 278 日目（20[redacted] 年 6 月 7 日），歩行障害は後遺症ありで回復した．同日（治験開始 278 日目），

	末梢性浮腫は回復した．治験開始 282 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），デキサメタゾンの経口投与量は 4 mg/日に漸減され，治験開始 284 日目（20[redacted]年 6 月 13 日）まで継続された．治験開始 286 日目（20[redacted]年 6 月 15 日），デキサメタゾン 4 mg/日の経口投与による治療が再開された． 治験開始 316 日目（20[redacted]年 7 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の全身性浮腫が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．治験開始 323 日目（20[redacted]年 7 月 22 日），全身性浮腫は回復した．治験開始 330 日目（20[redacted]年 7 月 29 日），骨格筋痛及び神経痛は回復した．治験開始 331 日目（20[redacted]年 7 月 30 日），デキサメタゾンの経口投与量は 2 mg/日に漸減された． 治験開始 350 日目（20[redacted]年 8 月 18 日），原因不明の敗血症のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．側腹部痛，筋力低下，平衡障害は死亡時点まで持続しており，デキサメタゾンによる治療は死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	基底細胞がん：否定できる 歩行障害：否定できる

CA209025-151-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	胸水（Grade 2），急性腎不全（Grade 2），自殺既遂（Grade 5）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，肺及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった．既往歴として高血圧があった． 初回投与は 20[redacted]年 7 月 9 日であった． 治験開始 20 日目（20[redacted]年 7 月 28 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の呼吸困難が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 22 日目（20[redacted]年 7 月 30 日，2 回目投与の 7 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の胸水のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は呼吸困難及び胸水を訴えて，病院を訪れた．胸部 X 線検査で両側性胸水貯留が確認された．臨床検査では，非重篤な有害事象である Grade 2 の貧血（ヘモグロビン 9.1 g/dL，基準範囲：13.5～17.5 g/dL）が確認され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．胸膜穿刺が施行され，1400 mL の液体が排出された．施術後，被験者は気持ちが落ち着いた．吸引液の細胞学的検査は陰性であった．同日（治験開始 22 日目），呼吸困難は回復した．翌日，治験開始 23 日目（20[redacted]年 7 月 31 日），胸部 X 線再検査で左肺の滲出液の減少が確認され，気胸は認められなかった．同日（治験開始 23 日目），胸水は回復し，被験者は退院した．治験薬投与の変更はなかった． 治験開始 30 日目（20[redacted]年 8 月 7 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の呼吸困難が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 34 日目（20[redacted]年 8 月 11 日）及び治験開始 43 日目（20[redacted]年 8 月 20 日）に胸膜穿刺が施行された．同日（治験開始 43 日目），呼吸困難は回復した． 治験開始 142 日目（20[redacted]年 11 月 27 日，11 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の疲労が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与の変更はなかった． 治験開始 150 日目（20[redacted]年 12 月 5 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の腹痛及び Grade 2 の悪心が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．オメプラゾール及びグラニセトロンによる治療が行われた．治験薬投与の変更はなかった． 治験開始 151 日目（20[redacted]年 12 月 6 日），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の急性腎不全のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日早く，被験者は腹痛及び悪心のため救急救命室を訪れた．血

	行動態及び呼吸は不安定であり，血圧上昇（181/82 mmHg）及び脈拍数増加（94 回／分）が確認され，酸素飽和度は 90%であった．臨床的検討の結果，疾患進行が確認された．臨床検査でクレアチニン上昇（2.18 mg/dL，基準範囲：0.8～1.2 mg/dL）が確認された．同日（治験開始 151 日目），腹部 X 線検査で結腸ループの膨張が確認された．胸部 X 線検査では，左肺結節の増大及び両側性の胸水貯留が確認された．直腸スワブ検査は陰性であった．オンダンセトロン，塩化ナトリウム及びポリスチレンナトリウムによる治療が行われた．急性腎不全のため，次回の治験薬の投与が延期された． 治験開始 154 日目（20[redacted]年 12 月 9 日），骨盤及び腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で，軽度の水腎症及び転移疑いの新たな小結節が確認され，右腎摘除術跡が認められた．同日（治験開始 154 日目），2 単位の濃厚赤血球の輸血が行われた．翌日，治験開始 155 日目（20[redacted]年 12 月 10 日），胸部及び腹部の超音波検査で胸水貯留が確認された．同日（治験開始 155 日目），腎瘻造設が施行された．治験開始 158 日目（20[redacted]年 12 月 13 日），腹痛，悪心及び急性腎不全は回復し，被験者は退院した． 治験開始 160 日目（20[redacted]年 12 月 15 日，11 回目投与の 18 日後），被験者は詳細不明の錠剤を大量に服用し自殺を図ったため死亡した．救急救命室に搬送されたが，死亡が宣告された．本事象は重篤な有害事象である Grade 5 の自殺既遂と報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．剖検の実施は不明である．貧血及び疲労は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	胸水：否定できる 急性腎不全：否定できる 自殺既遂：否定できる

CA209025-165-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	心不全（Grade 5）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，リンパ節，肺及び胸膜に転移した胸水を伴う淡明細胞型腎細胞がんであった． 既往歴として心嚢液貯留があり，元喫煙者であった（タバコ）． 初回投与は 20[redacted]年 2 月 13 日であった． 治験開始 35 日目（20[redacted]年 3 月 19 日，3 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の高血圧（血圧は未入手）が認められ，治験担当医師には治験薬と関連ありと判断した．ニフェジピンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 42 日目（20[redacted]年 3 月 26 日），高血圧は Grade 1 に改善した． 治験開始 542 日目（20[redacted]年 8 月 8 日，38 回目投与の 3 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の心房細動が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．心電図検査で心房細動が確認された．胸部 X 線検査で異常所見は認められなかった．治験開始 595 日目（20[redacted]年 9 月 30 日），検査中に労作性呼吸困難及び脈拍数 103 回／分が認められた．治験開始 601 日目（20[redacted]年 10 月 6 日），ベラパミルによる治療が行われた．治験開始 776 日目（20[redacted]年 3 月 30 日），胸部 X 線検査で心拡大が確認された．フルチカゾン及びグリコピロニウムによる治療が行われた．治験開始 790 日目（20[redacted]年 4 月 13 日），心エコー検査で右心房拡大が確認された．血栓症予防のためアピキサバンによる治療が行われた． 治験開始 828 日目（20[redacted]年 5 月 21 日，58 回目投与の 10 日後），心不全のため被験者は死亡した．本事象は重篤な有害事象である Grade 5 の心不全と報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．剖検が実施された．死亡診断書には死因は虚血性心不全と記載された．高血圧及び心房細動は死亡時点まで持続しており，ベラパミル及びグリコピロニウムによる治療は死亡時点まで継続されていた．

治験薬との関連性	心不全：否定できる

CA209025-166-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	該当せず
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，リンパ節及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted] 年 3 月 19 日であった． 治験開始 162 日目（20[redacted] 年 8 月 27 日），コンピュータ断層撮影（CT）による進行度再診断で疾患進行が確認された．治験開始 337 日目（20[redacted] 年 2 月 18 日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 323 日目（20[redacted] 年 2 月 4 日）であった．治験開始 361 日目（20[redacted] 年 3 月 14 日），次なる抗腫瘍全身療法として，スニチニブによる治療が行われた． 治験開始 395 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日），次なる抗腫瘍全身療法として，パゾパニブによる治療が行われた． 治験開始 402 日目（20[redacted] 年 4 月 24 日，22 回目［最終］投与の 79 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の甲状腺機能低下症と診断され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われなかった． 治験開始 403 日目（20[redacted] 年 4 月 25 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の食欲減退及び Grade 2 の発熱（体温は未入手）が認められ，両事象は治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．セフトリアキソン，メトクロプラミド及び電解質溶液による治療が行われた． 治験開始 404 日目（20[redacted] 年 4 月 26 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の倦怠感が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 405 日目（20[redacted] 年 4 月 27 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の低ナトリウム血症と診断され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．倦怠感及び低ナトリウム血症に対する治療は行われなかった．治験開始 411 日目（20[redacted] 年 5 月 3 日），倦怠感は Grade 1 に改善し，発熱は回復した． 治験開始 412 日目（20[redacted] 年 5 月 4 日），低ナトリウム血症は回復した．治験開始 413 日目（20[redacted] 年 5 月 5 日），食欲減退は回復した． 治験開始 414 日目（20[redacted] 年 5 月 6 日），倦怠感は回復した． 治験開始 457 日目（20[redacted] 年 6 月 18 日），急性心不全のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．甲状腺機能低下症は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	該当せず

CA209025-175-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	腎不全（Grade 4），心筋梗塞（Grade 5），肺炎（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肺及び肝臓に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として高血圧，甲状腺機能亢進症及び高脂血症があった． 初回投与は 20[redacted] 年 4 月 25 日であった． 治験開始 14 日目（20[redacted] 年 5 月 8 日，2 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 2 の過敏症及び Grade 1 の貧血が認められ，治験担当医師は，過敏症は治験薬と関連あり，貧血は治験薬と関連なしと判断した．プレドニゾロン 250 mg の単回静脈内（IV）投与による治療が行われた．更に

	dimetindene による治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 14 日目），過敏症は回復した． 治験開始 18 日目（20[redacted]年 5 月 12 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の低血圧が認められ（治験開始 18 日目の血圧は未入手），治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 21 日目（20[redacted]年 5 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の嘔吐（医師記載名：嘔吐症）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．両事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 22 日目（20[redacted]年 5 月 16 日），重篤な有害事象である Grade 4 の腎不全（医学的に重要）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．更に被験者は非重篤な有害事象である Grade 1 の脱水を訴え，治験担当医師には治験薬と関連ありと判断した．臨床検査でクレアチニン上昇及び血中尿素窒素上昇が確認された．塩化ナトリウムによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 22 日目），低血圧，嘔吐及び脱水は回復した． 治験開始 23 日目（20[redacted]年 5 月 17 日），被験者は以前診断された重篤な有害事象である腎不全のため入院した．入院中，重篤な有害事象である Grade 3 の肺炎及び Grade 5 の心筋梗塞が報告され，両事象は治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日，非重篤な有害事象である貧血が Grade 2 に悪化した．入院時点では，被験者は呼吸困難であったが，容易に歩行可能であった．臨床検査で，クレアチニンキナーゼ 699 U/L（基準範囲：0～190 U/L），トロポニン 35.64 ng/mL（基準範囲：0～0.04 ng/mL），N 末端プロ脳ナトリウム利尿ペプチド 75657 pg/mL（基準範囲：0～300 pg/mL）及び D-ダイマー3300 ng/mL（基準範囲：0～230 pg/mL）であった．胸部 X 線検査で肺感染症が確認され，心エコー検査で心筋梗塞が確認された．白血球増加症に伴う敗血性凝集を認め，心代償不全に伴う水分過負荷及び心筋梗塞に伴う急性の ST 上昇が認められた．アブキシシマブ，アセチルシステイン，クラリスロマイシン，モルヒネ，ピペラシリン，重炭酸ナトリウム，タゾバクタム，チアミン及びヒドロコルチゾン 100 mg の単回 IV 投与による治療が行われた．透析，血栓吸引除去，ステント留置を伴う経皮経管冠動脈形成術及び心肺蘇生が施行された． 治験開始 24 日目（20[redacted]年 5 月 18 日），心筋梗塞のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．腎不全及び肺炎は死亡時点まで持続しており，サイロキシン，ペニシリン及びリシノプリルによる治療が死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	腎不全：否定できる 心筋梗塞：否定できる 肺炎：否定できる

b) その他の重篤な有害事象の叙述

本薬投与期間中及び最終投与後30日までに重篤な有害事象が194名に発現した．最終投与後30日までに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した47名の詳細を以下に記載した．事象名はMedDRA基本語にて記載した．

CA209025-1-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	急性腎不全（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，副腎に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は20[redacted]年8月1日であった． 治験開始44日目（20[redacted]年9月13日，3回目投与の15日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の急性腎不全のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．入院前の同日の早い時間の臨床検査では，カリウム5.4 mmol/L(ベースライン:4.7 mmol/L, 基準範囲:3.5～5.1 mmol/L)であった．入院時の臨床検査の再検査が行われ(クレアチニン3.6 mg/dL[基準範囲：0.6～1.3 mg/dL]，BUN 63 mg/dL［基準範囲：6～20 mg/dL］），腎臓及び膀胱の超音波検査で右腎に5.3 cm×4.3 cm×3.4 cmの不均一な軟部組織腫瘤が確認された．胸部，腹部及び骨盤のCT検査で，右胸膜を中心とした転移巣の大幅な増大が確認された．急性腎不全のため治験薬の投与が延期された．Prednisone 60 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始された．更にアモキシシリン／クラブラン酸による治療が行われた． 治験開始45日目（20[redacted]年9月14日），カリウムが5.8 mmol/Lに上昇した．ポリスチレンスルホン酸ナトリウムによる治療が行われた。 治験開始46日目（20[redacted]年9月15日），カリウムが6.0 mmol/Lに更に上昇した．フロセミド，グルコン酸カルシウム及び重炭酸ナトリウムによる治療が行われた．同日（治験開始46日目），病期再分類のため実施したCT検査で，肺及び肝臓に新たな病変が確認された．治験開始46日目（20[redacted]年9月15日），疾患進行のため治験薬投与が中止され，最終投与日は治験開始29日目（20[redacted]年8月29日）であった． 治験開始47日目（20[redacted]年9月16日，3回目［最終］投与の18日後），臨床検査でカリウム低下が確認された（4.6 mmol/L）．同日（治験開始47日目），急性腎不全は回復したと判断され（治験開始47日目のクレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）の臨床検査結果は未入手），被験者は退院した． 治験開始50日目（20[redacted]年9月19日），prednisoneの経口投与量は，40 mg/日に漸減された． 治験開始57日目（20[redacted]年9月26日，3回目［最終］投与の28日後），次の抗腫瘍全身療法としてアキシチニブによる治療が行われた．prednisoneの経口投与量は，治験開始64日目（20[redacted]年10月3日）に30 mg/日，治験開始76日目（20[redacted]年10月15日）に20 mg/日，治験開始83日目（20[redacted]年10月22日）に10 mg/日，治験開始99日目（20[redacted]年11月7日）に10 mgの隔日投与に漸減された．Prednisone（10 mg）の最終経口投与日は，治験開始106日目（20[redacted]年11月14日）であった． 治験開始146日目（20[redacted]年12月24日，3回目［最終］投与の117日後），次の抗腫瘍全身療法としてテムシロリムスによる治療が行われた．治験開始203日目（20[redacted]年2月19日），引き続き右鎖骨及び烏口突起への放射線療法による治療が行われた．治験開始225日目（20[redacted]年3月13日），次の抗腫瘍全身療法としてベバシズマブによる治療が行われた． 治験開始299日目（20[redacted]年5月26日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	急性腎不全：否定できない

CA209025-1-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	背部痛（Grade 3），低血圧（Grade 2），胸水（Grade 3），悪性新生物進行（Grade 5）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，胸壁，腎臓，リンパ節，骨及び左胸膜に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として背部痛及び高血圧があった． 初回投与は 20[redacted] 年 11 月 19 日であった． 治験開始 15 日目（20[redacted] 年 12 月 3 日，初回投与の 14 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛及び Grade 2 の低血圧（初期の血圧［BP］は未入手），並びに非重篤な有害事象である Grade 3 の呼吸困難及び Grade 3 の低酸素症（酸素飽和度は未入手）が認められた．治験担当医師は，低血圧，呼吸困難及び低酸素症は治験薬と関連あり，背部痛は治験薬と関連なしと判断した．被験者は緊急治療施設（UCC）を訪れ，経過観察のため宿泊した．同日（治験開始 15 日目），胸部 X 線検査で，隣接性の浸潤影及び無気肺を伴うが気胸は伴わない少量～中等度の左胸水貯留が確認された．腰椎の X 線検査で L1 椎骨の転移巣及び軽度の圧迫変形が確認された．換気血流スキャン検査で，多量の左胸水が確認され，急性肺塞栓症の可能性が低いことが示された．腎臓の超音波検査で，水腎症を伴わない右腎盂尿管中心部のごくわずかな膨満及び 2～3 個の右腎結石が確認された．臨床検査でクレアチニン増加（2.3 mg/dL，ベースライン：1.2 mg/dL，基準範囲：0.6～1.3 mg/dL）が確認された．しびれ感や下肢の脱力は認められなかった．初期治療として，セフトリアキソン，アジスロマイシン，ヒドロモルホン，オキシコドン，及び静脈内（IV）補液の急速投与による治療が行われた．IV 補液による治療にも関わらず，無症候性であったが，血圧 95/60 mmHg であり低血圧は持続していた．背部痛及び低血圧のため，治験薬の投与が延期された． 治験開始 16 日目（20[redacted] 年 12 月 4 日），被験者は重篤な有害事象である背部痛及び低血圧のため入院した．脊椎の磁気共鳴画像検査で，L1 椎体の軽度の圧迫変形を伴う L1 椎体における散在性の骨転移病変が以前からの悪化は認められなかった．心電図（ECG）検査で洞性頻脈及び QRS 波の低電位が確認された．治験開始 17 日目（20[redacted] 年 12 月 5 日），皮下トンネル式カフ付き胸膜カテーテルの留置が施行され，胸水が排出された．細胞診断検査の結果，悪性細胞は陰性であった．追加でエノキサパリン及び硫酸マグネシウムによる治療が行われた．治験開始 21 日目（20[redacted] 年 12 月 9 日），非重篤な有害事象である呼吸困難及び低酸素症，並びに重篤な有害事象である低血圧は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始 29 日目（20[redacted] 年 12 月 17 日），治験薬の投与が再開された．治験開始 31 日目（20[redacted] 年 12 月 19 日），背部痛は回復したと判断された． 治験開始 35 日目（20[redacted] 年 12 月 23 日，2 回目投与の 6 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の胸水のため再入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は，座位から立ち上がった後，息切れが発現し，安静後も回復しなかったため，呼吸困難及び低酸素症（酸素飽和度は未入手）で UCC を訪れた．ECG 検査で息切れと一致する洞性頻脈が確認された．胸部 X 線検査で，左下葉気腔の亜区域性の遷延性浸潤影の減少及び安定した少量の左胸水が確認された．心エコー検査で，駆出率 75%，血液充填の不足を疑わせる左心室のわずかな空洞，軽度の拡張機能障害及び軽度の大動脈狭窄が確認された．胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で両肺における孤立散在性で斑状の結節性陰影が確認され，感染症，炎症もしくは疾患進行が疑われたが，肺塞栓症は認められなかった．初期治療として，アジスロマイシン，バンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム及び酸素補充療法による治療が行われた．同日（治験開始 35 日目），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 29 日目（20[redacted] 年 12 月 17 日）であった．治験開始 36 日目（20[redacted] 年 12 月 24 日），気管支鏡検査が

	行われ，気管支洗浄の結果，悪性細胞は陰性であった．同日（治験開始 36 日目），メチルプレドニゾロン 180 mg/日の IV 投与による治療が開始された．治験開始 37 日目（20[redacted] 年 12 月 25 日），胸部 X 線検査で新たな気胸が確認された．被験者は，慢性持続性の腰痛のマネジメントのため緩和ケアの相談を受けた．不安による息切れの悪化が報告され，精神医学的評価が行われた．追加でヒドロモルホン，オランザピン及びロラゼパムによる治療が行われた．治験開始 40 日目（20[redacted] 年 12 月 28 日），呼吸の改善が認められ，酸素療法が取り外された．胸水は回復したと判断された．同日（治験開始 40 日目），副腎皮質ステロイド治療はメチルプレドニゾロンの IV 投与から prednisone 10 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療に切り替えられた． 治験開始 43 日目（20[redacted] 年 12 月 31 日），椎骨形成術及び脊椎の針生検が行われた．治験開始 44 日目（20[redacted] 年 1 月 1 日），胸部 X 線検査で左胸水のわずかな増加が確認された．低 Grade の発熱（体温は未入手）が認められ，その後 3 週間継続した．更にバンコマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム，セフトリアキソン及びイミペネムによる治療が行われた．治験開始 47 日目（20[redacted] 年 1 月 4 日），prednisone（10 mg）の経口投与による最後の治療が行われた．被験者の全体的な臨床状態は減退し，パニック発作，持続性の発熱，急性腎不全，白血球増加症及び低血圧の悪化を伴った．治験開始 50 日目（20[redacted] 年 1 月 7 日），重度の敗血症が報告された． 治験開始 64 日目（20[redacted] 年 1 月 21 日，2 回目［最終］投与の 35 日後），疾患進行のため被験者は死亡した．本事象は重篤な有害事象である Grade 5 の悪性新生物進行と報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	背部痛：否定できる 低血圧：否定できない 胸水：否定できる 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-2-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	3[redacted] 歳
重篤な有害事象名	背部痛（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，3[redacted] 歳男性，肺，胸骨，椎骨及び腸に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として骨接合（L3-L5），脊椎手術，椎体形成術及び椎体切除があり，治験開始時にアセトアミノフェン／コデイン及びカバペンチンの投与による治療が行われていた． 初回投与は 20[redacted] 年 2 月 5 日であった． 治験開始 53 日目（20[redacted] 年 3 月 29 日，4 回目投与の 10 日後），病期再分類のため実施した CT 検査で疾患進行が認められた．治験開始 118 日目（20[redacted] 年 6 月 2 日，9 回目投与の 6 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の坐骨神経痛が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． Artotec，モルヒネ及びプレガバリンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 127 日目（20[redacted] 年 6 月 11 日），副腎皮質ステロイド（Solupred）40 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 130 日目（20[redacted] 年 6 月 14 日），副腎皮質ステロイド（Solupred）の投与量は 20 mg/日に漸減された．副腎皮質ステロイド（20 mg）の最終投与日は，治験開始 133 日目（20[redacted] 年 6 月 17 日）であった． 治験開始 141 日目（20[redacted] 年 6 月 25 日），坐骨神経痛は Grade 1 に改善した．治験開始 234 日目（20[redacted] 年 9 月 26 日），副腎皮質ステロイド 60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が再開された．副腎皮質ステロイド（60 mg）の最終投与日は，治験開始 239 日目（20[redacted] 年 10 月 1 日）であった． 治験開始 253 日目（20[redacted] 年 10 月 15 日，18 回目投与日），坐骨神経痛が

	Grade 2 に悪化した．セレコキシブ及びオキシコドンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 269 日目（20[redacted]年 10 月 31 日），坐骨神経痛は回復した． 治験開始 281 日目（20[redacted]年 11 月 12 日，20 回目投与日）非重篤な有害事象である Grade 1 の坐骨神経痛（医師記載名：左坐骨神経痛）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アセトアミノフェンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 582 日目（20[redacted]年 9 月 9 日，38 回目投与の 14 日後），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 568 日目（20[redacted]年 8 月 26 日）であった． 治験開始 583 日目（20[redacted]年 9 月 10 日），被験者は非重篤な有害事象である Grade 1 の筋痙攣（医師記載名：腹痛発作）を訴え，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．ナイアシン／キニーネ／チアミンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 589 日目（20[redacted]年 9 月 16 日，38 回目［最終］投与の 21 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の背部痛（医師記載名：脊椎の痛み［腰仙］）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．アセトアミノフェン／コデイン，ガバペンチン及びプレガバリンによる治療は継続された．治験開始 597 日目（20[redacted]年 9 月 24 日），背部痛は回復し，被験者は退院した．20[redacted]年 9 月（日付不明），非重篤な有害事象である坐骨神経痛は回復した． データベース固定時で，治験開始 854 日目（20[redacted]年 6 月 8 日）での被験者の生存が確認されており，筋痙攣の回復日は報告されなかった．
治験薬との関連性	背部痛：否定できない

CA209025-2-[redacted]

人種	その他（アルジェリア人）
性別	男性
年齢	3[redacted]歳
重篤な有害事象名	脊髄感染（Grade 3），肺炎（Grade 2），脊椎圧迫骨折（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，3[redacted]歳男性，肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として骨セメント療法，脊柱手術，T12 及び L2 の硬膜外炎による動脈塞栓術及び骨結合があった． 初回投与は 20[redacted]年 3 月 11 日であった． 治験開始 12 日目（20[redacted]年 3 月 22 日，初回投与の 11 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の知覚過敏が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．知覚過敏は歩行により誘発され，横臥位で軽減する断続的な痛みであると説明された．本事象に対する治療が行われたが，詳細は不明である．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 14 日目（20[redacted]年 3 月 24 日），知覚過敏は回復した． 治験開始 15 日目（20[redacted]年 3 月 25 日，初回投与の 14 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の脊髄感染（医師記載名：硬膜外炎）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．胸部 CT 検査で脊髄感染が確認された．白血球百分率数及び細菌学的検査に関する情報は未入手である．アセトアミノフェン，ケタミン，モルヒネ及びオキシコドンによる治療が行われた．脊髄感染のため，治験薬の投与が延期された．治験開始 24 日目（20[redacted]年 4 月 3 日），ポート A カテーテルの留置が施行された．治験開始 29 日目（20[redacted]年 4 月 8 日），治験薬の投与が再開された．治験開始 31 日目（20[redacted]年 4 月 10 日），脊椎 X 線検査で脊髄感染が確認され，治験開始 32 日目（20[redacted]年 4 月 11 日）の骨スキャンの結果からも脊髄感染が確認された．治験開始 33 日目（20[redacted]年 4 月 12 日），脊髄感染は回復し，被験者は退院した． 治験開始 33 日目（20[redacted]年 4 月 12 日，2 回目投与の 4 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の咳嗽が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかっ

	た． 治験開始 46 日目（20[redacted]年 4 月 25 日，3 回目投与の 3 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の肺炎のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．発熱（体温は未入手）を伴う持続性咳嗽が認められた．胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査で右側の肺炎が確認された．臨床検査で C-反応性蛋白増加（73.8 mg/L，基準範囲：0～6 mg/L），好中球数増加（13.4 × 10^9/L，基準範囲：1.8～7.5 × 10^9/L）及び白血球数増加（14.9 × 10^9/L，基準範囲：4～10 × 10^9/L）であった．セフトリアキソンによる治療が行われ，アセトアミノフェンによる治療が継続された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 50 日目（20[redacted]年 4 月 29 日），胸部 X 線再検査では特に所見はなかった．治験開始 51 日目（20[redacted]年 4 月 30 日），肺炎は回復し，被験者は退院した． 治験開始 54 日目（20[redacted]年 5 月 3 日），病期再分類のため実施した CT 検査で疾患進行が認められた．治験開始 58 日目（20[redacted]年 5 月 7 日，3 回目投与の 15 日後），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 43 日目（20[redacted]年 4 月 22 日）であった．治験開始 75 日目（20[redacted]年 5 月 24 日），咳嗽は回復した． 治験開始 85 日目（20[redacted]年 6 月 3 日，3 回目［最終］投与の 42 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の湿疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．20[redacted]年 6 月（日付不明），副腎皮質ステロイド（Solupred）60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 85 日目，副腎皮質ステロイド（Dermoval 及びクロベタゾール）の外用による治療も開始された．湿疹による治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 106 日目（20[redacted]年 6 月 24 日，3 回目［最終］投与の 63 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の四肢不快感が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．脚が重苦しいと説明された．モルヒネによる治療が継続された．治験開始 113 日目（20[redacted]年 7 月 1 日），副腎皮質ステロイド（Solupred）の投与量は 100 mg/日の 1 日 1 回経口投与に増量された．治験開始 126 日目（20[redacted]年 7 月 14 日），四肢不快感は回復し，副腎皮質ステロイド（Solupred）の投与量は，治験開始 127 日目（20[redacted]年 7 月 15 日）に 60 mg/日，治験開始 134 日目（20[redacted]年 7 月 22 日）に 40 mg/日，治験開始 141 日目（20[redacted]年 7 月 29 日）に 20 mg/日に段階的に漸減された．副腎皮質ステロイド（20 mg）の最終投与日は，治験開始 147 日目（20[redacted]年 8 月 4 日）であった． 治験開始 143 日目（20[redacted]年 7 月 31 日，3 回目［最終］投与の 100 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の脊椎圧迫骨折（医師記載名：脊椎圧迫）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 143 日目），非重篤な有害事象である Grade 3 の四肢痛が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アミカシン及びピペラシリン／タゾバクタムによる治療が行われた．続いて治験開始 145 日目（20[redacted]年 8 月 2 日）に，椎骨手術が施行された．開始 154 日目（20[redacted]年 8 月 11 日），脊椎圧迫骨折は回復し，被験者は退院した．20[redacted]年 8 月（日付不明），四肢痛は回復した． 治験開始 169 日目（20[redacted]年 8 月 26 日），続いてアキシチニブよる治療が行われた．治験開始 478 日目（20[redacted]年 7 月 1 日）及び治験開始 607 日目（20[redacted]年 11 月 7 日），脳に対する放射線療法が施行された． 治験開始 667 日目（20[redacted]年 1 月 6 日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	脊髄感染：否定できる 肺炎：否定できない 脊椎圧迫骨折：否定できる

CA209025-4-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	骨痛（Grade 3），肺臓炎（Grade 3），悪性新生物進行（Grade 5）

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳男性，リンパ節，腎臓，肝臓及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 元喫煙者であった（10 本／日）． 初回投与は 20[redacted] 年 9 月 13 日であった． 治験開始 9 日目（20[redacted] 年 9 月 21 日，初回投与の 8 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の骨痛（医師記載名：肋骨痛）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．動作後に右側腹部痛が認められた．同日（治験開始 9 日目），非重篤な有害事象である Grade 3 の呼吸困難及び Grade 2 の酸素飽和度低下（88%）が報告され，両事象を治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．酸素療法（詳細不明）が行われた．更にアセトアミノフェン，オキシコドン及びポリエチレングリコールによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 10 日目（20[redacted] 年 9 月 22 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の不安が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．不安に対する治療が行われたが，詳細は不明である． 治験開始 11 日目（20[redacted] 年 9 月 23 日），被験者は非重篤な有害事象である Grade 3 の無力症を訴え，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．アセトアミノフェン及びオキシコドンによる治療が継続された．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 12 日目（20[redacted] 年 9 月 24 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の頻脈及び Grade 1 の高カルシウム血症（9.3 mg/L，基準範囲：8.4～10.2 mg/L）が認められ，治験担当医師は頻脈は治験薬と関連あり，高カルシウム血症は治験薬と関連なしと判断した．酸素療法による治療が継続された．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 13 日目（20[redacted] 年 9 月 25 日，初回投与の 12 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の肺臓炎が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．細菌血清学的検査，分子ウイルス学的検査，*Mycobacteria* 検査及び血液培養検査の結果は陰性であった．胸部 CT 検査で上葉の肺胞に両側性の間質性陰影が確認され，肺ニューモシスティス症の所見に一致した．胸部の angioscan で，縦隔のリンパ節腫張，がん性リンパ管炎，肺ニューモシスティス症の所見に一致する肺胞の間質性陰影及び圧迫性無気肺が確認された．レボフロキサシン，ピペラシリン／タゾバクタム，塩化ナトリウム，ブドウ糖／塩化ナトリウム／カリウム及びブロマゼパムによる治療が行われた．更にメチルプレドニゾロン 160 mg/日の静脈内（IV）投与が開始された．肺臓炎のため治験薬の投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験開始 1 日目（20[redacted] 年 9 月 13 日）であった．メチルプレドニゾロンの IV 投与量は，治験開始 14 日目（20[redacted] 年 9 月 26 日）に 200 mg/日，治験開始 15 日目（20[redacted] 年 9 月 27 日）に 240 mg/日に増量された．治験開始 15 日目（20[redacted] 年 9 月 27 日），ウイルス血清学的検査（CMV 及び EBV）の結果は陰性であった． 治験開始 16 日目（20[redacted] 年 9 月 28 日，初回投与の 15 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の頻呼吸が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 16 日目），メチルプレドニゾロンの IV 投与量は 80 mg/日に漸減された．更にヘタスターチ，ケトプロフェン及びネフォパムによる治療が行われた． 治験開始 17 日目（20[redacted] 年 9 月 29 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の低ナトリウム血症（治験開始 17 日目の臨床検査結果は未入手）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．メチルプレドニゾロンの投与量は 240 mg/日に増量された．治験開始 20 日目（20[redacted] 年 10 月 2 日），胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で，両側性の間質性肺疾患の悪化及び両側性の胸水貯留が確認された． 治験開始 24 日目（20[redacted] 年 10 月 6 日，初回投与の 23 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の甲状腺機能低下症（治験開始 24 日目の臨床検査結果は未入手）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．

	治験開始25日目（20[redacted]年10月7日），非重篤な有害事象であるGrade 1の高カリウム血症（5.4 mmol/L，基準範囲：3.4～4.5 mmol/L）及びGrade 3の低アルブミン血症（16 g/L，基準範囲：35～50 g/L）が認められ，両事象を治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．アミオダロン，アンホテリシンBリポソーム製剤，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，塩化ナトリウム及びフルコナゾールによる治療が行われた．同日（治験開始25日目），高カルシウム血症は回復した． 治験開始26日目（20[redacted]年10月8日），非重篤な有害事象である低ナトリウム血症及び低カリウム血症は回復した．しかし非重篤な有害事象である高ナトリウム血症及び低カリウム血症が認められ（ともにGrade 3，臨床検査結果は未入手），治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．カリウムによる治療が行われた．治験開始27日目（20[redacted]年10月9日），低カリウム血症は回復した．メチルプレドニゾロン（240 mg）の最終IV投与日は，治験開始28日目（20[redacted]年10月10日）であった．治験開始29日目（20[redacted]年10月11日），胸部スキャン検査でがん性リンパ管炎様の疾患と診断された． 治験開始30日目（20[redacted]年10月12日，初回投与の29日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の高血糖（臨床検査結果は未入手）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．インスリン，ゲンタマイシン，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，ジルチアゼム，葉酸，イプラトロピウム及びテルブタリンによる治療が行われた．同日（治験開始30日目），インフリキシマブ300 mgのIV投与による治療が行われ，メチルプレドニゾロン1000 mg/日のIV投与による治療が開始された．治験開始31日目（20[redacted]年10月13日），低アルブミン血症は回復した． 治験開始32日目（20[redacted]年10月14日），非重篤な有害事象であるGrade 2の錯乱状態が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始33日目（20[redacted]年10月15日），メチルプレドニゾロンのIV投与量は250 mg/日に漸減された．更にトリメブチンによる治療が行われた．治験開始34日目（20[redacted]年10月16日），再び非重篤な有害事象であるGrade 1の低ナトリウム血症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療が行われたが，詳細は不明である． 治験開始35日目（20[redacted]年10月17日），非重篤な有害事象であるGrade 1のうつ病が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．更にフルオキセチン及びゾピクロンによる治療が行われた．同日（治験開始35日目），頻脈は回復した．メチルプレドニゾロンのIV投与量は更に240 mg/日に漸減された． 治験開始37日目（20[redacted]年10月19日，初回投与の36日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の徐呼吸が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．メチルプレドニゾロンのIV投与量は1000 mg/日に増量された．更に重炭酸ナトリウム及びミダゾラムによる治療が行われた．治験開始38日目（20[redacted]年10月20日），徐呼吸は回復した．治験開始40日目（20[redacted]年10月22日），メチルプレドニゾロンのIV投与量は220 mg/日に漸減された．治験開始42日目（20[redacted]年10月24日），胸部スキャン再検査で胸水の改善が確認されたが，肺結節が確認され，疾患進行と考えられた．治験開始43日目（20[redacted]年10月25日），メチルプレドニゾロンの投与量は更に160 mg/日に漸減された．頻呼吸が回復したが，回復日は不明である．メチルプレドニゾロンのIV投与量は120 mg/日に漸減され，治験開始48日目（20[redacted]年10月30日）に中止された．治験開始46日目（20[redacted]年10月28日），非重篤な有害事象であるGrade 3の低アルブミン血症の再発が報告された． 治験開始48日目（20[redacted]年10月30日，初回投与の47日後），疾患進行のため被験者は死亡した．本事象は重篤な有害事象であるGrade 5の悪性新生物進行と報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．剖検の実施は不明である． 骨痛，呼吸困難，酸素飽和度低下，不安，無力症，肺臓炎，甲状腺機能亢進症，高血糖，錯乱状態，低ナトリウム血症，うつ病及び低アルブミン血症は死亡時点まで持続していた．

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

治験薬との関連性	骨痛：否定できる 肺臓炎：否定できない 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-8-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	肝細胞損傷（Grade 3），房室ブロック（Grade 3），心筋梗塞（Grade 3），気胸 （Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肺及び縦隔に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として高血圧及び外側性胸骨痛があり，元喫煙者であった．初回投与は 20[redacted]年 10 月 21 日であった． 20[redacted]年 10 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の食欲減退及び Grade 1 の無力症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．両事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 27 日目（20[redacted]年 11 月 16 日，2 回目投与の 12 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（191 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～45 U/L）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．治験開始 30 日目（20[redacted]年 11 月 19 日），無力症は Grade 2 に悪化した． 治験開始 31 日目（20[redacted]年 11 月 20 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の労作性呼吸困難が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 32 日目（20[redacted]年 11 月 21 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の悪心が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 32 日目），非重篤な有害事象である呼吸困難及び悪心は治療せずに回復した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 33 日目（20[redacted]年 11 月 22 日），無力症は Grade 1 に改善した． 治験開始 33 日目（20[redacted]年 11 月 22 日，2 回目投与の 18 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の肝細胞損傷（医師記載名：肝細胞融解）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．臨床検査でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（205 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～78 U/L）及び AST 増加（568 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～45 U/L）が確認され，肝臓の超音波検査で胆石症が確認された．同日（治験開始 33 日目），肝細胞損傷に対してメチルプレドニゾロン 240 mg/日の静脈内（IV）投与による治療が開始された．肝細胞損傷のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 15 日目（20[redacted]年 11 月 4 日）であった．治験開始 37 日目（20[redacted]年 11 月 26 日），AST 上昇は回復したと判断され，メチルプレドニゾロンの IV 投与による治療は，プレドニゾロン 60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療に切り替えられた． 治験開始 39 日目（20[redacted]年 11 月 28 日，2 回目［最終］投与の 24 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の房室ブロック及び Grade 3 の心筋梗塞，並びに非重篤な有害事象である Grade 2 の倦怠感が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．無力症及び脈拍数 40 回／分が認められた．心電図検査で Grade 3 の房室ブロックが確認され，心エコー検査で中隔の後遺症，Grade 1 の僧帽弁不全及び左室駆出率 55%が確認された．臨床検査で，脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（1140 pg/mL，基準範囲：0～100 pg/mL）及びトロポニン増加（4.94 ng/mL，基準範囲：0～0.04 ng/mL）が確認された．仮のペースメーカーの埋め込みが施行され，クロピドグレルによる治療が行われた．同日（治験開始 39 日目），房室ブロック及び倦怠感は回復したと判断された．治験開始 40 日目（20[redacted]年 11 月 29 日），冠動脈造影検査で bi-truncal の閉塞が確認され，ステント留置を伴う血管形成が施行された．同日（治験開始 40 日目），心筋梗塞は回復したと判断された．治験開始 43 日目（20[redacted]年 12 月 2 日），永久心臓ペー

	スメーカーが挿入された． 治験開始 44 日目（20[redacted]年 12 月 3 日，2 回目［最終］投与の 29 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の気胸が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．コンピュータ断層撮影（CT）検査で気胸が確認され，胸水のドレナージが施行された．治験開始 51 日目（20[redacted]年 12 月 10 日），気胸は回復したと判断された．治験開始 57 日目（20[redacted]年 12 月 16 日），被験者は退院した．治験開始 64 日目（20[redacted]年 12 月 23 日），肝細胞損傷は回復したと判断された．20[redacted]年 1 月（日付不明），食欲減退は回復し，プレドニゾロンの経口投与量は 20 mg/日に更に漸減された．治験開始 132 日目（20[redacted]年 3 月 1 日），無力症は回復した．プレドニゾロン（20 mg）の最終経口投与日は，20[redacted]年 6 月（日付不明）であった． 治験開始 334 日目（20[redacted]年 9 月 19 日，2 回目［最終］投与の 319 日後），病期再分類のため実施した CT 検査で疾患進行が認められた．治験開始 430 日目（20[redacted]年 12 月 24 日），続いて左肋骨（詳細不明）に対する放射線療法による治療が行われ，治験開始 509 日目（20[redacted]年 3 月 13 日），左大腿骨に対する放射線療法による治療が行われた． データベース固定時で，治験開始 591 日目（20[redacted]年 6 月 3 日）での被験者の生存が確認されている．
治験薬との関連性	肝細胞損傷：否定できない 房室ブロック：否定できる 心筋梗塞：否定できる 気胸：否定できる

CA209025-12-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	脳出血（Grade 2），喀血（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肺及び縦隔に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted]年 1 月 25 日であった． 治験開始 392 日目（20[redacted]年 2 月 20 日，28 回目投与の 13 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の無気肺，Grade 1 の気管支狭窄及び Grade 1 の肺浸潤が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 392 日目），胸部，腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果は正常であった．これらの事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 393 日目（20[redacted]年 2 月 21 日，29 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の労作性呼吸困難が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 408 日目（20[redacted]年 3 月 8 日，30 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の咳嗽，Grade 1 の喀血及び Grade 1 の筋骨格系胸痛が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．アモキシシリン／クラブラン酸による治療が行われた．治験開始 435 日目（20[redacted]年 4 月 4 日），喀血及び筋骨格系胸痛は回復したと判断された．治験開始 460 日目（20[redacted]年 4 月 29 日），咳嗽は回復した．治験開始 473 日目（20[redacted]年 5 月 12 日），胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で，画像の変化及び肺腫瘤は認められなかった．治験開始 561 日目（20[redacted]年 8 月 8 日），頭部，胸部，腹部及び骨盤の CT 検査の結果は安定していた．20[redacted]年 8 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の喀血が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 594 日目（20[redacted]年 9 月 10 日，43 回目投与の 5 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の頭痛が報告され，治験担当医師は治験薬と関連

	なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 596 日目（20[redacted]年 9 月 12 日，43 回目投与の 7 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の脳出血のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象は生命を脅かす重篤な有害事象と判断された．同日（治験開始 596 日目），脳の磁気共鳴画像（MRI）検査で右側頭の血腫が確認された．治験開始 596 日目，臨床検査で C-反応性蛋白（CRP）68.5 mg/L（ベースライン：該当なし，基準範囲：0～5 mg/L）及び白血球増加（12.09 × 10^3 c/uL, ベースライン：該当なし, 基準範囲：4～10 × 10^3 c/uL）が確認された．本事象に対する治療は行われなかった．次回の治験薬の投与は，脳出血のため延期された．治験開始 596 日目，頭痛は回復したと判断された．治験開始 599 日目（20[redacted] 年 9 月 15 日），臨床検査で CRP 25.6 mg/L 及び白血球増加（5.92 × 10^3 c/uL，ベースライン：該当なし，基準範囲：4～10 × 10^3 c/uL）の持続が確認された．同日（治験開始 599 日目），脳の動脈造影検査の結果，特に所見は認められなかった．治験開始 600 日目（20[redacted] 年 9 月 16 日），臨床検査で CRP 33.9 mg/L が確認された．同日（治験開始 600 日目），脳出血は回復し，被験者は退院した．治験開始 636 日目（20[redacted] 年 10 月 22 日），脳の MRI 検査の結果，右側頭の血腫が特に明らかな異常もなく退縮中であることが確認され，明らかな二次性脳病変の局在は認められなかった．治験開始 645 日目（20[redacted] 年 10 月 31 日），頭部，胸部，腹部及び骨盤の CT 検査の結果は正常であった．治験開始 659 日目（20[redacted] 年 11 月 14 日），治験薬の投与が再開された． 治験開始 701 日目（20[redacted] 年 12 月 26 日），頭部，胸部，腹部及び骨盤の CT 検査の結果は安定していた．20[redacted] 年（日付不明），無気肺，気管支狭窄，肺浸潤及び労作性呼吸困難は回復したと報告された．20[redacted] 年 1 月（日付不明），喀血は回復した．治験開始 749 日目（20[redacted] 年 2 月 12 日），脳の MRI 検査で脳出血病変の消滅が確認され，二次性病変の局在として髄膜病変が疑われた．治験開始 755 日目（20[redacted] 年 2 月 18 日），頭部，胸部，腹部及び骨盤の CT 検査の結果は安定していた． 治験開始 757 日目（20[redacted] 年 2 月 20 日，50 回目投与の 14 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の喀血のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 757 日目），少量の喀血が 2 ヵ月続き，入院 4 日前から大量の喀血（グラス半分／日）に悪化したことを被験者は病院に報告した．診察の際，聴診は正常であった．20[redacted] 年 2 月（日付不明），肺スキャン検査で肺動脈近傍の縦隔傍の右上葉の転移とともに 2 カ所の肺転移が確認された．治験開始 757 日目，喀血のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 743 日目（20[redacted] 年 2 月 6 日）であった．治験開始 761 日目（20[redacted] 年 2 月 24 日），右上葉肺動脈の塞栓療法が施行された．治験開始 762 日目（20[redacted] 年 2 月 25 日），喀血は回復し，被験者は退院した． データベース固定時で，治験開始 872 日目（20[redacted] 年 6 月 15 日）での被験者の生存が確認された． 本叙述には臨床データベースの他に [redacted] に保存された情報が含まれている．
治験薬との関連性	脳出血：否定できる 喀血：否定できない

CA209025-12-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	下痢（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として胆嚢摘出があった． 初回投与は 20[redacted] 年 6 月 21 日であった．

	20[redacted]年8月（日付不明），非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始424日目（20[redacted]年8月18日，29回目投与日），下痢はGrade 2に悪化した．治験開始454日目（20[redacted]年9月17日），悪化した下痢に対してprednisone 40 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始された．更にロペラミド，スメクタイト，ジオスメクタイト及びラセカドトリルによる治療が行われた．治験開始475日目（20[redacted]年10月8日），臨床検査で白血球数増加（11.6×10^3 c/uL，ベースライン：該当なし，基準範囲：4～10×10^3 c/uL）が確認された． 治験開始476日目（20[redacted]年10月9日），下痢のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始440日目（20[redacted]年9月3日）であった． 治験開始497日目（20[redacted]年10月30日），結腸内視鏡検査の結果，腫瘍性病変は認められなかった．治験開始525日目（20[redacted]年11月27日），下痢は回復した．Prednisone（40 mg/日）の経口投与による治療は，20[redacted]年11月（日付不明）まで行われた． 20[redacted]年12月（日付不明），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の下痢のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．便検査の結果，寄生虫は陰性であった．ロペラミド及びジオスメクタイトによる治療が継続された．治験開始540日目（20[redacted]年12月12日），コンピュータ断層撮影検査，内視鏡検査及び生検の結果，特に所見は認められなかった． 治験開始557日目（20[redacted]年12月29日），組織サンプルの検査の結果，特に所見は認められなかった．同日（治験開始557日目），下痢は回復し，被験者は退院した． データベース固定時で，治験開始725日目（20[redacted]年6月15日）での被験者の生存が確認されており，ロペラミド及びジオスメクタイトによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	下痢：否定できない

CA209025-17-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	アナフィラキシー反応（Grade 4）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，リンパ節及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は20[redacted]年7月11日であった． 治験開始1日目（20[redacted]年7月11日，初回投与日），被験者は重篤な有害事象であるGrade 4のアナフィラキシー反応のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日早く，治験薬の投与を14:34に開始した．投与の30分後（15:00），被験者は咳嗽を訴え，聞こえるような喘鳴が始まった．本事象は生命を脅かし医学的に重要な有害事象であると判断された．治験薬の投与が中止され，経鼻管での酸素投与が行われた．5Lの酸素補給にも関わらず酸素飽和度（SPO_2）は97%から76%に低下した．被験者の状態は悪化し続け，聞こえるような喘鳴が顕在化し，両側の呼吸音が減少した．ノンリブリーザーマスクによる15Lの酸素の換気が行われた．被験者はほとんど話すことが出来ず，鼻柱及び頬にかけて目に見える発赤（紅潮）が認められた．また目に浮腫が認められた．両レベルの気道陽圧換気が行われた．胸部X線検査でアナフィラキシーショックが確認された．デキサメタゾン10 mgの静脈内投与による治療が行われた．更にエピネフリン，アルブテロール，ジフェンヒドラミン及びファモチジンによる治療が行われた．ノンリブリーザーマスクによる15Lの酸素の換気の結果，SPO_2は99%で安定した．同日（治験開始1日目），被験者は退院した．治験薬の投与は継続されなかった．中断されるまで240 mgの治験薬の投与が行われた．

	治験開始5日目（20[redacted]年7月15日，初回投与の4日後），アナフィラキシー反応は回復したと判断された．同日，アナフィラキシー反応のため，治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始1日目（20[redacted]年7月11日）であった．その後，被験者は同意の撤回を行った． データベース固定時で，治験開始29日目（20[redacted]年8月8日）での被験者の生存が確認された．
治験薬との関連性	アナフィラキシー反応：否定できない

CA209025-20-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 4），中枢神経系転移（Grade 4）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳男性，リンパ節及び肺に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 元喫煙者であった． 初回投与は20[redacted]年9月24日であった． 治験開始338日目（20[redacted]年8月27日，25回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 1の肺臓炎が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．胸部，腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査で肺臓炎が確認された．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始351日目（20[redacted]年9月9日，25回目投与の13日後），肺臓炎がGrade 2に悪化した．肺CT検査で肺臓炎の悪化が確認された．Prednisone 140 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始された．Prednisoneの経口投与量は治験開始365日目（20[redacted]年9月23日）に100 mg/日，治験開始370日目（20[redacted]年9月28日）に60 mg/日，治験開始375日目（20[redacted]年10月3日）に30 mg/日，治験開始380日目（20[redacted]年10月8日）に20 mg/日，治験開始385日目（20[redacted]年10月13日）に10 mg/日に漸減された．Prednisone（10 mg）の最終経口投与日は，治験開始389日目（20[redacted]年10月17日）であった．次回の治験薬の投与は，肺臓炎のため延期された．治験開始393日目（20[redacted]年10月21日），肺臓炎は回復し，治験薬の投与が再開された．治験開始407日目（20[redacted]年11月4日），非重篤な有害事象であるGrade 1の体温上昇（体温は未入手），Grade 1の咳嗽及びGrade 1の鼻咽頭炎が認められ，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．いずれの事象に対しても治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始427日目（20[redacted]年11月24日，27回目投与の20日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 4の肺臓炎のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．更に被験者は呼吸困難増悪及び咳嗽を訴えた．胸部CT検査で散在性の間質性病変及び気腔病変が確認された．気管支肺胞洗浄が施行された．肺臓炎に対してメチルプレドニゾロン225 mg/日の静脈内（IV）投与による治療が開始された．治験開始432日目（20[redacted]年11月29日），インフリキシマブ550 mg/日のIV投与による治療が行われた．更にアジスロマイシン，セフトリアキソン，及びペンタミジンによる治療が行われ，酸素（4L）が投与された．治験開始434日目（20[redacted]年12月1日），胸部CT検査で肺臓炎の改善が確認された．治験開始434日目（20[redacted]年12月1日），メチルプレドニゾロンのIV投与による治療は，prednisone 140 mg/日の1日1回経口投与による治療に切り替えられた．胸部CT検査の結果，いくらかの改善が確認された．同日（治験開始434日目），肺臓炎は回復し，被験者は退院した．治験開始449日目（20[redacted]年12月16日），prednisoneの経口投与量は80 mg/日に漸減された．同日，肺臓炎のため，治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始407日目（20[redacted]年11月4日）であった．治験開始459日目（20[redacted]年12月26日），prednisone（80 mg/日）の経口投与による最後の治療が行われた．治験開始463日目（20[redacted]年12月30日），インフリキシマブ600 mgのIV投与による治療が

	行われた．体温上昇，咳嗽及び鼻咽頭炎は回復したと判断された（日付不明）． 治験開始491日目（20[redacted]年1月27日），非重篤な有害事象であるGrade 3の中枢神経系転移（医師記載名：小脳転移）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．脳の造影及び単純磁気共鳴画像（MRI）検査で脳転移（疾患進行）が確認された．デキサメタゾン8 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始されたが，投与中止日は不明である． 治験開始498日目（20[redacted]年2月3日，27回目［最終］投与の91日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 4の中枢神経系転移（Grade 3の非重篤な有害事象から悪化）のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．更に被験者は悪心及び嘔吐を伴う重度の頭痛を訴えた．頭部CT検査で右から左への正中線偏位を伴う右小脳半球の出血性病変が確認された．同日（治験開始498日目），小脳転移除去を伴う開頭術及び右前脳室開窓術が施行された． 治験開始501日目（20[redacted]年2月6日），重篤な有害事象である中枢神経系転移はGrade 3の非重篤な有害事象に改善し，被験者は退院した． 治験開始512日目（20[redacted]年2月17日），次の全身療法としてソラフェニブによる治療が行われた． データベース固定時で，治験開始618日目（20[redacted]年6月3日）での被験者の生存が確認されており，非重篤な有害事象である中枢神経系転移の回復日は報告されていない．
治験薬との関連性	肺臓炎：否定できない 中枢神経系転移：否定できる

CA209025-20-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	大腸炎（Grade 3），肺臓炎（Grade 3），尿細管間質性腎炎（Grade 3），高カリウム血症（Grade 4），直腸出血（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，腰筋に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった．肺に関連する有害事象の可能性のあるリスク要因として，喘息及びアレルギー性鼻炎があった． 初回投与は20[redacted]年11月6日であった． 治験開始10日目（20[redacted]年11月15日，初回投与の9日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の咳嗽が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験薬投与に変更はなかった．咳嗽に対する治療は行われなかった．咳嗽は回復したが，回復日は不明である． 治験開始29日目（20[redacted]年12月4日，3回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢，Grade 1の疲労及びGrade 1の関節痛が認められ，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した． 治験薬投与に変更はなかった．いずれの事象に対しても治療は行われなかった．下痢及び疲労は回復したが，回復日は不明である． 治験開始56日目（20[redacted]年12月31日，5回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 1の血中クレアチニン増加（1.32 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.66～1.25 mg/dL）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．コンピュータ断層撮影（CT）検査で疾患進行が確認された．オキシコドンによる治療が行われた．また赤血球の輸血が行われた．同日（治験開始56日目），関節痛は回復した．血中クレアチニン増加は回復したが，回復日は不明である． 治験開始97日目（20[redacted]年2月10日，7回目投与の12日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の肺臓炎，Grade 3の大腸炎及びGrade 3の尿細管間質性腎炎のため入院し，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．左側腹部痛及び腰痛が認められた．超音波検査で脾腫が確認されたが，水腎症は認められなかった．臨床検査でクレアチニン増

	加（4.87 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.66～1.25 mg/dL）及びヘモグロビン減少（8.9 g/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：13.5～17.5 g/dL）が確認された．スルファメトキサゾール／トリメトプリム，フルコナゾール，メトロニダゾール，生理食塩水の静脈内（IV）投与，重炭酸ナトリウム，レボフロキサシン及び重炭酸ナトリウムによる治療が行われた．更に赤血球の輸血が行われた．肺臓炎に対してメチルプレドニゾロン 80 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 98 日目（20[redacted] 年 2 月 11 日），腹部及び骨盤の CT 検査で，脾腫，肺臓炎及び大腸炎が確認された．治験開始 99 日目（20[redacted] 年 2 月 12 日），胸部及び腹部の CT 検査で脾腫及び肺臓炎が確認された．治験開始 100 日目（20[redacted] 年 2 月 13 日），腎生検で腎炎が確認された．血液及び尿の培養検査の結果はともに陰性で，*Clostridium difficile* 毒素及びメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* に対する検査もともに陰性であった．心電図検査も行われたが，結果は未入手である．治験開始 105 日目（20[redacted] 年 2 月 18 日），大腸炎，肺臓炎及び尿細管間質性腎炎は回復し，被験者は退院した．20[redacted] 年 2 月（日付不明），メチルプレドニゾロンの経口投与量は 60 mg/日に漸減された．
治験開始 113 日目（20[redacted] 年 2 月 26 日，7 回目投与の 28 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 4 の高カリウム血症（7.4 mmol/L，ベースライン：4.7 mmol/L，基準範囲：3.4～5 mmol/L）のため救急救命室（ER）を訪れた．本事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，カルシウム，オンダンセトロン及び静脈内補液による治療が行われた．20[redacted] 年 2 月（日付不明），メチルプレドニゾロンの経口投与量は 60 mg/日に漸減された．治験開始 116 日目（20[redacted] 年 3 月 1 日），高カリウム血症は回復した（治験開始 116 日目の臨床検査結果は未入手）．被験者は ER を退院したが，詳細は未入手である．
治験開始 120 日目（20[redacted] 年 3 月 5 日），肺臓炎，大腸炎及び尿細管間質性腎炎のため，治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 85 日目（20[redacted] 年 1 月 29 日）であった．同日，肺臓炎に対する治療のメチルプレドニゾロンの経口投与量は 40 mg/日に漸減され，その後治験開始 127 日目（20[redacted] 年 3 月 12 日）に 30 mg/日に漸減された．
治験開始 134 日目（20[redacted] 年 3 月 19 日，7 回目［最終］投与の 49 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の貧血（治験開始 134 日目のヘモグロビンは未入手）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．同日（治験開始 134 日目），メチルプレドニゾロンの経口投与量は 20 mg/日に漸減された．治験開始 135 日目（20[redacted] 年 3 月 20 日），次の全身療法としてパゾパニブによる治療が行われた．治験開始 141 日目（20[redacted] 年 3 月 26 日），メチルプレドニゾロンの経口投与量は 10 mg/日に漸減された．
治験開始 141 日目（20[redacted] 年 3 月 26 日，7 回目［最終］投与の 56 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の直腸出血のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．直腸出血に対して治療が行われたが，詳細は不明である．
治験開始 142 日目（20[redacted] 年 3 月 27 日），結腸内視鏡検査で遠位性の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が確認された．同日（治験開始 142 日目），直腸出血は回復し，被験者は退院した．治験開始 148 日目（20[redacted] 年 4 月 2 日），メチルプレドニゾロンの経口投与量は 5 mg/日に漸減された．メチルプレドニゾロン（5 mg）の最終経口投与日は，治験開始 155 日目（20[redacted] 年 4 月 9 日）であった．
治験開始 174 日目（20[redacted] 年 4 月 28 日），次の全身療法としてエベロリムス及び悪性腫瘍に対する治験薬（LBH 589）による治療が行われた．
治験開始 294 日目（20[redacted] 年 8 月 26 日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．咳嗽，下痢，疲労及び貧血は死亡時点まで持続しており，オキシコドン及びオンダンセトロンによる治療は死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	大腸炎：否定できない 肺臓炎：否定できない 尿細管間質性腎炎：否定できない

	高カリウム血症：否定できる 直腸出血：否定できる

CA209025-23-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted]歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 2），高カルシウム血症（Grade 3），悪性新生物進行（Grade 5）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，8[redacted]歳男性，肺及び肝臓に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として貧血，甲状腺機能低下症及び高カルシウム血症があった． 治験開始時にゾレドロン酸及びピリドキシンの投与が行われていた． 初回投与は20[redacted]年8月22日であった． 治験開始4日目（20[redacted]年8月25日，初回投与の3日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 2の貧血のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は疲労，低血圧（血圧は未入手）及び息切れのため来院した．臨床検査で，貧血，血小板減少症，血中尿素窒素増加（31 mg/dL，基準範囲：5～25 mg/dL）及びクレアチニン増加（1.8 mg/dL，基準範囲：0.7～1.5 mg/dL）が確認された．2単位の濃厚赤血球の輸血が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始6日目（20[redacted]年8月27日），貧血は回復した（治験開始6日目の臨床検査結果は未入手）．被験者は退院したが，詳細は未入手である． 治験開始15日目（20[redacted]年9月5日），被験者は非重篤な有害事象であるGrade 3の高カルシウム血症（13.5 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：8.5～10.5 mg/dL）と診断され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．ゾレドロン酸による治療は継続された．治験開始21日目（20[redacted]年9月11日），高カルシウム血症はGrade 1に改善した（治験開始21日目の臨床検査結果は未入手）．治験開始32日目（20[redacted]年9月22日）高カルシウム血症はGrade 2に悪化した（治験開始32日目の臨床検査結果は未入手）．高カルシウム血症に対する治療が行われたが，詳細は不明である． 治験開始38日目（20[redacted]年9月28日，2回目投与の13日後），被験者は重篤な有害事象である高カルシウム血症のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は進行性の脱力，運動失調及び錯乱を訴えて救急救命室を訪れた．臨床検査で高カルシウム血症のGrade 3への悪化（13 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：8.5～10.5 mg/dL）が確認された．治験開始41日目（20[redacted]年10月1日），コンピュータ断層撮影（CT）検査で脳内の転移は認められなかった．静脈内補液による治療が行われ，錯乱及び脱力の症状は改善した．治験開始42日目（20[redacted]年10月2日），高カルシウム血症はGrade 1（10.6 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：8.5～10.5 mg/dL）に改善した．CT検査で疾患進行が確認された．同日（治験開始42日目），被験者は退院した． 治験開始43日目（20[redacted]年10月3日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始15日目（20[redacted]年9月5日）であった．治験開始43日目（20[redacted]年10月3日），非重篤な有害事象であるGrade 1の体重減少が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始51日目（20[redacted]年10月11日，2回目［最終］投与の36日後），疾患進行のため被験者は死亡した．本事象は重篤な有害事象であるGrade 5の悪性新生物進行と報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．剖検の実施は不明である．筋力低下，高カルシウム血症及び体重減少は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	貧血：否定できない 高カルシウム血症：否定できる 悪性新生物進行：否定できる

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

CA209025-23-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 3），悪心（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，リンパ節，肺，副腎及び会陰部に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として咳嗽，右胸水，悪心，腹痛，消化不良，食欲不振，胆嚢切除があり，現喫煙者であった（30 パック／年）．治験開始時にオンダンセトロン及びメトクロプラミドの投与が行われていた． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 28 日であった． 治験開始 109 日目（20[redacted]年 12 月 14 日），胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果，前回の治験開始 47 日目（20[redacted]年 10 月 13 日）の CT 検査では認められなかった，右上葉優位の新たなすりガラス陰影が確認された．被験者は無症候性であった． 治験開始 124 日目（20[redacted]年 12 月 29 日，9 回目投与の 11 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 の労作性呼吸困難，Grade 2 の起座呼吸，Grade 2 の肺臓炎及び Grade 2 の喘鳴が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．いずれの事象に対しても治療は行われず，労作性呼吸困難，起座呼吸，肺臓炎及び喘鳴のため，次回の治験薬の投与が延期された． 治験開始 128 日目（20[redacted]年 1 月 2 日，9 回目投与の 15 日後），非重篤な有害事象である肺臓炎は Grade 3 の重篤な有害事象に悪化し，その後被験者は入院した．呼吸困難及び労作性低酸素症が認められ，酸素飽和度は安静時 93%から労作時 84%に低下した．乾性咳嗽，慢性胸膜炎性の右胸下部の疼痛の悪化及び入院前の何日も前から続く非重篤な有害事象である Grade 2 の浮腫があった．胸部 X 線検査で，中肺野及び上肺野の両側に新たな顕著な間質性及び肺胞性の紋理，並びにより顕著な間質性の紋理，前回の X 線検査の結果と比べてより顕著な血管性の紋理並びに新たな右及び左の胸水が確認された．下肢のドップラー検査の結果は陰性であった．CT 血管造影検査の結果，肺塞栓症に対しては陰性であったが，少量の両側性の胸水及び中間気管支幹の狭窄が確認された．酸素補充療法及び噴霧療法による治療に反応が認められた．酸素飽和度は歩行運動後に 90%台であった．治験開始 129 日目（20[redacted]年 1 月 3 日），肺臓炎に対して prednisone 40 mg/日の 1 日 1 回経口投与によるステロイド治療が開始された．更にアモキシシリン／クラブラン酸，ヘパリン，ニコチン，アジスロマイシン，ナイスタチン，アルブテロール，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムによる治療が行われた．肺臓炎のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 113 日目（20[redacted]年 12 月 18 日）であった．治験開始 131 日目（20[redacted]年 1 月 5 日），被験者は退院した．治験開始 133 日目（20[redacted]年 1 月 7 日），prednisone の経口投与量は 80 mg/日の 1 日 2 回投与に増量された．治験開始 140 日目（20[redacted]年 1 月 14 日），prednisone の経口投与量は 40 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 140 日目，肺臓炎は Grade 2 に改善した．治験開始 147 日目（20[redacted]年 1 月 21 日），prednisone の経口投与量は 10 mg/日の隔日投与に更に漸減された．治験開始 154 日目（20[redacted]年 1 月 28 日），肺臓炎は完全に回復し，prednisone の経口投与量は 10 mg/日の 1 日 1 回投与に変更された．治験開始 155 日目（20[redacted]年 1 月 29 日），非重篤な有害事象である労作性呼吸困難，起坐呼吸及び喘鳴は回復した．Prednisone の最終経口投与日は，治験開始 160 日目（20[redacted]年 2 月 3 日）であった． 治験開始 177 日目（20[redacted]年 2 月 20 日，9 回目［最終］投与の 64 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の悪心のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は難治性の悪心，霧視，食欲不振及び呼吸困難のため，診療所を訪れた．臨床検査で低ナトリウム血症（128 mmol/L，基準範囲：135～145 mmol/L）及びアルブミンのわずかな減少（3.4 g/dL，基準範囲：3.5～5.0 g/dL）が確認された．CT 検査で疾患進行が確認された．脳の磁気共鳴画像検査で脳内転移の形跡は認められなかっ

	た．オンダンセトロン及びメトクロプラミドによる治療は継続された． 治験開始 179 日目（20[redacted]年 2 月 22 日），被験者は退院した． 治験開始 192 日目（20[redacted]年 3 月 7 日），次の全身療法としてエベロリムスによる治療が行われた． 治験開始 424 日目（20[redacted]年 10 月 25 日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．悪心は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	肺臓炎：否定できない 悪心：否定できる

CA209025-25-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	高血糖（Grade 3），高カルシウム血症（Grade 4），低ナトリウム血症（Grade 3），尿路閉塞（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肝臓及び膵臓に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として高コレステロール血症，肥満，間欠性頭痛，血尿-腎結石及び腎結石があった．治験開始時に鉄及び Megestrol の投与が行われていた． 初回投与は 20[redacted]年 2 月 25 日であった． 治験開始 29 日目（20[redacted]年 3 月 25 日，3 回目投与日），被験者は非重篤な有害事象である Grade 2 の疲労を訴え，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 29 日目），胸部 X 線検査で疑わしい浸潤影が確認された．本事象に対する治療が行われたが，詳細は不明である．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 89 日目（20[redacted]年 5 月 24 日，7 回目投与の 4 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の血尿が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．血尿は治験開始 91 日目（20[redacted]年 5 月 26 日）に回復した． 治験開始 99 日目（20[redacted]年 6 月 3 日，8 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の高血糖（157 mg/dL，ベースライン及び基準範囲：該当なし）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 104 日目（20[redacted]年 6 月 8 日，8 回目投与の 5 日後），Grade 1 の有害事象から悪化した重篤な有害事象である Grade 3 の高血糖が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日早く，その週の血糖値は 200～300（単位及び基準範囲は未入手）であったが，この日（治験開始 104 日目）の血糖値は 500（単位及び基準範囲は未入手）であった．更に多尿及び多飲症が認められた．治験開始 105 日目（20[redacted]年 6 月 9 日），被験者は入院し，血糖値の測定が行われ（267 mg/dL，ベースライン及び基準範囲：該当なし），IV 補液及びインスリンによる治療が行われた．治験開始 106 日目（20[redacted]年 6 月 10 日），病期再分類のため実施した CT 検査で疾患進行が認められた．同日（治験開始 106 日目），被験者は退院した．治験開始 107 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），高血糖は Grade 1 の非重篤な有害事象に改善した．治験薬投与に変更はなかった． 20[redacted]年 6 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の血尿が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．20[redacted]年 6 月（日付不明），血尿は回復した． 治験開始 148 日目（20[redacted]年 7 月 22 日，11 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の血尿が再発し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．20[redacted]年 7 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の頻尿が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．治験開始 153 日

	目（20[redacted]年7月27日），血尿は回復した． 治験開始155日目（20[redacted]年7月29日），非重篤な有害事象であるGrade 2の食欲減退が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始169日目（20[redacted]年8月12日），輸血が行われたが詳細は不明である． 治験開始183日目（20[redacted]年8月26日），非重篤な有害事象であるGrade 1の体重減少が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． Megestrolによる治療が継続された．治験開始193日目（20[redacted]年9月5日），胸部X線検査の結果は正常であった．治験開始194日目（20[redacted]年9月6日），シングルルーメンのチェストポートの留置が行われた．本事象に対する治療は行われなかった．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始198日目（20[redacted]年9月10日），疲労がGrade 3に悪化した．治験開始211日目（20[redacted]年9月23日），食欲減退がGrade 3に，体重減少がGrade 2にそれぞれ悪化した．治験開始213日目（20[redacted]年9月25日），食欲減退に対してデキサメタゾン4 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始された．疲労，食欲減退及び体重減少のため，治験薬の投与が延期された． 治験開始218日目（20[redacted]年9月30日，15回目投与の21日後），非重篤な有害事象であるGrade 3の低ナトリウム血症及びGrade 2の脱水が認められ，両事象を治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．IV補液による治療が行われ，デキサメタゾン（4 mg/日）の経口投与による治療が治験開始218日目（20[redacted]年9月30日）まで継続された．同日（治験開始218日目），脱水は回復した．センナによる治療が行われた． 治験開始225日目（20[redacted]年10月7日，15回目投与の28日後），被験者は低ナトリウム血症がGrade 3の重篤な有害事象に悪化した（126 mmol/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：133～145 mmol/L）ため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始225日目），重篤な有害事象であるGrade 4の高カルシウム血症（13 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：8.4～10.3 mg/dL）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始225日目），被験者は非重篤な有害事象であるGrade 2の脱水を訴え，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日遅く，脱水はGrade 3に悪化した．治験開始225日目（20[redacted]年10月7日），IV補液及びパミドロン酸による治療が行われた． 治験開始225日目（20[redacted]年10月7日），疾患進行のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始197日目（20[redacted]年9月9日）であった． 治験開始226日目（20[redacted]年10月8日），疲労に対して低用量のメチルフェニデート，並びに睡眠及び食欲減退に対してミルタザピンによる治療が行われた．更に経腸栄養（Glucerna）及びインフルエンザワクチンによる治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始228日目（20[redacted]年10月10日），フォーリーカテーテルの留置が行われたが，排尿は認められなかった．同日（治験開始228日目），脱水，高カルシウム血症及び低ナトリウム血症は回復し，被験者は退院した．同日（治験開始228日目），疲労はGrade 2に回復した．IV補液による治療は治験開始228日目（20[redacted]年10月10日）まで継続された． 治験開始234日目（20[redacted]年10月16日，15回目［最終］投与の37日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の脱水が再び報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．栄養補助食品による治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始240日目（20[redacted]年10月22日），体重減少はGrade 1に改善した． 治験開始264日目（20[redacted]年11月15日），非重篤な有害事象であるGrade 1の末梢性浮腫（医師記載名：下肢の浮腫）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療が行われたが，詳細は不明である． 治験開始271日目（20[redacted]年11月22日），非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始272日目（20[redacted]年11月23日）の夕方，腹部の左下1/4における

	断続性の鋭い腹痛，排尿の減少及び排尿困難が報告された．フォーリーカテーテルの留置が行われていたが排尿は認められなかった． 治験開始 273 日目（20[redacted]年 11 月 24 日，15 回目［最終］投与の 76 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の尿路閉塞のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 273 日目），更に非重篤な有害事象である Grade 1 の急性腎不全が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．悪心及び摂食量の減少が認められたが，嘔吐は認められなかった．ここ最近の尿は非常に濃縮されていたが，排尿困難や血尿は認められなかった．血清クレアチニン増加（2.7 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.5～1.2 mg/dL）が認められた．腹部及び骨盤の CT 検査で，腎周囲のストランドの増加を伴う新たな中等度の左水腎症が確認された．また左尿管膀胱結合部に 1 mm の新たな結石が 2 つ確認され，閉塞の原因である可能性があった．セフトリアキソン，モルヒネ及び IV 補液による治療が行われた．治験開始 274 日目（20[redacted]年 11 月 25 日），腎臓の超音波検査で，安定した左側の水腎症及び 2 mm に至る大きさの複数の結石が下腎杯に確認された．泌尿器科に相談の後に予定された治療は，尿管膀胱結合部の遠位の 1 mm の結石を通過させるために薬物治療を 1 日行い，タムスロシンによる治療を継続するという内容であった（更なる情報は未入手）． 治験開始 276 日目（20[redacted]年 11 月 27 日），被験者は非重篤な有害事象である Grade 1 の下腹部痛を訴え，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．本事象に対する治療は行われなかった．同日（治験開始 276 日目），尿路閉塞は回復したと判断され，被験者は退院した．IV 補液による治療は治験開始 276 日目（20[redacted]年 11 月 27 日）まで継続された．治験開始 295 日目（20[redacted]年 12 月 16 日），急性腎不全は回復したと判断された． 治験開始 409 日目（20[redacted]年 4 月 9 日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．高血糖，疲労，脱水，食欲減退，体重減少，末梢性浮腫，下痢，頻尿及び下腹部痛は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	高血糖：否定できない 高カルシウム血症：否定できる 低ナトリウム血症：否定できる 尿路閉塞：否定できる

CA209025-26-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	糖尿病性胃不全麻痺（Grade 3），血中クレアチニン増加（Grade 2），悪心（Grade 3），嘔吐（Grade 3），咳嗽（Grade 1），食欲減退（Grade 1），疲労（Grade 2），中枢神経系転移（Grade 2），末梢性浮腫（Grade 1）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，肺，リンパ節及び下腹部に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として糖尿病，高カリウム血症，急性腎機能不全，気管支炎，肺炎，肺高血圧症及び高血圧があった． 初回投与は 20[redacted]年 12 月 19 日であった． 治験開始 15 日目（20[redacted]年 1 月 2 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の血中クレアチニン増加が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始 26 日目（20[redacted]年 1 月 13 日，2 回目投与の 11 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の糖尿病性胃不全麻痺が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は発熱（体温 102.3°F），悪心，嘔吐及び脱水のため救急救命室を訪れた．治験開始 27 日目（20[redacted]年 1 月 14 日），被験者は糖尿病性胃不全麻痺と診断され入院した．更に非重篤な有害事象である Grade 1 の貧血（治験開始 27 日目の臨床検査結果は未入手）及び Grade 1 のうっ血性心不全が認められ，両事象は治験担当医師は治験薬と関

	連なしと判断した．フロセミド，メトクロプラミド及びプロクロルペラジンによる治療が行われた．同日（治験開始 27 日目）遅く，糖尿病性胃不全麻痺は回復した． 治験開始 28 日目（20[redacted]年 1 月 15 日，2 回目投与の 13 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の血中クレアチニン増加（2.06 mg/dL，1.78 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.7～1.3 mg/dL）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．重篤な有害事象である血中クレアチニン増加のため入院が延長された．糖尿病性胃不全麻痺及び血中クレアチニン増加のため，治験薬の投与が延期された． 治験開始 29 日目（20[redacted]年 1 月 16 日），Grade 2 の血中クレアチニン増加は Grade 1 に改善し，被験者は退院した．治験開始 36 日目（20[redacted]年 1 月 23 日），血中クレアチニン増加は回復（1.15 mg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.7～1.3 mg/dL）し，治験薬の投与が再開された． 治験開始 148 日目（20[redacted]年 5 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の高血圧が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断し，更に非重篤な有害事象である Grade 3 の低ナトリウム血症（126 mmol/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：133～143 mmol/L）が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．両事象に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 156 日目（20[redacted]年 5 月 23 日，11 回目投与の 8 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の悪心が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．更に治験開始 157 日目（20[redacted]年 5 月 24 日），重篤な有害事象である Grade 3 の嘔吐が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 157 日目），被験者は悪心及び嘔吐のため入院した．救急外来において，被験者は経口剤による治療が困難な状態であることが報告された．カリウム増加（5.5 mmol/L，基準範囲：3.6～5.0 mmol/L），血圧上昇及びトロポニン増加（0.04 ng/mL，基準範囲：0.0～0.03 ng/mL）が認められた．胸部 X 線検査で，不均一な肺転移，両側性の肺門リンパ節腫張及び右中葉のほぼ完全な無気肺が確認された．同日（治験開始 157 日目）遅く，Grade 1 の高血圧は Grade 3 に悪化した．カルベジロール，ヒドララジン，オンダンセトロン，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，アムロジピン，塩化ナトリウム，ヒドロモルホン及び硫酸マグネシウムによる治療が行われた．治験開始 158 日目（20[redacted]年 5 月 25 日），悪心及び嘔吐は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始 162 日目（20[redacted]年 5 月 29 日），低ナトリウム血症は回復したと判断された． 治験開始 226 日目（20[redacted]年 8 月 1 日），X 線検査結果の解析により，疾患進行が確認された． 治験開始274日目（20[redacted]年9月18日，18回目投与の28日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 2の疲労，Grade 2の中枢神経系転移（医師記載名：巨大脳転移），Grade 1の咳嗽，Grade 1の食欲減退及びGrade 1の末梢性浮腫及び非重篤な有害事象であるGrade 1の高尿酸血症のため入院した．治験担当医師は食欲減退，疲労及び末梢性浮腫は治験薬と関連あり，咳嗽，高尿酸血症及び中枢神経系転移は治験薬と関連なしと判断した．更に錯乱，歩行時の平衡失調，奥行き感覚及び記憶の問題，悪心，嘔吐，喘鳴，運動失調及び息切れが報告された．同日（治験開始274日目），脳のスキャン検査（詳細不明）で新たな病変が確認された．ヘパリン，カルベジロール，クロニジン，硫酸鉄及びヒドララジンによる治療が行われた．同日（治験開始274日目）遅く，高尿酸血症はGrade 4に悪化した（治験開始274日目の臨床検査結果は未入手）．治験開始275日目（20[redacted]年9月19日），更に中枢神経系転移に対してデキサメタゾン3 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始され，治験開始281日目（20[redacted]年9月25日）まで継続された．中枢神経系転移のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始246日目（20[redacted]年8月21日）であった．治験開始299日目（20[redacted]年10月13日），次の全身療法としてアキシチニブによる治療が行われた． 治験開始 438 日目（20[redacted]年 3 月 1 日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．うっ血性心不全，咳嗽，高血圧，食欲減退，中枢神経系転移及び末梢性浮腫は死亡時点まで持続しており，メトクロプラ

	ミド，プロクロルペラジン及びオンダンセトロンによる治療は死亡時点まで継続された．
治験薬との関連性	糖尿病性胃不全麻痺：否定できる 血中クレアチニン増加：否定できる 悪心：否定できる 嘔吐：否定できる 咳嗽：否定できる 食欲減退：否定できない 疲労：否定できない 中枢神経系転移：否定できる 末梢性浮腫：否定できない

CA209025-29-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	肺臓炎（Grade 3），肺臓炎（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，リンパ節及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として高血圧があり，元喫煙者であった（推定 40～60 パック／年，治験開始 14 年前より禁煙）． 初回投与は 20[redacted]年 12 月 4 日であった． 治験開始 52 日目（20[redacted]年 1 月 24 日），病期再分類のため実施した CT 検査で疾患進行が認められた． 治験開始 93 日目（20[redacted]年 3 月 6 日，7 回目投与の 8 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の咳嗽，Grade 2 の疲労及び Grade 1 の呼吸困難が報告され，いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．いずれの事象に対しても治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 99 日目（20[redacted]年 3 月 12 日，7 回目投与の 14 日後），呼吸困難が Grade 2 に悪化した．被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の肺臓炎のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．呼吸困難及び咳嗽の悪化が報告され，治験開始 85 日目（20[redacted]年 2 月 26 日）よりパルスオキシメトリーの酸素レベル低下（91%）が認められた．同日（治験開始 99 日目），胸部 X 線検査で，左下葉の結節性の胸膜転移病変の可能性及び右下葉の浸潤影が確認された．鼻咽頭の洗浄液のインフルエンザ簡易検査の結果は陰性であった．胸部 CT 検査で，胸膜中皮腫もしくは胸膜転移が疑われる左半胸郭に広がる腫瘤状の結節性胸膜肥厚及び非定型／多巣性の肺炎の可能性がある少量の胸水を伴う右肺に広がる散在性で限局性の気腔が確認された．酸素補充療法，セフェピム，レボフロキサシン，生理食塩水，アセトアミノフェン／オキシコドン及びバンコマイシンによる治療が行われた．治験開始 101 日目（20[redacted]年 3 月 14 日），血液培養検査の結果，5 日目で細菌の繁殖は認められなかった．気管支鏡検査で浸潤物が確認されたが，検査結果は正常であった．気管支肺胞洗浄が施行され，気管支肺胞洗浄液の細胞病理検査で，12 日目で細菌の繁殖は認められなかった．臨床検査及び診断検査で肺臓炎の所見が支持された．同日（治験開始 101 日目），肺臓炎に対してメチルプレドニゾロン 80 mg/日の静脈内（IV）投与による治療が開始された．更にレボフロキサシン及びペントプラゾールによる治療が行われた．治験開始 102 日目（20[redacted]年 3 月 15 日），胸部 X 線検査で右肺の斑状の肺炎と思われる病変の所見に特に変化は認められず，左胸膜転移の所見にも特に変化は認められなかった．同日（治験開始 102 日目），メチルプレドニゾロンの IV 投与量は 120 mg/日に増量され，アトバコン及びネブライザー療法（詳細不明）による治療が開始された．治験開始 104 日目（20[redacted]年 3 月 17 日），胸部 X 線検査で右下肺の斑状の気腔病変及び左半胸郭の胸膜病変が確認された．同日（治験開始 104 日目），メチルプレドニゾロンの IV 投与量は 40 mg/日に漸減され，同日中止された． Prednisone 120 mg/日の 1 日 2 回経口投与による治療が開始された．治験開

	始 104 日目，肺臓炎のため治験薬の投与が中止され，最終投与日は治験開始 85 日目（20[redacted]年 2 月 26 日）であった． 治験開始 105 日目（20[redacted]年 3 月 18 日，7 回目［最終］投与の 20 日後），肺臓炎は Grade 2 の非重篤な有害事象に改善し，疲労は Grade 1 に改善した．同日（治験開始 105 日目），胸部 X 線検査の結果，転移病変及び多巣性浸潤影の所見に前回の検査からの変化は認められなかった．酸素補充による治療が行われた．治験開始 105 日目，被験者は退院した．治験開始 108 日目（20[redacted]年 3 月 21 日），胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で，進行性の転移性肺病変，右肺の斑状の浸潤影，安定した皮質性右腎嚢胞，軽度の前立腺の腫張，斑状の S 字結腸憩室並びに硬化性及び溶解性の骨転移が確認された． 治験開始 111 日目（20[redacted]年 3 月 24 日），呼吸困難及び咳嗽は Grade 1 に改善した．両事象に対する治療は行われなかった．同日（治験開始 111 日目），prednisone の経口投与量は 100 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 116 日目（20[redacted]年 3 月 29 日），prednisone の経口投与量は 80 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 122 日目（20[redacted]年 4 月 4 日），prednisone の経口投与量は 60 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 127 日目（20[redacted]年 4 月 9 日），prednisone の経口投与量は 40 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 128 日目（20[redacted]年 4 月 10 日），胸部 X 線検査で肺葉の炎症性病変の改善が確認された．治験開始 129 日目（20[redacted]年 4 月 11 日），咳嗽，呼吸困難及び疲労は回復したと判断された．治験開始 132 日目（20[redacted]年 4 月 14 日），prednisone の経口投与量は 20 mg/日の 1 日 2 回投与に漸減された．治験開始 137 日目（20[redacted]年 4 月 19 日），肺臓炎は回復したと判断され，prednisone 20 mg/日の 1 日 2 回経口投与による最後の治療が行われた． 治験開始 138 日目（20[redacted]年 4 月 20 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の咳嗽が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 175 日目（20[redacted]年 5 月 27 日），胸部，腹部及び骨盤の CT 検査で，両側の多数の肺結節の大きさ及び左胸膜肥厚の減少，右肺の斑状の浸潤影の回復並びに左肺門リンパ節の大きさの減少が確認され，アデノパシー，腹水及び骨転移の臨床的に意味のある変化は認められなかった． 治験開始 195 日目（20[redacted]年 6 月 16 日），重篤な有害事象である Grade 3 の肺臓炎が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．同日，L3-L5 に対する放射線療法による治療が行われた．治験開始 200 日目（20[redacted]年 6 月 21 日），メチルプレドニゾロン 120 mg/日の 1 日 1 回 IV 投与による治療が開始され，治験開始 201 日目（20[redacted]年 6 月 22 日），180 mg/日に漸減された．治験開始 202 日目（20[redacted]年 6 月 23 日），メチルプレドニゾロンの IV 投与による治療は，prednisone 160 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療に切り替えられた．治験開始 203 日目（20[redacted]年 6 月 24 日），肺臓炎は回復したと判断された．Prednisone の経口投与量は，治験開始 208 日目（20[redacted]年 6 月 29 日）に 120 mg/日，治験開始 215 日目（20[redacted]年 7 月 22 日）に 80 mg/日に漸減された． 治験開始 227 日目（20[redacted]年 7 月 18 日），prednisone（80 mg）の経口投与による最後の治療が行われた．同日，重篤な有害事象である Grade 3 の肺臓炎及び非重篤な有害事象である Grade 2 の胸水が認められ，肺臓炎は治験薬と関連あり，胸水は治験薬と関連なしと，治験担当医師がそれぞれ判断した．治験開始 230 日目（20[redacted]年 7 月 21 日），続けて左骨盤に対して放射線療法による治療が行われた．治験開始 231 日目（20[redacted]年 7 月 22 日），メチルプレドニゾロン 60 mg/日の IV 投与による治療が開始された．治験開始 233 日目（20[redacted]年 7 月 24 日），メチルプレドニゾロンの IV 投与による治療は，prednisone 60 mg/日の IV 投与による治療に切り替えられた．治験開始 235 日目（20[redacted]年 7 月 26 日），肺臓炎及び胸水は回復したと判断された．同日，prednisone の IV 投与による治療は，prednisone 120 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療に切り替えられた． Prednisone の経口投与量は，治験開始 240 日目（20[redacted]年 7 月 31 日）に 100 mg/日，治験開始 246 日目（20[redacted]年 8 月 6 日）に 80 mg/日，治験開始 260

	日目（20[redacted]年8月20日）に60 mg/日，治験開始268日目（20[redacted]年8月28日）に50 mg/日，治験開始275日目（20[redacted]年9月4日）に40 mg/日，治験開始282日目（20[redacted]年9月11日）に30 mg/日に漸減された． 治験開始299日目（20[redacted]年9月28日），疾患進行のため被験者は死亡した．剖検の実施は不明である．咳嗽は死亡時点まで持続しており，prednisoneの経口投与による治療は死亡時点まで継続されていた．
治験薬との関連性	肺臓炎：否定できない 肺臓炎：否定できない

CA209025-29-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	頭蓋内出血（Grade 2），急性腎不全（Grade 4），錯乱状態（Grade 3），全身性炎症反応症候群（Grade 3），全身性炎症反応症候群（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，肺，副腎，左腎，肝臓及び骨に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として，左腎静脈血栓症，慢性腎臓病及び酸素依存を伴う慢性閉塞性肺疾患があった．元喫煙者（120パック／年；治験開始1年前より禁煙）であった．エノキサパリンを投与中であった． 治験薬の初回投与は20[redacted]年12月23日であった． 治験開始209日目（20[redacted]年7月19日，15回目投与の12日後），非重篤な有害事象のGrade 3の転倒，Grade 2の疲労，Grade 1の結膜出血，Grade 1の眼窩周囲血腫及びGrade 1の逆行性健忘を伴う，重篤な有害事象のGrade 2の頭蓋内出血のため入院した．治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連なしと判断した．被験者は自宅で転倒して頭部を打った．集中治療室に入院して評価及び治療を受けた．同日（治験開始209日目），心エコー像では，正常な左室活動，推定駆出率55～60%，心房中隔の中等度の脂肪腫性肥大，中等度の右室拡大及び弛緩障害（ステージ1の心拡張），並びに大動脈弁の描出不良を伴う軽度の僧帽弁石灰化が認められた．メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* の培養検査及び抗体スクリーニングで陰性であった．脳の磁気共鳴画像（MRI）検査では，脳室周囲及び末梢神経系の慢性の微小な虚血性変化，右上顎洞の軽度の鏡面形成が認められたが，頭蓋骨又は頭皮の異常は認められなかった．心電図（ECG）では，洞調律，心房性期外収縮（PAC），左脚前枝ブロック，R波の異常増高及び反時計回転が認められた．頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは，左前頭葉前部実質内の急性出血の安定化領域とそれに関連する浮腫及び軽度から中等度の血管障害が認められた．顔面骨CTスキャンでは，右上顎洞の鏡面形成，篩骨洞の部分的陰影，右上顎洞に4 mm深くまで生じた右眼窩内側壁の急性骨折，右眼窩板骨折，並びに右前頭部及び右眼窩周囲領域の軟部組織腫脹が認められた．頸椎，胸椎及び腰椎のCTスキャンでは，その他に臨床的に重要な所見を伴わない複数レベルの変性変化（胸椎でより進行）が認められた．胸部CT検査では，右上半胸郭後外側方の胸膜主体の腫瘤，中等度の気腫性変化，両側性肺小結節，右肺門部の軟部組織濃度及び右腋窩アデノパシーが認められた．腹部CTスキャンでは，胆石症，大きな両側性副腎腫瘤及び軽度の後腹膜リンパ節腫脹が認められた．骨盤部CT検査では，両側性複雑腎腫瘤及び両側性腎嚢胞が認められた．治験開始209日目の連続的なクレアチンホスホキナーゼ(CK)測定値は1528 U/L及び446 U/L（ベースライン：該当なし，基準範囲：26～308 U/L）であり，連続的なCK-MB測定値は17.93 ng/mL及び9.89 ng/mL（ベースライン：該当なし，基準範囲：0～5 ng/mL）であった．エノキサパリンによる治療は中断しながら，レベチラセタム，酸素及び静脈内輸液が投与された．次回の治験薬投与は，頭蓋内出血により延期された．治験開始209日目，転倒は回復した．治験開始211日目（20[redacted]年7月21日），頭蓋内出血は回復したと判断され，同日退院した．治験開始225日目（20[redacted]年8月4日），

	治験薬投与が再開された． 治験開始231日目（20[redacted]年8月10日，16回目投与の6日後），疲労がGrade 1に改善した．治験開始239日目（20[redacted]年8月18日），結膜出血及び眼窩周囲血腫は回復したと判断された． 治験開始241日目（20[redacted]年8月20日），非重篤な有害事象としてGrade 1の頻尿が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．頻尿に対する治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始302日目（20[redacted]年10月20日，21回目投与の7日後），疲労がGrade 2に悪化した．また，非重篤な有害事象としてGrade 1の易刺激性が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．これらの事象に対する治療は行われなかった． 治験開始309日目（20[redacted]年10月27日，21回目［最終］投与の14日後），重篤な有害事象であるGrade 4の急性腎不全のため入院し，非重篤な有害事象としてGrade 4の血中クレアチニン増加及びGrade 2の高血圧（治験開始309日目の血圧測定値は未入手）も報告された．治験担当医師は，急性腎不全及び血中クレアチニン増加は治験薬と関連ありと判断し，高血圧は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始309日目），臨床検査では血中尿素窒素増加及びリン値増加も認められたが，腎臓の超音波検査では水腎症，両側腎の固形腫瘤（おそらく腎細胞がんを意味する）及び腎嚢胞を示す所見は認められなかった． 治験開始309日目，急性腎不全及び血中クレアチニン増加により治験薬投与は中止された．治験薬の最終投与日は治験開始295日目（20[redacted]年10月13日）であった． 治験開始309日目，急性腎不全に対して，メチルプレドニゾロン80 mg/日の1日1回静脈内投与（IV）による治療が開始された．生理食塩水及びセベラマーによる治療も受けた．治験開始310日目（20[redacted]年10月28日），臨床検査では依然としてクレアチニン増加，血中尿素窒素増加及びリン値増加が認められた．同日（治験開始310日目），透析カテーテル留置のための超音波ガイド下の血管アクセスが施行され，恒久的な血液透析が開始された．グルコン酸カルシウム水和物，pantoprazole及びラニチジンが追加投与された．治験開始310日目，頻尿は回復した． 治験開始311日目（20[redacted]年10月29日），右腎生検で，小胞を伴う重度のびまん性尿細管損傷，免疫複合体介在性の糸球体腎炎（細胞性半月体及び壊死を伴う，免疫グロブリンAが優位な感染後糸球体腎炎が支持される）及び重度の動脈硬化症が認められた．右腎下極の正常腎実質の生検がCT支援下で施行された．同日（治験開始311日目），小口径の中心静脈カテーテル留置が施行され，静注メチルプレドニゾロンの投与量が120 mg/日に増量された．クロニジン及びセベラマーが投与された．治験開始312日目（20[redacted]年10月30日），静注メチルプレドニゾロンの投与量が1800 mg/日に増量された．治験開始313日目（20[redacted]年10月31日），静注メチルプレドニゾロンの投与量が1000 mg/日に漸減された．治験開始315日目（20[redacted]年11月2日），静注メチルプレドニゾロンの投与量が80 mg/日まで更に漸減された． 治験開始316日目（20[redacted]年11月3日），非重篤な有害事象としてGrade 1の激越が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．激越に対する治療は行われなかった．同日（治験開始316日目），静注メチルプレドニゾロンの投与量は1日1回120 mgに増量された．メトプロロールが投与された． 治験開始320日目（20[redacted]年11月7日），非重篤な有害事象としてGrade 2の不眠症が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．この事象に対する治療は行われなかった．同日（治験開始320日目），易刺激性及び激越は回復したと判断され，急性腎不全は後遺症ありで回復したと判断された．治験開始320日目，メチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療がprednisone 60 mg/日の1日1回静脈内投与に切り替えられた．治験開始320日目，退院した． 治験開始324日目（20[redacted]年11月11日，21回目［最終］投与の29日後），非重篤な有害事象としてGrade 2の錯乱状態が報告され，治験担当医師は

	治験薬と関連なしと判断した．当初，この事象に対する治療は行われなかった．治験開始 326 日目（20[redacted]年 11 月 13 日），重篤な有害事象である Grade 3 の錯乱状態（非重篤であった Grade 2 から悪化したもの）のため入院した．精神状態の変化を呈して来院した．同日（治験開始 326 日目），血中クレアチニン増加が Grade 3 に改善した．治験開始 326 日目，頭部 CT 検査では，急性頭蓋内出血又は圧迫所見のほか，微小血管障害性変化及び退行性変化は認められなかった．臨床検査では，クレアチニン増加，血中尿素窒素増加，カリウム増加，白血球増加及び甲状腺刺激ホルモン値増加が認められた．感染源は同定されなかった．治験開始 326 日目，錯乱状態に対して，メチルプレドニゾロン 20 mg/日の 1 日 1 回静脈内投与によるステロイド治療が開始された．生理食塩水，pantoprazole，セベラマー及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムによる治療も受けた．治験開始 327 日目（20[redacted]年 11 月 14 日），錯乱状態は回復したと判断され，静注メチルプレドニゾロン（20 mg）の最終投与を受け，退院した． 治験開始 345 日目（20[redacted]年 12 月 2 日），prednisone の静脈内投与による治療が prednisone 40 mg/日の 1 日 1 回経口投与に切り替えられた．治験開始 358 日目（20[redacted]年 12 月 15 日），胸部，腹部及び骨盤部の CT スキャンでは，左腎静脈に浸潤する左上極の腎腫瘤のサイズ縮小，肺，肝臓及び副腎への転移を含むほとんどの転移性病変の進行，並びに右第 3 肋骨への拡大転移が認められた． 治験開始 365 日目（20[redacted]年 12 月 22 日，21 回目［最終］投与の 70 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の全身性炎症反応症候群のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．非重篤な有害事象として Grade 3 の低血圧（治験開始 365 日目の血圧測定値は未入手），Grade 2 の頻脈，Grade 2 の悪寒及び Grade 1 の発熱（治験開始 365 日目の体温は未入手）が報告され，治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連なしと判断した．透析カテーテルを交換後に発現した発熱及び低血圧を呈して来院した．同日（治験開始 365 日目），胸部 X 線では，第 3 肋骨の拡張性病変，右肺下葉の棘状小結節及び両側性副腎腫瘤が認められた．血液培養では 48 時間陰性であった．心電図では PAC を伴う洞性頻脈が認められた．経験的に抗生物質が開始されたが，培養はあらゆる感染源について陰性であった． 治験開始 365 日目，高血圧は回復し，血中クレアチニン増加は Grade 1 に改善した．治験開始 366 日目（20[redacted]年 12 月 23 日），血中クレアチニン増加が Grade 3 に悪化し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びバンコマイシンが投与された．同日（治験開始 366 日目），悪寒，低血圧，発熱及び頻脈が回復した．治験開 367 始日目（20[redacted]年 12 月 24 日），全身性炎症反応症候群及び Grade 3 の血中クレアチニン増加が回復し，退院した． 経口 prednisone の投与量は治験開始 376 日目（20[redacted]年 1 月 2 日）に 30 mg/日，治験開始 381 日目（20[redacted]年 1 月 7 日）に 20 mg/日，治験開始 387 日目（20[redacted]年 1 月 13 日）に 10 mg/日に漸減された．経口 prednisone の最終投与日は治験開始 391 日目（20[redacted]年 1 月 17 日）であった． 治験開始 394 日目（20[redacted]年 1 月 20 日，21 回目［最終］投与の 99 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の全身性炎症反応症候群のため入院し，Grade 2 の事象としてクレアチニン増加も報告された．治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連ありと判断した．発熱，低血圧（血圧は未入手），嗜眠及び身体のほとんどを覆う発疹（全身性の乾燥性落屑を伴う皮膚炎）を呈して来院した．治験開始 394 日目，血液培養で 5 日間増殖が認められなかった．心電図では，PAC 及び心室期外収縮（PVC）を伴う正常な洞調律，左軸偏位及び前胸部誘導の QRS 電位低下が認められた．胸部 X 線では，右胸壁の末梢性腫瘤が認められた．治験開始 395 日目，心電図では，洞調律，V2-V4 誘導の R 波増高不良（おそらく正常範囲内）及び前胸部誘導の QRS 電位低下が認められた．胸部 X 線では経時的変化は認められず，右頸静脈カテーテルが上大静脈領域で終点となることが確認された．臨床検査で，血小板数減少（治験開始 396 日目及び 397 日目），トランスアミナーゼ増加及びカリウム減少（治験開始 394 日目）が認められた．同日（治験開始 395 日目），全身性炎症反応症候群に対して，ヒドロコルチゾン

	300 mg 1 日 3 回静脈内投与による治療が開始された．また，詳細不明の抗生物質による治療も経験的に開始されたが，血液培養が陰性であったため，抗生物質の投与は中止された．その後，発熱及び低血圧が再発したが，再培養ではいかなる感染源も同定されなかった．治験開始 396 日目（20[redacted]年 1 月 22 日），胸部 X 線では，右中葉浸潤及び右上胸壁転移が認められた．心電図では，正常な洞調律，前胸部誘導の QRS 電位低下及び境界域の心電図が認められた．治験開始 397 日目（20[redacted]年 1 月 23 日），心電図では，洞調律，PAC 及び前胸部誘導の QRS 電位低下を特徴とする境界域の所見が認められた．喀痰培養では，*Candida albicans* のわずかな増殖及び正常な口腔細菌叢が認められた．同日（治験開始 397 日目），静注ヒドロコルチゾンの最終投与を受けた．治験開始 398 日目（20[redacted]年 1 月 24 日），心電図では，PAC 及び PVC を伴う洞調律，並びに前胸部誘導の QRS 電位低下が認められた．胸部 X 線では，右中葉浸潤所見には変化がないことが認められた．同日（治験開始 398 日目），クレアチニン増加が Grade 3 に悪化し，prednisone 60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 399 日目（20[redacted]年 1 月 25 日），心電図では，正常な洞調律，心房性期外収縮及び前胸部誘導の QRS 電位低下が認められた．喀痰培養では，まれで正常な口腔細菌叢が認められた．同日（治験開始 399 日目），クレアチニン増加が Grade 2 に改善した．治験開始 400 日目（20[redacted]年 1 月 26 日），クレアチニン増加が再度 Grade 3 に悪化した．治験開始 401 日目（20[redacted]年 1 月 27 日），胸部 X 線では左肺底部の含気の改善が認められ，血液培養では 5 日間増殖が認められなかった． 入院中の治療は，静脈内輸液，ヘパリン，生理食塩水，持続的血液透析，ミドドリン及びアセトアミノフェンであった．低血圧は静脈内水分補給により改善し，発熱及び発疹の再発の愁訴は静注ステロイド投与開始後に改善した．発疹は改善中の皮膚炎又は好酸球増加と全身症状を伴う薬疹によるものと判断されたが，これらの病変が改善中であったため皮膚生検は実施されなかった．入院中に発作性心房細動も発現したが，これは介入なしで回復した． 治験開始 403 日目（20[redacted]年 1 月 29 日），胸部 X 線では，左下葉肺炎，右下葉の多房性液体と無気肺及び安定した右胸壁腫瘤が認められた．同日（治験開始 403 日目），全身性炎症反応症候群は回復したと判断され，クレアチニン増加は Grade 2 に改善し，退院した． 経口 prednisone の投与量は治験開始 407 日目（20[redacted]年 2 月 2 日）に 50 mg/日，治験開始 414 日目（20[redacted]年 2 月 9 日）に 40 mg/日，治験開始 421 日目（20[redacted]年 2 月 16 日）に 30 mg/日，治験開始 428 日目（20[redacted]年 2 月 23 日）に 20 mg/日に漸減された．経口 prednisone（20 mg）の最終投与日は治験開始 434 日目（20[redacted]年 3 月 1 日）であった． データベース固定時，逆行性健忘，疲労，不眠症，及びクレアチニン増加は持続していた．治験開始 528 日目（20[redacted]年 6 月 3 日）での被験者の生存が確認された．
治験薬との関連性	頭蓋内出血：否定できる 急性腎不全：否定できない 錯乱状態：否定できる 全身性炎症反応症候群：否定できない 全身性炎症反応症候群：否定できない

CA209025-31-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	尿路性敗血症（Grade 3），失神（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，脾臓及び後腹膜に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として，甲状腺機能低下症，貧血，高血圧，回転性めまい

	及びうつ病があった． 初回投与は20[redacted]年5月3日であった． 治験開始53日目（20[redacted]年6月24日，4回目投与の10日後），コンピュータ断層撮影（CT）検査で疾患進行が認められた． 治験開始80日目（20[redacted]年7月21日，6回目投与の10日後），非重篤な有害事象としてGrade 1の膿尿（治験開始80日目の臨床検査結果は未入手）が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．シプロフロキサシンが投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始84日目（20[redacted]年7月25日），非重篤な有害事象であるGrade 1の尿流量減少が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなく，尿流量減少に対する治療は行われなかった．同日（治験開始84日目），膿尿は回復した． 治験開始112日目（20[redacted]年8月22日，8回目投与の14日後），疾患進行により治験薬投与が中止された．治験薬の最終投与日は治験開始98日目（20[redacted]年8月8日）であった．治験開始112日目（20[redacted]年8月22日），アキシチニブによる次の全身治療を受けた． 治験開始120日目（20[redacted]年8月30日，8回目［最終］投与の22日後），重篤な有害事象であるGrade 3の尿路性敗血症のため入院した．Grade 1の非重篤な有害事象である発熱，疲労，湿性咳嗽及び嘔吐も発現した．治験担当医師は，疲労，湿性咳嗽及び尿路性敗血症は治験薬と関連ありと判断し，発熱及び嘔吐は治験薬と関連なしと判断した．臨床検査で，低ナトリウム血症，白血球増加症及び貧血が認められた（臨床検査の結果は未入手）．尿検査では，多量の白血球エステラーゼ，白血球（WBC）数21～50個/hpf（基準範囲：0～2個/hpf）及び数個の白血球集塊が認められた．胸部X線では急性の過程は認められなかった．腹部X線では，腸管内に非閉塞性のガス像が認められた．セフトリアキソンが投与された．同日（治験開始120日目），発熱，疲労及び嘔吐は回復した．治験開始123日目（20[redacted]年9月2日），メトロニダゾールによる治療も開始された．治験開始125日目（20[redacted]年9月4日），湿性咳嗽及び尿路性敗血症は回復した．治験開始126日目（20[redacted]年9月5日），退院した． 治験開始135日目（20[redacted]年9月14日，8回目［最終］投与の37日後），重篤な有害事象であるGrade 3の失神のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．からだのゆれ，眼球回転，脱力，悪寒，食欲低下，悪心及び低血圧（血圧は未入手）の各愁訴を呈して来院した．頭痛の発現は否定した．救急治療室にて，自宅での失神エピソードと一致する軽微な不明瞭発語が認められた．治験開始137日目（20[redacted]年9月16日），頸動脈デュプレックス超音波検査では陰性であり，静脈デュプレックス超音波検査では深部静脈血栓症が陰性であった．脳の磁気共鳴画像検査では急性梗塞の所見は認められず，心エコー像では駆出率54%，軽度の大動脈硬化症及び中等度の僧帽弁逆流が認められた．脳CT検査は陰性であった．臨床検査で，クレアチンホスホキナーゼ減少（18 U/L，基準範囲：22～269 U/L），ヘモグロビン減少（9.2 g/dL，基準範囲：12.0～15.0 g/dL），赤血球数減少（3.55 M/μL，基準範囲：4.20～5.40 M/μL），重炭酸塩減少（22 mEq/L，基準範囲：24～31 mEq/L）及びナトリウム減少（129 mEq/L，基準範囲：135～153 mEq/L）が認められた．アセチルサリチル酸が投与された． 同日（治験開始137日目），失神は回復したと判断された．治験開始138日目（20[redacted]年9月17日），退院した．10月（日付不明），尿流量減少は回復したと判断された． 治験開始326日目（20[redacted]年3月24日），ホスピスケア中に疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．
治験薬との関連性	尿路性敗血症：否定できない 失神：否定できる