CA209025-42-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	副腎機能不全（Grade 3），悪性新生物進行（Grade 4）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，肝臓，腎臓，肺，リンパ節及び腹膜に転移した淡明細胞型腎細胞がん並びに右房腫瘍血栓であった． 関連する既往歴として，インスリン非依存性糖尿病及び疲労があった． 初回投与は20[redacted]年8月2日であった． 治験開始22日目（20[redacted]年8月23日，2回目投与の7日後），重篤な有害事象であるGrade 3の副腎機能不全のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．疲労，視覚障害，頭痛，錯乱／失見当識，低血圧，易刺激性，体重減少及び便秘が発現した．非重篤な有害事象としてGrade 3の脱水も報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者からは経口摂取量の低下（詳細不明）が報告された．入院時，低血圧（血圧は報告されず）が認められた．臨床検査で，低ナトリウム血症（127 mmol/L，ベースライン：132 mmol/L，基準範囲：136～144 mmol/L），低クロール血症（95 mmol/L，ベースライン：95 mmol/L，基準範囲：98～108 mmol/L）及び高カリウム血症（6.1 mmol/L，ベースライン：4.4 mmol/L，基準範囲：3.3～5.1 mmol/L）が認められた．心電図では異常な結果が認められたが，以前の所見からの著しい変化は認められなかった．胸部X線では左肺基底部に新規の陰影が認められた．頭部コンピュータ断層撮影（CT）検査では正常であった．メチルプレドニゾロン125 mg/日の1日1回静脈内投与（IV）による治療が開始された．塩化ナトリウムによる治療も受けた．治験開始23日目（20[redacted]年8月24日），メチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療がヒドロコルチゾン20 mg/日の1日1回経口投与に切り替えられた．治験薬投与は副腎機能不全により延期された．治験開始24日目（20[redacted]年8月25日），脱水は回復し，退院した．治験開始33日目（20[redacted]年9月3日），コシントロピン刺激検査でコルチゾール値低下が認められた．治験開始42日目（20[redacted]年9月12日），副腎機能不全は回復し，治験開始43日目（20[redacted]年9月13日）に治験薬投与が再開された． 治験開始67日目（20[redacted]年10月7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68日目（20[redacted]年10月8日），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57日目（20[redacted]年9月27日）であった． 治験開始71日目（20[redacted]年10月11日，4回目［最終］投与の14日後），重篤な有害事象としてGrade 4の悪性新生物進行が報告され，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71日目），ホスピスケアに登録され，ヒドロコルチゾンの最終投与を受けた．それ以降，治療は受けなかった． 治験開始78日目（20[redacted]年10月18日），悪性新生物／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	副腎機能不全：否定できない 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-48-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	心筋梗塞（Grade 3），下痢（Grade 3），心筋梗塞（Grade 4），狭心症（Grade 3），疲労（Grade 2），血中ブドウ糖増加（Grade 3），心筋梗塞（Grade 3），ヘモグロビン減少（Grade 2）
投与群	3 mg/kg

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，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． 関連する既往歴として，心筋梗塞（2012年5月及び2013年3月），高血圧，運動時の軽度の呼吸困難，胸水，肺塞栓，肺炎，糖尿病，高コレステロール血症があり，元喫煙者であった．治験薬の投与開始時，アセチルサリチル酸，クロピドグレル，ニトログリセリン，アトロバスタチン，ビソプロロール，フェロジピン，グリクラジド，インスリングラルギン（ランタス）及びメトホルミンが投与されていた． 初回投与は20[redacted]年9月4日であった． 治験開始3日目（20[redacted]年9月6日，初回投与の2日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の疲労が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始21日目（20[redacted]年9月24日，2回目投与の6日後），重篤な有害事象であるGrade 3の心筋梗塞のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．入院中の臨床検査で心筋トロポニンT値は66 ng/L及び82 ng/L（基準範囲不明）であった．治験開始22日目（20[redacted]年9月25日），トロポニンT値は210 ng/Lに上昇した．一硝酸イソソルビドが投与された．次回の治験薬投与は，心筋梗塞により延期された． 治験開始24日目（20[redacted]年9月27日），非重篤な有害事象であるGrade 1の疼痛（医師記載名：軽度の疼痛［不快感］）が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始24日目），血管造影術が実施され，ステントが3個留置された． 治験開始26日目（20[redacted]年9月29日），心筋梗塞は回復し，退院した．治験開始30日目（20[redacted]年10月3日），被験者から軽度の不快感の発現が報告された．心電図では過去の心筋梗塞が認められた．治験開始43日目（20[redacted]年10月16日），治験薬投与が再開された．治験開始57日目（20[redacted]年10月30日），疼痛及び疲労は回復した． 治験開始71日目（20[redacted]年11月13日），非重篤な有害事象であるGrade 1の嘔吐が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始80日目（20[redacted]年11月22日），非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．ロペラミドが投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始82日目（20[redacted]年11月24日），下痢がGrade 2に悪化した．治験開始84日目（20[redacted]年11月26日），下痢がGrade 3に更に悪化した． 治験開始85日目（20[redacted]年11月27日，5回目投与の14日後），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，本事象は治験薬と関連ありと判断した．被験者からは過去24時間以内に7～8エピソードの下痢が報告された．治験開始85日目（20[redacted]年11月27日），メチルプレドニゾロン90 mgの静脈内投与（IV）による治療が開始された． 治験開始86日目（20[redacted]年11月28日），便培養は*Camphylobacter spp.*，*Escherichia coli*，*Salmonella spp.*及び*Shigella spp.*について陰性であった．治験開始87日目（20[redacted]年11月29日），下痢は回復し，メチルプレドニゾロンの静脈内投与による治療がプレドニゾロン120 mg/日の1日1回経口投与に切り替えられた．次回の治験薬投与は，下痢により延期された．同日（治験開始87日目），退院した． 経口プレドニゾロンの投与量は治験開始92日目（20[redacted]年12月4日）に100 mg/日，治験開始97日目（20[redacted]年12月9日）に80 mg/日，治験開始102日目（20[redacted]年12月14日）に60 mg/日，治験開始107日目（20[redacted]年12月19日）に40 mg/日，治験開始113日目（20[redacted]年12月25日）に20 mg/日に漸減された．経口プレドニゾロン（20 mg）の最終投与日は治験開始117日目（20[redacted]年12月29日）であった．治験開始119日目（20[redacted]年12月31日），治験薬投与が再開された． 20[redacted]年1月（日付不明），非重篤な有害事象であるGrade 1の呼吸困難（医師記載名：間欠性の息切れ）が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始125日目（20[redacted]年1月6日，6回目投与の6日後），重篤な有害

	事象である Grade 4 の心筋梗塞のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．胸痛を呈して来院し，その後入院した．臨床検査で心筋トロポニン値は 103 ng/L であった．同日のその後の時点でトロポニン値は 261 ng/L に上昇した．治験開始 126 日目（20[redacted]年 1 月 7 日），トロポニン値は 168 ng/L に低下した．治験開始 127 日目（20[redacted]年 1 月 8 日），冠血管造影で過去に留置されたステントの閉塞が認められ，新たなステントが留置された．治験開始 128 日目（20[redacted]年 1 月 9 日），心筋梗塞は回復し，退院した．治験開始 163 日目（20[redacted]年 2 月 13 日），カンデサルタンによる治療が開始された． 治験開始 465 日目（20[redacted]年 12 月 12 日，30 回目投与の 8 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の狭心症（医師記載名：胸痛［心臓性］）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．心臓性胸痛が発現し，その後入院した．治験開始 466 日目（20[redacted]年 12 月 13 日）及び治験開始 467 日目（20[redacted]年 12 月 14 日），トロポニン T 値は正常であった（いずれも 12 ng/L）．モルヒネの投与を受けた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 468 日目（20[redacted]年 12 月 15 日），狭心症は回復し，退院した． 治験開始 482 日目（20[redacted]年 12 月 29 日，30 回目投与の 25 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の疲労（医師記載名：疲労による低エネルギー）のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．被験者からは，間欠性の下痢を伴う，全身の不調及び飲食不能が報告された．胸部 X 線で異常所見は認められなかった．尿試験紙検査では陽性であり，中間尿培養では増殖は認められなかった．trimethoprim が経験的に投与された．治験開始 483 日目（20[redacted]年 12 月 30 日），腹部 X 線で糞便充満が認められた．臨床検査で血糖値の軽度増加（7.0 mmol/L，基準範囲不明）が認められた．引き続き，詳細不明の緩下剤，グリクラジド，カンデサルタン，ビソプロロール及びモルヒネが投与された．次回の治験薬投与は，疲労により延期された． 治験開始 484 日目（20[redacted]年 12 月 31 日），疲労は回復し，退院した． 治験開始 492 日目（20[redacted]年 1 月 8 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 498 日目（20[redacted]年 1 月 14 日），脳の CT 検査で疾患進行が認められた． 治験開始 499 日目（20[redacted]年 1 月 15 日），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 492 日目（20[redacted]年 1 月 8 日）であった． 治験開始 513 日目（20[redacted]年 1 月 29 日，31 回目［最終］投与の 21 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の血糖値上昇（医師記載名：極めて高い血糖値）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．自宅で測定された血糖値が高い（39.4 mmol/L）ことが認められ，その後入院した．入院時の血糖値で上昇が確認された．引き続き，インスリングラルギン（ランタス）が投与された．治験開始 514 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），臨床検査で血糖値低下が認められ，退院した．治験開始 518 日目（20[redacted]年 2 月 3 日），重篤な有害事象である Grade 3 の血糖値上昇により再入院した．インスリンによる治療がプレミックスインスリン（Novomix 30）に切り替えられた．入院中，背部中央部痛が発現したが，これはアスピリン及びニトログリセリンの投与後 10 分以内に回復した．治験開始 518 日目（20[redacted]年 2 月 3 日），胸部 X 線では正常な結果が認められた．治験開始 521 日目（20[redacted]年 2 月 6 日），血糖値上昇が後遺症ありで回復し，退院した． 治験開始 528 日目（20[redacted]年 2 月 13 日，最終投与の 36 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の心筋梗塞のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断された．胸部 X 線では正常な結果が認められた．臨床検査で，トロポニン値上昇（89 ng/L 及び 130 ng/L），カリウム値上昇（5.4 mmol/L，ベースライン：4.6 mmol/L，基準範囲：3.5～5.3 mmol/L）及び尿素値上昇（11.1 mmol/L，基準範囲：2.5～7.8 mmol/L）及びナトリウム値の軽度低下（130 mmol/L，ベースライン：142 mmol/L，基準範囲：133～146 mmol/L）が認められた．ニトログリセリン噴霧剤が投与された．治

	験開始 532 日目（20[redacted]年 2 月 17 日），心筋梗塞は回復し，退院した． 治験開始 533 日目（20[redacted]年 2 月 18 日），全身骨スキャンで 2 領域の活動亢進の疑いが認められた（詳細不明）． 治験開始 585 日目（20[redacted]年 4 月 11 日，最終投与の 93 日後），重篤な有害事象である Grade 2 のヘモグロビン減少のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．被験者の妻から，被験者が入院し，ヘモグロビン減少により鉄剤及び輸血の投与を受けたことが報告された． 治験開始 588 日目（20[redacted]年 4 月 14 日），ヘモグロビン減少が回復し（治験開始 588 日目の臨床検査の結果は未入手），退院した． データベース固定時で，治験開始 644 日目（20[redacted]年 6 月 9 日）での被験者の生存が確認された．嘔吐及び呼吸困難は回復が報告されなかった．
治験薬との関連性	心筋梗塞：否定できる 下痢：否定できない 心筋梗塞：否定できる 狭心症：否定できる 疲労：否定できない 血中ブドウ糖増加：否定できる 心筋梗塞：否定できる ヘモグロビン減少：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	胸水（Grade 3），敗血症（Grade 3），ヘモグロビン減少（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，肺，脾臓，縦隔及び胸膜（胸水）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 6 日であった． 治験開始 11 日目（20[redacted]年 8 月 16 日），胸部 CT 検査で肺結節，胸水及び大動脈瘤が認められた．腹部 CT 検査で腸間膜結節の濃染が認められた． 治験開始 29 日目（20[redacted]年 9 月 3 日，3 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 3 の胸水が認められ，治験担当医師は，本事象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 46 日目（20[redacted]年 9 月 20 日），胸部 X 線で依然として右胸水が認められた． 治験開始 58 日目（20[redacted]年 10 月 2 日，5 回目投与の 1 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の胸水のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．胸水の悪化（詳細不明）を呈して来院した．胸水ドレナージを受け，5 L の胸水が採取された．この処置は治験開始 59 日目（20[redacted]年 10 月 3 日）まで継続された．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 63 日目（20[redacted]年 10 月 7 日），胸水は回復し，退院した． 治験開始 70 日目（20[redacted]年 10 月 14 日，5 回目投与の 13 日後），非重篤な有害事象として Grade 2 の貧血（治験開始 70 日目のヘモグロビンの結果は未入手）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．治験開始 79 日目（20[redacted]年 10 月 23 日），胸部 X 線で胸水量の増加が認められた． 治験開始 183 日目（20[redacted]年 2 月 4 日），非重篤な有害事象として Grade 1 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．詳細は不明であり，詳細不明の治療が行われた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 227 日目（20[redacted]年 3 月 20 日，16 回目投与の 2 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の敗血症（医師記載名：敗血症［septicemia］）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．錯乱を呈して救急治療室に来院し，その後入院した．被験者からは過去数週間に非重篤な有害事象であるメレナのエピソードも複数報告された．治験担

	当医師は，メレナは治験薬と関連ありと判断した．胸部X線で胸水の残存が認められた．臨床検査で，アルカリホスファターゼ値上昇（1659 U/L，ベースライン：47 U/L，基準範囲：40～129 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼ値上昇（242 U/L，ベースライン：7 U/L，基準範囲：0～40 U/L），ビリルビン値上昇（48 mmol/L，ベースライン：3 mmol/L，基準範囲：0～21 mmol/L）及び尿素値上昇（15 mmol/L，ベースライン：5.2 mmol/L，基準範囲：2.5～7.8 mmol/L）が認められた．敗血症の疑いにより，ピペラシリン／タゾバクタムで治療された． 治験開始229日目（20[redacted]年3月22日，16回目投与の4日後），重篤な有害事象としてGrade 3のヘモグロビン減少が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．貧血がGrade 3に悪化した．3単位の血液を輸血された．ヘモグロビン減少及び敗血症により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始231日目（20[redacted]年3月24日），貧血がGrade 1に改善した（治験開始231日目の臨床検査の結果は未入手）．治験開始233日目（20[redacted]年3月26日），胃腸（GI）内視鏡検査が実施された（結果は未入手）．治験開始249日目（20[redacted]年4月11日），胸部X線で胸膜腫瘤が認められた．治験開始253日目（20[redacted]年4月15日），腹部超音波検査で肝転移，腹部大動脈瘤及び胆嚢の小結石が認められた．治験開始258日目（20[redacted]年4月20日），骨スキャンで広範囲の遠隔転移を伴う疾患が認められた．治験開始260日目（20[redacted]年4月22日），胸部X線で両肺基底部への胸膜腫瘤の進行が認められた．治験開始267日目（20[redacted]年4月29日），敗血症，メレナ及びヘモグロビン減少が回復し（治験開始267日目の臨床検査の結果は未入手），退院した． 治験開始276日目（20[redacted]年5月8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276日目），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225日目（20[redacted]年3月18日）であった． 治験開始386日目（20[redacted]年8月26日），疾患進行のため死亡した．剖検の実施は不明である．呼吸困難及び貧血は死亡時点まで持続していた．
治験薬との関連性	胸水：否定できない 敗血症：否定できる ヘモグロビン減少：否定できる

CA209025-49-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	発熱（Grade 1），高血圧（Grade 3），錯乱状態（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，腎臓，肝臓，肺，副腎，リンパ節，片側横隔膜，直筋及び腰筋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，低ナトリウム血症，不整脈，肺塞栓症及び高血圧があった． 初回投与は20[redacted]年9月9日であった． 治験開始139日目（20[redacted]年1月25日，10回目投与の1日後），重篤な有害事象であるGrade 1の発熱（体温の詳細は未入手）のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．血液学的検査に関する情報は得られなかった．胸部X線は安定であり，左横隔膜の軽度挙上が認められた．脳のCT検査では特筆すべき脳の外観は認められなかった． 静脈内（IV）輸液及びレボフロキサシンが投与された．治験開始140日目（20[redacted]年1月26日），血液培養は陰性であった．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始142日目（20[redacted]年1月28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，本事象は治験薬と関連なしと判断した．入院中の錯乱状態は間欠性であった．ときに理路整然となったが，その後，日付及び単純な動作に関して錯乱が認められた．腹部及び骨盤部

	のCT検査では，L3の高さの右腰筋の深層に浸潤し，遠隔転移を伴う新生物病変と一致する5.4 cmの異常な腫瘤が認められた．治験開始143日目（20[redacted]年1月29日），頭部磁気共鳴画像（MRI）検査で頭蓋内の遠隔転移を伴う疾患は示されなかった．治験薬投与に変更はなかった．治験開始146日目（20[redacted]年2月1日），発熱及び錯乱状態が回復した．治験開始147日目（20[redacted]年2月2日），退院した． 治験開始298日目（20[redacted]年7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308日目（20[redacted]年7月13日，20回目投与の6日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の精神状態変化が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．治験開始313日目（20[redacted]年7月18日），非重篤な有害事象としてGrade 2のブドウ球菌検査（医師記載名：*Staphylocccus hominis*［コアグラーゼ陰性］）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．血液培養で*Staphylococcus hominis*の存在が認められた．脳MRIでは正常な結果が認められ，CT肺血管造影では肺塞栓症は認められなかった．クロニジン，ヒドララジン及びバンコマイシンが投与された．治験開始315日目（20[redacted]年7月20日），精神状態変化及びブドウ球菌検査が回復した． 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366日目（20[redacted]年9月9日）であった．治験開始394日目（20[redacted]年10月7日），アキシチニブによる次の全身治療を受けた． 治験開始428日目（20[redacted]年11月10日，25回目［最終］投与の62日後），重篤な有害事象であるGrade 3の高血圧のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．血圧が210/110 mmHgで，言うべき正しい言葉を見つける困難さが増し，日記に「意味不明な記述」を行ったことにより救急治療室に来院した．被験者は，高血圧治療薬はすべて服用していたことを報告し，疼痛は否定した．ドップラー超音波では僧帽弁逆流の軽微な痕跡が認められた．心電図では心室性期外収縮（PVC）を伴う洞性徐脈がときおり認められた．心エコー像では左室駆出率56%及び軽度の拡張機能障害が認められた．胸部X線では活動性の肺疾患を示す所見は認められなかった．脳のCT検査では，頭蓋内の急性異常も，頭蓋内出血を示す所見も認められなかった．アムロジピン，カルベジロール及びヒドララジンが投与された．治験開始430日目（20[redacted]年11月12日），高血圧は回復し，退院した． 治験開始446日目（20[redacted]年11月28日，25回目［最終］投与の80日後），重篤な有害事象であるGrade 2の錯乱状態のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．錯乱及び発熱（体温：39℃）を呈して来院した．脳波は非特異的であり，脊椎穿刺は陰性であった．脳のCT検査及びMRI検査で脳転移の徴候は認められなかった．CT検査で血管炎を示す所見は認められなかった．悪性腫瘍と関連する脳症エピソードが発現したかどうかは不明であった．Haldol，詳細不明の抗生物質及び静脈内輸液が投与された．治験開始451日目（20[redacted]年12月3日），錯乱状態は回復し，退院した． データベース固定時で，治験開始641日目（20[redacted]年6月11日）での被験者の生存が確認された．
治験薬との関連性	発熱：否定できない 高血圧：否定できる 錯乱状態：否定できる

CA209025-55-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	腎機能障害（Grade 3），腎機能障害（Grade 3），低ナトリウム血症（Grade 3）
投与群	3 mg/kg

経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，腹膜，脊椎付近（詳細不明），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． 関連する既往歴及び手術歴として，根治的前立腺摘除後の前立腺がん状態，腎仙痛及び右腎摘除があった． 初回投与は20[redacted]年3月13日であった． 治験開始43日目（20[redacted]年4月24日，4回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 3の失神寸前の状態（医師記載名：血管迷走神経性反応）が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与は9時5分に開始され，失神寸前の状態により9時15分に中断され，同日に再開されなかった．被験者が投与された治験薬の投与量は，算出された予定投与量である219 mgのうち129 mgであった．同日，ソル・コーテフ250 mg/日静脈内投与（IV）による治療も受けた．失神寸前の状態は同日に回復し，ソル・コーテフの投与は中止された．治験薬投与は予定通り治験開始57日目（20[redacted]年5月8日）に再開された． 治験開始307日目（20[redacted]年1月13日，21回目投与の20日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の疲労，Grade 2の悪心，Grade 2の嘔吐及びGrade 1の下痢が認められ，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．オメプラゾールが投与され，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始316日目（20[redacted]年1月22日），疲労は回復したと判断された． 同日（治験開始316日目，21回目投与の29日後），重篤な有害事象であるGrade 3の腎機能障害（医師記載名：急性腎機能不全）のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．同日，尿検査では糸球体赤血球が判明し，動脈血ガス（ABG）分析ではpH 7.39が認められ，臨床検査では，クレアチニン増加，ナトリウム減少，糸球体濾過率（GFR）24 mL/min，尿素増加（86 mg/dL，基準範囲：18～50 mg/dL）及び尿酸値上昇（12.8 mg/dL，基準範囲：3～7 mg/dL）を伴う代謝性アシドーシスが認められた．生理食塩水が投与された．治験開始317日目（20[redacted]年1月23日），メチルプレドニゾロン1 mg/日の1日1回静脈内投与による治療が開始された．次回の治験薬投与は，腎機能障害により延期された．同日（治験開始317日目），下痢，悪心及び嘔吐は回復したと判断された．治験開始318日目（20[redacted]年1月24日），ABG分析の結果が正常化した．同日（治験開始318日目），腎機能障害は回復したと判断され，退院した．治験開始318日目に静注メチルプレドニゾロンによる治療がメチルプレドニゾロン80 mg/日の1日1回経口投与に切り替えられ，その後，治験開始324日目（20[redacted]年1月30日）に48 mg/日，治験開始331日目（20[redacted]年2月6日）に32 mg/日，治験開始338日目（20[redacted]年2月13日）に16 mg/日に漸減された．経口メチルプレドニゾロン（16 mg）の最終投与日は治験開始343日目（20[redacted]年2月18日）であった．治験薬投与は治験開始344日目（20[redacted]年2月19日）に再開された． 治験開始347日目（20[redacted]年2月22日，22回目投与の3日後），非重篤な有害事象であるGrade 3の疲労が認められ，治験担当医師は，本事象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349日目（20[redacted]年2月24日），重篤な有害事象であるGrade 3の腎機能障害のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始349日目），臨床検査で血液pH 7.26（ABG分析による），クレアチニン増加，ナトリウムの軽度減少及び尿素増加（78 mg/dL）が認められ，尿検査の結果は正常，尿培養で陰性であり，心電図では正常所見が認められた．更に，治験開始349日目，尿道カテーテル留置が実施され，塩化カルシウム水和物，オメプラゾール及び炭酸水素ナトリウムが投与された．メチルプレドニゾロン78 mg/日の1日1回静脈内投与による治療も開始された．治験開始353日目（20[redacted]年2月28日），臨床検査で，正常化したナトリウム，依然として基準範囲を超えるクレアチニン及び尿素（65 mg/dL），並びにGFR 39 mL/分が認められた．同日（治験開始353日目），疲労及び腎機能障害は回復したと判断され，退院した．治験開始354日目（20[redacted]年3月1日）に静注メチルプレドニゾロンによる治療がメチルプレドニゾロン80 mg/日の1日1回経口投与に切り替えられ，その後，治験開始359日目（20[redacted]年3月6日）に48 mg/

	日，治験開始366日目（20[redacted]年3月13日）に32 mg/日，治験開始373日目（20[redacted]年3月20日）に16 mg/日に漸減された．経口メチルプレドニゾロン（16 mg/日）の最終投与日は治験開始379日目（20[redacted]年3月26日）であった． 治験開始384日目（20[redacted]年3月31日，22回目投与の40日後），重篤な有害事象であるGrade 3の低ナトリウム血症のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．胸部X線では正常所見が認められた．同日（治験開始384日目），低ナトリウム血症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344日目（20[redacted]年2月19日）であった．生理食塩水が投与された． 治験開始385日目（20[redacted]年4月1日），非重篤な有害事象であるGrade 1の血中コルチコトロピン減少（臨床検査の結果は未入手）と診断され，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．ヒドロコルチゾン25 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386日目（20[redacted]年4月2日），臨床診察時に感染症の徴候は認めない発熱（38.5℃未満）が発現した．治験開始388日目（20[redacted]年4月4日），胸部X線で少量の胸水が認められた．ピペラシリン／タゾバクタム，イプラトロピウム，メロペネム及びオセルタミビルが投与された．治験開始398日目（20[redacted]年4月14日），低ナトリウム血症（治験開始398日目の臨床検査の結果は未入手）は回復したと判断され，退院した． 治験開始430日目（20[redacted]年5月16日）に経口ヒドロコルチゾンの投与量が20 mg/日に漸減され，その後，治験開始434日目（20[redacted]年5月20日）に15 mg/日に漸減され，治験開始437日目（20[redacted]年5月23日）に最終的に10 mg/日に漸減された．経口ヒドロコルチゾン（10 mg）の最終投与日は治験開始440日目（20[redacted]年5月26日）であった．治験開始451日目（20[redacted]年6月6日），血中コルチコトロピン減少は回復した（臨床検査の結果は未入手）． 治験開始608日目（20[redacted]年11月10日）にエベロリムスによる次の全身治療を受けた． データベース固定時で，治験開始820日目（20[redacted]年6月10日）での被験者の生存が確認された．
治験薬との関連性	腎機能障害：否定できない 腎機能障害：否定できない 低ナトリウム血症：否定できない

CA209025-63-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 3），腹水（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]歳女性，肝臓及びリンパ節へ転移があった． 関連する既往歴として，総胆管結石症，胆石症，結腸ポリープ，肝硬変，門脈圧亢進症，肝結節性過形成及び胃炎があった．糖尿病の既往歴又は家族歴はなかった． 初回投与は20[redacted]年9月30日であった． 治験開始71日目（20[redacted]年12月9日，5回目投与の14日後），重篤な有害事象であるGrade 3の糖尿病性ケトアシドーシスのため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．1週間続く食欲不振並びに3日間続く悪心及び嘔吐を呈して来院した．入院時，被験者からは不快感及び身体的脱力感の亢進が報告された．身体的診察時，呼吸数は毎分24回，心拍数は毎分115回，血圧は124/67 mmHgであった．更に，肺全野に異常な呼吸音が認められ，粘膜乾燥及び部分的な意識消失も認められた． 血糖値は498 mg/dL（基準範囲：60～106 mg/dL）であり，動脈血ガス分析ではpH 7.19，pO_2 131 mmHg，炭酸ガス分圧14 mmHg，HCO_3 5 mmol/L及

	び酸素飽和度 99%が認められた．尿中ケトン体は+3，血清尿素は 77 mg/dL（基準範囲：10～50 mg/dL），尿酸は 12.2 mg/dL（基準範囲：1.6～6.0 mg/dL）であった．集中治療室に移動し，静脈内（IV）輸液療法（水分及び電解質補給），インスリン，メトクロプラミド及び硫酸鉄が投与された．次回の治験薬投与は，糖尿病性ケトアシドーシスにより延期された．治験開始 83 日目（20[redacted]年 12 月 21 日），糖尿病性ケトアシドーシス（治験開始 83 日目の臨床検査の結果は未入手）は回復したと判断され，退院した．治験開始 101 日目（20[redacted]年 1 月 8 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 114 日目（20[redacted]年 1 月 21 日，6 回目投与の 13 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 の高血糖（治験開始 114 日目の臨床検査の結果は未入手）が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．引き続きインスリンの投与を受けた．同日（治験開始 114 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の扁平苔癬が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．高血糖及び扁平苔癬により，次回の治験薬投与は延期された．扁平苔癬に対して，prednicarbate（用量不明）が 1 日 2 回投与された．治験開始 127 日目（20[redacted]年 2 月 3 日），皮膚生検で有毒な薬物反応を背景とした扁平苔癬の存在が確認された．prednisone 30 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療も開始され，治験開始 135 日目（20[redacted]年 2 月 11 日）まで継続された．治験開始 140 日目（20[redacted]年 2 月 16 日），prednicarbate の投与が中止された． 治験開始 141 日目（20[redacted]年 2 月 17 日，6 回目投与の 39 日後），高血糖が Grade 2 に改善した．同日（治験開始 141 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の貧血が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．インスリン及び鉄剤が投与された．同日（治験開始 141 日目），治験薬投与が再開された．同日（治験開始 141 日目），扁平苔癬に対して，クロベタゾール及び diprogenta（投与量不明）による治療が開始された．治験開始 154 日目（20[redacted]年 3 月 2 日），diprogenta の投与が中止された．治験開始 155 日目（20[redacted]年 3 月 3 日），prednisone 30 mg/日の 1 日 1 回投与による治療が開始され，治験開始 164 日目（20[redacted]年 3 月 12 日）まで継続された． 治験開始 170 日目（20[redacted]年 3 月 18 日，7 回目投与の 29 日後），貧血が Grade 1（治験開始 170 日目の臨床検査の結果は未入手）に改善した．同日（治験開始 170 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の無力症が認められ，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．アセトアミノフェンが投与された．治験開始 170 日目，磁気共鳴画像検査も受け，X 線検査上の疾患進行を示す徴候が認められた． 治験開始 211 日目（20[redacted]年 4 月 28 日，10 回目投与），非重篤な有害事象である Grade 3 の門脈圧亢進症，Grade 2 の腹水及び Grade 1 の悪心が発現し，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．フロセミドが投与された．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 211 日目），腹水及び門脈圧亢進症は回復したと判断された．治験開始 224 日目（20[redacted]年 5 月 11 日），貧血（治験開始 224 日目の臨床検査の結果は未入手）は回復したと判断された． 治験開始 225 日目（20[redacted]年 5 月 12 日，10 回目投与の 14 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の腹水のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．フロセミド，スピロノラクトン，ヘパリン及び metamizol が投与された．同日（治験開始 225 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の背部痛も認められ，無力症が Grade 3 に悪化した．治験担当医師は，無力症及び背部痛は治験薬と関連なしと判断した．引き続き，フロセミドが投与された． 治験開始 228 日目（20[redacted]年 5 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の腹痛が発現し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 229 日目，クロベタゾールの投与が中止された．治験開始 230 日目（20[redacted]年 5 月 17 日），悪心が Grade 2 に悪化した．メトクロプラミドが投与された．同日（治験開始 230 日目），悪心が Grade 1 に改善した．治験開始 231 日目（20[redacted]年 5 月 18 日），腹水及び無力症は回復したと判断された．

	治験開始236日目（20[redacted]年5月23日），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211日目（20[redacted]年4月28日）であった． 治験開始265日目（20[redacted]年6月21日，10回目［最終］投与の54日後），疾患進行のため死亡した．本事象はGrade 5の悪性新生物進行の重篤な有害事象として報告されたが，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． 死亡時点まで，悪心，背部痛，腹痛及び高血糖は持続していた． この叙述には，臨床データベースのほか，[redacted]に保管された情報が含まれている．
治験薬との関連性	糖尿病性ケトアシドーシス：否定できない 腹水：否定できる 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-65-[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 2），肺臓炎（Grade 1），急性呼吸不全（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高血圧があった． 初回投与は20[redacted]年5月17日であった． 治験開始32日目（20[redacted]年6月17日，3回目投与の3日後），重篤な有害事象であるGrade 2の腎不全のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始32日目），臨床検査でクレアチニン値1.96 mg/dL（ベースライン：1.46 mg/dL，基準範囲：0.7～1.2 mg/dL）が認められた．治験開始33日目（20[redacted]年6月18日），腎臓の超音波検査及びラジオアイソトープ腎X線造影では正常所見が認められた．治験開始34日目（20[redacted]年6月19日），メチルプレドニゾロン80 mgが静脈内（IV）単回投与された．次回の治験薬投与は，腎不全により延期された．治験開始35日目（20[redacted]年6月20日），腎不全は回復したと判断され，退院した． 治験開始46日目（20[redacted]年7月1日），治験薬投与が再開された． 治験開始342日目（20[redacted]年4月23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361日目（20[redacted]年5月12日），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340日目（20[redacted]年4月21日）であった．治験開始370日目（20[redacted]年5月21日），エベロリムスによる次の全身抗がん治療を受けた． 20[redacted]年6月（日付不明），非重篤な有害事象であるGrade 1の咳嗽及びGrade 1の発熱が発現した．治験担当医師は，発熱及び咳嗽は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始391日目（20[redacted]年6月11日，25回目［最終］投与の51日後），非重篤な有害事象としてGrade 2の肺臓炎が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．セフロキシム及びシプロフロキサシンが投与された．治験開始397日目（20[redacted]年6月17日），メチルプレドニゾロン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400日目（20[redacted]年6月20日），咳嗽は回復し，経口メチルプレドニゾロンの投与量が40 mg/日に漸減された．更に，メチルプレドニゾロンの投与量は治験開始405日目（20[redacted]年6月25日）に32 mg/日，治験開始410日目（20[redacted]年6月30日）に16 mg/日に漸減された．治験開始412日目（20[redacted]年7月2日），肺臓炎は回復したと判断された．20[redacted]年6月（日付不明），発熱は回復した．経口メチルプレドニゾロン（16 mg）の最終投与日は治験開始414日目（20[redacted]年7月4日）であった． 治験開始417日目（20[redacted]年7月7日），非重篤な有害事象であるGrade 1の咳嗽及びGrade 1の発熱が発現し，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．レボフロキサシンが投与された． 治験開始 419 日目（20[redacted]年 7 月 9 日，25 回目［最終］投与の 79 日後），重篤な有害事象である Grade 1 の肺臓炎のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．呼吸困難を呈して来院した．血液培養で細菌増殖は認められなかった．治験開始 419 日目，胸部 X 線で両側性の間質浸潤が認められた．メロペネムが投与された． 治験開始 419 日目（20[redacted]年 7 月 9 日），咳嗽は回復した．治験開始 421 日目（20[redacted]年 7 月 11 日），発熱に対して，prednisone 50 mg/日の 1 日 1 回経口投与が開始された．治験開始 426 日目（20[redacted]年 7 月 16 日），CT 検査で肺浸潤の存在が確認され，セフィキシムによる治療が開始された．治験開始 427 日目（20[redacted]年 7 月 17 日），発熱及び肺臓炎は回復し，退院した． 治験開始 433 日目（20[redacted]年 7 月 23 日，25 回目［最終］投与の 93 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の急性呼吸不全のため入院し，治験担当医師は，本事象は治験薬と関連なしと判断した．メロペネム及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された．治験開始 435 日目（20[redacted]年 7 月 25 日），再度の CT 検査では肺血栓塞栓症は認められなかった．治験開始 446 日目（20[redacted]年 8 月 5 日），発熱に対する経口 prednisone の投与が中止された．同日（治験開始 446 日目），気管支肺胞洗浄検査では正常な結果が認められた．治験開始 447 日目（20[redacted]年 8 月 6 日），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 回経口投与による治療が開始された．同日（治験開始 447 日目），急性呼吸不全は回復した． 治験開始 473 日目（20[redacted]年 9 月 1 日），アキシチニブによる次の治療を受け，それに続いて治験開始 664 日目（20[redacted]年 3 月 11 日）にテムシロリムスによる全身治療を受けた． データベース固定時で，治験開始 755 日目（20[redacted]年 6 月 10 日）での被験者の生存が確認されており，経口メチルプレドニゾロンによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	腎不全：否定できない 肺臓炎：否定できる 急性呼吸不全：否定できる

CA209025-65-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	下痢（Grade 3），頚部痛（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳女性，肝臓に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴は虫垂切除であった． 初回投与は 20[redacted]年 5 月 23 日であった． 治験開始 323 日目（20[redacted]年 4 月 10 日，24 回目投与），非重篤な有害事象で Grade 2 の甲状腺機能亢進症が報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．同日（治験開始 323 日目），非重篤な有害事象で Grade 1 の無力症も発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．レボチロキシンによる治療が開始された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 350 日目（20[redacted]年 5 月 7 日），無力症は回復した． 治験開始 413 日目（20[redacted]年 7 月 9 日，30 回目投与の 7 日後），重篤な有害事象で 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．被験者からは，1 日 10 回を超える下痢が 2 日間継続し，ロペラミドを服用しても改善がないことが報告された．悪心も訴えた．同日（治験開始 413 日目），腹部 X 線及び血液検査（詳細不明）の結果は正常であった．アセトアミノフェン，ロペラミド及びシプロフロキサシンが投与された．治験開始 414 日目（20[redacted]年 7 月 10 日），下痢に対して，prednisone 160 mg/日の 1 日 2 回経口投与による治療が開始された．同日（治験開始 414 日目），退院した． 治験開始 415 日目（20[redacted]年 7 月 11 日），下痢が Grade 1 に改善した．治験

	開始 417 日目（20[redacted] 年 7 月 13 日），prednisone の投与量が 40 mg/日に減量され，治験開始 419 日目（20[redacted] 年 7 月 15 日）まで投与が継続された．下痢により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 431 日目（20[redacted] 年 7 月 27 日），下痢は回復した．治験開始 432 日目（20[redacted] 年 7 月 28 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 516 日目（20[redacted] 年 10 月 20 日，40 回目投与日），重篤な有害事象で Grade 2 の頚部痛（医師記載名：頚部痛［cervical pain］）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．頚部痛は過去の自動車事故によるものと説明された．それ以上の詳細は不明である．悪心及び浮動性めまいも訴えた．同日（治験開始 516 日目），頚部 X 線の結果は正常であった．dexketoprofen，アセトアミノフェン，ジアゼパム及びイブプロフェンが投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 517 日目（20[redacted] 年 10 月 21 日），頚部痛は回復し，退院した． 治験開始 618 日目（20[redacted]年 1 月 30 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 670 日目（20[redacted] 年 3 月 23 日），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 656 日目（20[redacted] 年 3 月 9 日）であった． データベース固定時で，治験開始 747 日目（20[redacted] 年 6 月 8 日）での被験者の生存が確認され，甲状腺機能亢進症の回復は報告されなかった．
治験薬との関連性	下痢：否定できない 頚部痛：否定できる

CA209025-73-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	肺炎（Grade 3），筋骨格硬直（Grade 3），腎不全（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，リンパ節及び肝臓に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴及び手術歴は，頚部痛，呼吸困難，腎摘除及び元喫煙者であった． 治療開始前の事象として Grade 2 の頚部痛が持続していた． 初回投与は 20[redacted] 年 7 月 16 日であった． 治験開始 14 日目（20[redacted]年 7 月 29 日，2 回目投与日），非重篤な有害事象で Grade 1 の関節痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．関節痛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 56 日目（20[redacted] 年 9 月 9 日，4 回目投与の 14 日後），重篤な有害事象で Grade 3 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．呼吸困難を呈して来院し，体温は 38.0℃，酸素飽和度は 90～93%であった．同日（治験開始 56 日目），非重篤な有害事象で Grade 1 の血中カリウム増加（臨床検査の結果は未入手），Grade 1 の末梢性浮腫（医師記載名：下肢及び両手の浮腫）及び Grade 1 の錯感覚も認められた．治験担当医師は，末梢性浮腫は治験薬と関連ありと判断し，血中カリウム増加及び錯感覚は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 56 日目，臨床検査で白血球数増加及び C-反応性蛋白値上昇（68 mg/L，基準範囲：0～10 mg/L）が認められた．同日（治験開始 56 日目），胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで肺炎が認められた．ペニシリン G，pantoprazole 及び phenoxymethylpenicillin が投与された．治験開始 56 日目，肺炎に対して，prednisone 150 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療も開始された．肺炎により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 60 日目（20[redacted] 年 9 月 13 日），肺炎は回復し，退院した．経口 prednisone の投与量は治験開始 60 日目に 100 mg/日，治験開始 63 日目（20[redacted] 年 9 月 16 日）に 25 mg/日，治験開始 67 日目（20[redacted] 年 9 月 20 日）に 10 mg/日に漸減された． 治験開始 77 日目（20[redacted] 年 9 月 30 日，5 回目投与日），治験薬投与が再開された．同日（治験開始 77 日目），関節痛が Grade 2 に悪化し，治験担当

	医師は，治験薬と関連ありと判断した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 82 日目（20[redacted]年 10 月 5 日），関節痛は介入なしで回復した． 治験開始 92 日目（20[redacted]年 10 月 15 日，6 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象で Grade 2 の筋肉痛及び Grade 2 の関節痛が発現し，治験担当医師はいずれも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 105 日目（20[redacted]年 10 月 28 日），胸部 X 線で異常所見は認められなかった．同日（治験開始 105 日目），関節痛及び筋肉痛は介入なしで回復した． 治験開始 107 日目（20[redacted]年 10 月 30 日），重篤な有害事象で Grade 3 の筋骨格硬直のため入院し，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 107 日目），肺炎治療のための経口 prednisone の最終投与を受けた．治験開始 108 日目（20[redacted]年 10 月 31 日），筋骨格硬直に対して，prednisone 150 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．更に，治験開始 108 日目（20[redacted]年 10 月 31 日），フルコナゾール及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムが投与された．筋骨格硬直により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 109 日目（20[redacted]年 11 月 1 日），臨床検査でクレアチニン増加，カリウム増加及び乳酸脱水素酵素増加（208 U/L，基準範囲：105～205 U/L）が認められた．同日（治験開始 109 日目），経口 prednisone の投与量が 100 mg/日に減量された．治験開始 112 日目（20[redacted]年 11 月 4 日），筋骨格硬直は回復し，退院した．経口 prednisone の投与量は治験開始 112 日目に 25 mg/日，その後，治験開始 115 日目（20[redacted]年 11 月 7 日）に 10 mg/日に漸減された． 治験開始 119 日目（20[redacted]年 11 月 11 日，6 回目投与の 28 日後），重篤な有害事象で Grade 3 の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．ブドウ糖，インスリン，塩化ナトリウム及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムが投与された．同日（治験開始 119 日目），心電図並びに脳及び腹部の CT スキャンでは臨床的に重要な所見は認められなかった．更に，治験開始 119 日目，筋骨格硬直治療のための経口 prednisone（10 mg/日）の最終投与を受けた．治験開始 120 日目（20[redacted]年 11 月 12 日），再度の心電図及び 24 時間採尿検査では臨床的に重要な所見は認められなかった．同日（治験開始 120 日目），腎不全に対して， prednisone 60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．腎不全により，治験薬投与が延期された．治験開始 121 日目（20[redacted]年 11 月 13 日），腎不全が回復し，治験開始 122 日目（20[redacted]年 11 月 14 日）に退院した． 治験開始 126 日目（20[redacted]年 11 月 18 日），血中カリウム増加が回復し，経口 prednisone の投与量が 30 mg/日に減量された．同日（治験開始 126 日目），希望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 91 日目（20[redacted]年 10 月 14 日）であった．治験開始 133 日目（20[redacted]年 11 月 25 日），経口 prednisone の投与量が 10 mg/日に減量された．経口 prednisone の最終投与日は治験開始 137 日目（20[redacted]年 11 月 29 日）であった．治験開始 140 日目（20[redacted]年 12 月 2 日），腎不全に対して，prednisone 10 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が再度開始された． 治験開始 330 日目（20[redacted]年 6 月 10 日），疾患進行が臨床的に認められた．治験開始 351 日目（20[redacted]年 7 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．死亡時点まで，末梢性浮腫及び錯感覚は持続しており，prednisone による治療は継続されていた．
治験薬との関連性	肺炎：否定できる 筋骨格硬直：否定できない 腎不全：否定できる

CA209025-75-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	自己免疫性肝炎（Grade 3）
投与群	3 mg/kg

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

経緯	被験者は，7[redacted]歳女性，仙骨部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2月28日であった． 治験開始9日目（20[redacted]年3月8日，初回投与の8日後），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．治験開始11日目（20[redacted]年3月10日），疲労は介入なしで回復した．治験開始12日目（20[redacted]年3月11日），非重篤な有害事象であるGrade 2の悪寒及びGrade 2の多汗症が発現し，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．悪寒及び多汗症に対する治療は受けなかった．上記事象からは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13日），重篤な有害事象であるGrade 3の自己免疫性肝炎（医師記載名：薬剤誘発性自己免疫性肝炎）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．同日（治験開始14日目），非重篤な有害事象であるGrade 1のトランスアミナーゼ増加も認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．軽度の呼吸困難を呈して来院した．Karnofsky スコアは70%であった．治験開始14日目（20[redacted]年3月13日），胸部X線，安静時12誘導心電図及び血液培養では異常所見は認められなかった．臨床検査で，トランスアミナーゼ，白血球（WBC）数（10.6×10^9 c/L，基準範囲：3.4～8.2×10^9 c/L）及びC-反応性蛋白（CRP；242 mg/L，基準範囲：3 mg/L未満）の増加が判明した．セフトリアキソン，セファレキシン及びモキシフロキサシンが投与された．自己免疫性肝炎及びトランスアミナーゼ増加に対して，prednisone 60 mg/日の1日1回経口投与による治療も開始された．当初，治験薬投与はトランスアミナーゼ増加により延期された．治験開始15日目（20[redacted]年3月14日），臨床検査で肝トランスアミナーゼの軽度減少及びCRP 167 mg/Lが認められた．胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンでは異常所見は認められなかった．治験開始16日目（20[redacted]年3月15日），臨床検査で肝トランスアミナーゼ及びCRP（78 mg/L）の減少並びに白血球数増加（13.4×10^9 c/L）が認められ，状態が改善したため退院した．経口prednisoneの投与量は治験開始17日目（20[redacted]年3月16日）に40 mg/日に漸減された．治験開始19日目（20[redacted]年3月18日），悪寒は介入なしで回復した．同日（治験開始19日目），臨床検査で肝トランスアミナーゼ，白血球数（13.7×10^9 c/L）及びCRP（144 mg/L）の増加が判明した．経口prednisoneの投与量は治験開始20日目（20[redacted]年3月19日）に60 mg/日に減量，治験開始21日目（20[redacted]年3月20日）に40 mg/日，治験開始23日目（20[redacted]年3月22日）に20 mg/日に漸減された．治験開始23日目（20[redacted]年3月22日），多汗症がGrade 1に改善した．治験開始25日目（20[redacted]年3月24日），経口prednisoneの投与量が40 mg/日に増量された． 治験開始26日目（20[redacted]年3月25日，初回投与の25日後），トランスアミナーゼ増加及び多汗症がそれぞれGrade 3及びGrade 2に悪化した．同日（治験開始26日目），自己免疫性肝炎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1日目（20[redacted]年2月28日）であった．治験開始27日目（20[redacted]年3月26日），臨床検査で肝トランスアミナーゼの更なる増加が判明した．上腹部超音波検査では異常所見は認められなかった．治験開始28日目(20[redacted]年3月27日)，経口prednisoneの投与量が120 mg/日に増量された．同日（治験開始28日目），多汗症がGrade 1に改善した．治験開始31日目（20[redacted]年3月30日），白血球数は更に20.4×10^9 c/Lに増加した．治験開始33日目（20[redacted]年4月1日），経口prednisoneの投与量が60 mg/日に漸減された．治験開始51日目（20[redacted]年4月19日），肝生検で肝線維症が認められた．経口prednisoneの投与量は治験開始53日目(20[redacted]年4月21日）に40 mg/日，治験開始65日目（20[redacted]年5月3日）に20 mg/日に漸減された． 治験開始70日目（20[redacted]年5月8日，初回［最終］投与の79日後），トランスアミナーゼ増加がGrade 2に改善した．経口prednisoneの投与量は治験開始71日目（20[redacted]年5月9日）に10 mg/日，治験開始85日目（20[redacted]年5月23日）に5 mg/日に漸減された．治験開始112日目(20[redacted]年6月19日)，白血球数が6.2×10^9個/Lに正常化し，トランスアミナーゼ増加がGrade 1に改善し，自己免疫性肝炎が回復した．治験開始117日目（20[redacted]年6月24

	日），多汗症は回復した．治験開始 126 日目（20[redacted]年 7 月 3 日）まで経口 prednisone（5 mg/日）による治療が継続された．治験開始 170 日目（20[redacted]年 8 月 16 日），トランスアミナーゼ増加は回復したと判断された． 治験開始 209 日目（20[redacted]年 9 月 24 日），仙骨部に対して後続放射線療法を受けた． 治験開始 279 日目（20[redacted]年 12 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 376 日目（20[redacted]年 3 月 10 日），ソラフェニブによる後続全身治療を受けた．治験開始 383 日目（20[redacted]年 3 月 17 日），仙骨部に対して後続放射線療法を再度受けた．治験開始 405 日目（20[redacted]年 4 月 8 日），パゾパニブによる後続全身治療を受けた．治験開始 531 日目（20[redacted]年 8 月 12 日），大静脈部に対して後続放射線療法を受けた．治験開始 642 日目（20[redacted]年 12 月 1 日），縦隔部に対して後続放射線療法を受けた． 治験開始 649 日目（20[redacted]年 12 月 8 日），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	自己免疫性肝炎：否定できない

CA209025-75-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	大腸炎（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，肺及び後横隔膜脚腔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膠原性大腸炎があった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 7 日であった． 治験開始 2 日目（20[redacted]年 8 月 8 日，初回投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．ロペラミドが投与された．治験開始 20 日目（20[redacted]年 8 月 26 日），prednisone 40 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．下痢により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 20 日目（20[redacted]年 8 月 26 日），便検体では異常所見は認められなかった． 治験開始 22 日目（20[redacted]年 8 月 28 日），下痢が Grade 1 に改善した．経口 prednisone の投与量は治験開始 25 日目（20[redacted]年 8 月 31 日）に 20 mg/日，治験開始 28 日目（20[redacted]年 9 月 3 日）に 10 mg/日，治験開始 31 日目（20[redacted]年 9 月 6 日）に 5 mg/日に漸減された．下痢により，治験薬投与が延期された．治験開始 33 日目（20[redacted]年 9 月 8 日）まで経口 prednisone（5 mg/日）による治療が継続された．治験開始 43 日目（20[redacted]年 9 月 18 日），治験薬投与が再開された．治験開始 56 日目（20[redacted]年 10 月 1 日），下痢は回復した． 治験開始 57 日目（20[redacted]年 10 月 2 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の悪寒が認められ，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 57 日目），悪寒は介入なしで回復した． 治験開始 58 日目（20[redacted]年 10 月 3 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢を再度発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．引き続き，ロペラミドが投与された． 治験開始 135 日目（20[redacted]年 12 月 19 日，7 回目投与の 23 日後），重篤な有害事象として Grade 3 の大腸炎が報告され，治験担当医師は，医学的に重要であり治験薬と関連ありと判断した．20[redacted]年 12 月（日付不明）に実施された結腸内視鏡検査と生検で重度の膠原性大腸炎が判明した．引き続き，ロペラミドが投与された．prednisone 60 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．同日（治験開始 135 日目），大腸炎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 112 日目（20[redacted]年 11 月 26 日）であった．経口 prednisone の投与量は治験開始 142 日目（20[redacted]年 12 月 26 日）に 40 mg/日，治験開始 149 日目（20[redacted]年 1 月 2 日）に 20 mg/日に漸減

	された．治験開始 160 日目（20[redacted] 年 1 月 13 日），大腸炎は回復し，経口 prednisone（20 mg/日）の最終投与を受けた． 治験開始 175 日目（20[redacted] 年 1 月 28 日，7 回目［最終］投与の 63 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．引き続き，ロペラミドが投与された．prednisone 20 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 181 日目（20[redacted] 年 2 月 3 日），経口 prednisone の投与量が 40 mg/日に増量された．治験開始 183 日目（20[redacted] 年 2 月 5 日），下痢は回復した．経口 prednisone（40 mg/日）の最終投与日は治験開始 187 日目（20[redacted] 年 2 月 9 日）であった． 治験開始 253 日目（20[redacted] 年 4 月 16 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．引き続き，ロペラミドが投与された．治験開始 258 日目（20[redacted] 年 4 月 21 日），prednisone 20 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 266 日目（20[redacted] 年 4 月 29 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 274 日目（20[redacted] 年 5 月 7 日），経口 prednisone の投与量が 10 mg/日に漸減された．治験開始 296 日目（20[redacted] 年 5 月 29 日），経口 prednisone の投与量が 20 mg/日に増量され，治験開始 329 日目（20[redacted] 年 7 月 1 日）まで投与が継続された．治験開始 392 日目（20[redacted] 年 9 月 2 日），ソラフェニブによる後続全身治療を受けた．治験開始 455 日目（20[redacted] 年 11 月 4 日），下痢は回復した． データベース固定時で，治験開始 671 日目（20[redacted] 年 6 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	大腸炎：否定できない

CA209025-82-[redacted]

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted] 歳
重篤な有害事象名	インフルエンザ様疾患（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳女性，リンパ節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 4 日であった． 治験開始 26 日目（20[redacted] 年 3 月 29 日，2 回目投与の 11 日後），1 週間続く発熱，下痢，嘔吐，無力症及び食欲不振のため来院したが，来院時には下痢及び発熱は認められなかった．重篤な有害事象である Grade 3 のインフルエンザ様疾患のため入院し，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 の貧血，Grade 3 の無力症，Grade 2 の食欲減退，Grade 2 の下痢，Grade 2 の嘔吐及び Grade 1 の発熱（治験開始 26 日目の体温は未入手）も報告され，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．臨床検査では血小板増加，白血球数増加及びヘモグロビン減少が認められた． 治験開始 26 日目，これらの事象に対して詳細不明のステロイドによる治療が開始された（投与量，投与経路及び投与頻度は未入手）．鉄剤注射，生理食塩水，オピオイド及び水分の投与も受けた．インフルエンザ様疾患により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 29 日目（20[redacted] 年 4 月 1 日），ヘモグロビン値は更に 79 g/L に低下した．貧血により輸血を受けた．治験開始 30 日目（20[redacted] 年 4 月 2 日），インフルエンザ様疾患，貧血（治験開始 30 日目の臨床検査の結果は未入手），無力症，食欲減退，下痢，嘔吐及び発熱（治験開始 30 日目の体温は未入手）は回復し，退院した．詳細不明のステロイドの最終投与日は，治験開始 30 日目であった． 治験開始 52 日目（20[redacted] 年 4 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 64 日目（20[redacted] 年 5 月 6 日），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 15 日目（20[redacted] 年 3 月 18 日）であった．エベロリムスによる後続全身治療を受けた．

	治験開始 130 日目（20[redacted] 年 7 月 11 日），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	インフルエンザ様疾患：否定できない

CA209025-82-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	下痢（Grade 3），臍ヘルニア（Grade 1），心房細動（Grade 3），下痢（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，リンパ節，肝臓，腎臓及び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高血圧及び副腎不全があった．治験薬投与開始時，酢酸コルチゾン及び酢酸フルドロコルチゾンを投与していた． 初回投与は 20[redacted] 年 5 月 29 日であった． 治験開始 139 日目（20[redacted] 年 10 月 14 日，10 回目投与の 12 日後），非重篤な有害事象として 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．ロペラミドが投与された． 治験開始 146 日目（20[redacted] 年 10 月 21 日，11 回目投与の 5 日後），下痢が Grade 2 に悪化した．prednisone 50 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．下痢により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 169 日目（20[redacted] 年 11 月 13 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 170 日目（20[redacted] 年 11 月 14 日，12 回目投与の 1 日後），下痢が Grade 1 に改善した．治験薬投与に変更はなかった．経口 prednisone の投与量が 25 mg/日に漸減された．治験開始 191 日目（20[redacted] 年 12 月 5 日），下痢は回復した．経口 prednisone（25 mg/日）の最終投与日は治験開始 208 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日）であった． 治験開始 381 日目（20[redacted] 年 6 月 13 日，25 回目投与の 16 日後），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．症状は腹痛及び血便であった．プレドニゾロン 150 mg/日の 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．メトロニダゾールによる治療も受けた．下痢により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 382 日目（20[redacted] 年 6 月 14 日），便培養では正常な結果が認められた．治験開始 386 日目（20[redacted] 年 6 月 18 日），下痢は回復し，退院した．治験開始 388 日目（20[redacted] 年 6 月 20 日）まで経口プレドニゾロン（150 mg/日）の投与を受けた．治験開始 401 日目（20[redacted] 年 7 月 3 日），治験薬投与が再開された．治験開始 414 日目（20[redacted] 年 7 月 16 日），心電図（ECG）で心房細動が認められた． 治験開始 422 日目（20[redacted] 年 7 月 24 日，27 回目投与の 8 日後），重篤な有害事象である Grade 1 の臍ヘルニア（医師記載名：臍周囲ヘルニア）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．臍周囲ヘルニアを治療する手術を受けた．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 423 日目（20[redacted] 年 7 月 25 日），臍ヘルニアは回復し，退院した． 治験開始 434 日目（20[redacted] 年 8 月 5 日，28 回目投与の 6 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の心房細動（治験開始 434 日目の心電図の結果は未入手）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．心房細動により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 435 日目（20[redacted] 年 8 月 6 日），心房細動は後遺症ありで回復し，退院した．治験開始 456 日目（20[redacted] 年 8 月 27 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 638 日目（20[redacted] 年 2 月 25 日，39 回目投与の 14 日後），非重篤な有害事象として Grade 2 の大腸炎が報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．症状は下痢，腹痛及び無力症であった．大腸炎により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 645 日目（20[redacted] 年 3 月 4 日），結腸内視鏡検査で大腸炎が認められた．

	治験開始659日目（20[redacted]年3月18日），重篤な有害事象であるGrade 2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． prednisone 25 mg/日の1日1回経口投与による治療が開始された．更に，静脈内輸液を受けた．治験開始660日目（20[redacted]年3月19日），骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）スキャン，胸部CTスキャン及び腹部CTスキャンで特筆すべき所見は認められなかった．治験開始664日目（20[redacted]年3月23日），下痢は後遺症ありで回復し，退院した．同日（治験開始664日目）に経口prednisone（25 mg/日）の最終投与を受けた．治験開始665日目（20[redacted]年3月24日），下痢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624日目（20[redacted]年2月11日）であった．治験開始680日目（20[redacted]年4月8日），大腸炎は回復した． データベース固定時で，治験開始738日目（20[redacted]年6月5日）での被験者の生存が確認され，酢酸コルチゾン及び酢酸フルドロコルチゾン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 臍ヘルニア：否定できる 心房細動：否定できる 下痢：否定できない

CA209025-89-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 2），関節痛（Grade 3），肺感染（Grade 3），熱性感染症 （Grade 3），疼痛（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳男性，皮膚／軟部組織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，貧血，発疹及び骨痛があり，元喫煙者であった．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 3の関節痛（医師記載名：右股関節の疼痛の悪化）及びGrade 3の疲労が発現し，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．モルヒネ及びオキシコドンが投与された． 治験開始29日目（20[redacted]年1月16日），臨床検査で貧血が認められた．治験開始31日目（20[redacted]年1月18日，3回目投与の2日後），重篤な有害事象であるGrade 2の貧血（治験開始31日目の臨床検査の結果は未入手）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．輸血の投与を受けた．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始31日目），貧血は回復し，退院した． 治験開始39日目（20[redacted]年1月26日，3回目投与の10日後），重篤な有害事象であるGrade 3の関節痛（医師記載名：左股関節の疼痛）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．左股関節の疼痛の増強ため救急治療室に来院し，その後入院した．ダルテパリン，鉄剤，メサドン及びノルトリプチリンが投与された．関節痛（左股関節及び右股関節）により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始40日目（20[redacted]年1月27日），X線で左股関節部骨折が認められた．治験開始42日目（20[redacted]年1月29日），コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで新規の筋肉痛が認められた． 治験開始44日目（20[redacted]年1月31日），非重篤な有害事象であるGrade 3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．X線で新規の筋肉痛が認められた．治験開始45日目（20[redacted]年2月1日），疲労がGrade 1に改善した．治験開始52日目（20[redacted]年2月8日），硬膜外カテーテルが留置された．同日（治験開始52日目），肺炎は回復した．治験開始63日目（20[redacted]年2月19日），胸部X線の結果，正常であった．治験開始66日目（20[redacted]年2月22日），関節痛（左股関節）は回復し，退院した．

	治験開始 67 日目（20[redacted]年 2 月 23 日，3 回目投与の 38 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の肺感染のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．体温 39.3℃で来院した．臨床検査で白血球増加症及び C-反応性蛋白（CRP）値上昇（99 mg/L，基準範囲：0.01 以上 8.0 mg/L 未満）が判明した．血液培養で詳細不明の感染が認められた．治験開始 69 日目（20[redacted]年 2 月 25 日），胸部 X 線で左肺に新規の浸潤が認められた．セフトリアキソンが投与された．治験開始 70 日目（20[redacted]年 2 月 26 日），臨床検査で白血球（WBC）数減少及び CRP 値上昇（137.2 mg/L）が認められた．治験開始 73 日目（20[redacted]年 3 月 1 日），臨床検査で白血球数のわずかな減少及び CRP 値の更なる上昇（173.1 mg/L）が認められた．治験開始 77 日目（20[redacted]年 3 月 5 日），肺感染は回復し，退院した． 治験開始 104 日目（20[redacted]年 4 月 1 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の疼痛が発現し，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 104 日目），関節痛（右股関節）は回復した．治験開始 184 日目（20[redacted]年 6 月 20 日），治験薬投与が再開された．マルチビタミン剤，炭酸カルシウム及びグルコサミンが投与された． 治験開始 200 日目（20[redacted]年 7 月 6 日），非重篤な有害事象である Grade 2 のそう痒症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．セチリジンが投与された． 治験開始 217 日目（20[redacted]年 7 月 23 日，6 回目投与の 5 日後），重篤な有害事象である Grade 3 の熱性感染症のため入院し，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）及び脱水の訴えで来院した．臨床検査で白血球増加症が認められた．尿培養では陽性であり，血液培養では陰性であった．メトクロプラミド及び静脈内輸液が投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 218 日目（20[redacted]年 7 月 24 日），熱性感染症は回復し，退院した． 治験開始 254 日目（20[redacted]年 8 月 29 日），そう痒症が Grade 1 に軽快した． 治験開始 297 日目（20[redacted]年 10 月 11 日），そう痒症が Grade 2 に悪化した． 治験開始 339 日目（20[redacted]年 11 月 22 日），疲労が Grade 2 に悪化した．治験開始 353 日目（20[redacted]年 12 月 6 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の発疹が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 386 日目（20[redacted]年 1 月 8 日，18 回目投与の 6 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の疼痛のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．硬膜外カテーテルの定期交換のため入院した．治験開始 52 日目から疼痛治療を目的として硬膜外カテーテルを留置されていた．この施術は合併症を伴うことなく実施された．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 387 日目（20[redacted]年 1 月 9 日），退院し，疼痛は非重篤な有害事象として持続していた． 治験開始 389 日目（20[redacted]年 1 月 11 日，18 回目投与の 9 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の疼痛のため入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．疼痛の増強の結果，硬膜外カテーテルが正しく機能していることを確認するために再入院した．治験薬投与に変更はなかった．治験開始 390 日目（20[redacted]年 1 月 12 日），退院し，疼痛は非重篤な有害事象として持続していた．治験開始 472 日目（20[redacted]年 4 月 4 日），超音波検査で両側性の胸鎖関節炎が認められた． 治験開始 476 日目（20[redacted]年 4 月 8 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の斑状丘疹状皮疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．治験開始 499 日目（20[redacted]年 5 月 1 日），斑状丘疹状皮疹は回復した． 治験開始 512 日目（20[redacted]年 5 月 14 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の過敏症（医師記載名：アレルギー反応）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 519 日目（20[redacted]年 5 月 21 日），過敏症は介入なしで回復した． 治験開始 532 日目（20[redacted]年 6 月 3 日，28 回目投与の 12 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の斑状丘疹状皮疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 534 日目（20[redacted]年 6 月 5 日），そう

	痒症が Grade 1 に軽快した． 治験開始 576 日目（20[redacted]年 7 月 17 日），疼痛が Grade 3 に悪化し，同日，経皮ヒドロコルチゾン（30 mg/日）の最終投与を受けた．治験開始 578 日目（20[redacted]年 7 月 19 日），疼痛が Grade 2 に軽快した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 597 日目（20[redacted]年 8 月 7 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の過敏症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 601 日目（20[redacted]年 8 月 11 日），過敏症は介入なしで回復した．治験開始 622 日目（20[redacted]年 9 月 1 日），そう痒症は回復した． 治験開始 678 日目（20[redacted]年 10 月 27 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の過敏症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 679 日目（20[redacted]年 10 月 28 日），ヒドロコルチゾン 1 単位／日の 1 日 1 回局所投与による治療が開始された．過敏症により，次回の治験薬投与は延期された．治験開始 727 日目（20[redacted]年 12 月 15 日），斑状丘疹状皮疹及び過敏症は回復した．治験開始 729 日目（20[redacted]年 12 月 17 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 731 日目（20[redacted]年 12 月 19 日，40 回目投与の 2 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した． 治験開始 742 日目（20[redacted]年 12 月 30 日），プレドニゾロン 50 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 745 日目（20[redacted]年 1 月 2 日），疼痛及び疲労が Grade 1 に軽快した．治験担当医師は，疲労は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 748 日目（20[redacted]年 1 月 5 日），斑状丘疹状皮疹は回復した．経口プレドニゾロンの投与量は治験開始 758 日目（20[redacted]年 1 月 15 日）に 37.5 mg/日，治験開始 765 日目（20[redacted]年 1 月 22 日）に 25 mg/日，治験開始 772 日目（20[redacted]年 1 月 29 日）に 20 mg/日，治験開始 779 日目（20[redacted]年 2 月 5 日）に 15 mg/日，治験開始 786 日目（20[redacted]年 2 月 12 日）に 10 mg/日，治験開始 793 日目（20[redacted]年 2 月 19 日）に 5 mg/日に漸減された．経口プレドニゾロン（5 mg）の最終投与日は治験開始 799 日目（20[redacted]年 2 月 25 日）であった． 治験開始 802 日目（20[redacted]年 2 月 28 日），非重篤な有害事象である Grade 1 のそう痒症が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 814 日目（20[redacted]年 3 月 12 日，41 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が認められ，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 828 日目（20[redacted]年 3 月 26 日），斑状丘疹状皮疹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 813 日目（20[redacted]年 3 月 11 日）であった．治験開始 862 日目（20[redacted]年 4 月 29 日），斑状丘疹状皮疹は回復した． データベース固定時で，治験開始 898 日目（20[redacted]年 6 月 4 日）での被験者の生存が確認され，そう痒症，疲労及び疼痛の回復は報告されず，局所ヒドロコルチゾンによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	貧血：否定できる 関節痛：否定できる 肺感染：否定できる 熱性感染症：否定できない 疼痛：否定できる

CA209025-89-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	発熱（Grade 2），腹痛（Grade 2），便秘（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳男性，肺，リンパ節，骨及び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3月14日であった． 治験開始9日目（20[redacted]年3月22日），非重篤な有害事象であるGrade 2の下痢が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった．下痢は治験開始13日目（20[redacted]年3月26日）に回復した． 治験開始16日目（20[redacted]年3月29日，2回目投与の2日後），重篤な有害事象であるGrade 2の発熱のため入院した．非重篤な有害事象であるGrade 1の悪心も発現した．治験担当医師は，発熱及び悪心は治験薬と関連ありと判断した．発熱（体温は未入手）を呈して来院した．メトクロプラミド，ベンジルペニシリン，オンダンセトロン，phenoxymethyl penicillin及びピペラシリン／タゾバクタムが投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始17日目（20[redacted]年3月30日），悪心及び発熱は回復し，退院した． 治験開始208日目（20[redacted]年10月7日，15回目投与の11日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の腹痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した． 治験開始338日目（20[redacted]年2月14日），腹痛がGrade 2に悪化した．治験開始352日目（20[redacted]年2月28日），腹痛がGrade 1に軽快した．治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始369日目（20[redacted]年3月17日，27回目投与の5日後），重篤な有害事象であるGrade 2の腹痛及びGrade 2の便秘のため入院し，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．腹部の臨床的診察で特筆すべき所見は認められなかった．docusate及びモルヒネが投与された．治験薬投与に変更はなかった．治験開始371日目（20[redacted]年3月19日），便秘は回復し，退院した．治験開始372日目（20[redacted]年3月20日），腹痛がGrade 1に軽快し，非重篤な有害事象として持続していた． 治験開始502日目（20[redacted]年7月28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523日目（20[redacted]年8月18日，37回目投与の18日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の腹痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始524日目（20[redacted]年8月19日），生検で遠隔転移を伴う腎細胞がんが認められた． 治験開始530日目（20[redacted]年8月25日），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505日目（20[redacted]年7月31日）であった．治験開始530日目（20[redacted]年8月25日）及び治験開始533日目（20[redacted]年8月28日）にスニチニブによる次の全身治療を受けた． データベース固定時で，治験開始813日目（20[redacted]年6月4日）での被験者の生存が確認された．腹痛は回復が報告されなかった．
治験薬との関連性	発熱：否定できない 腹痛：否定できる 便秘：否定できる

CA209025-95-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	呼吸困難（Grade 2），肺炎（Grade 3），腎結石症（Grade 3），高カルシウム血症（Grade 3），肺臓炎（Grade 2），腎機能障害（Grade 2），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，肺，リンパ節及び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9月4日であった． 治験開始22日目（20[redacted]年9月25日，2回目投与の7日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の咳嗽及びGrade 2の疲労が発現し，治験担当医師はいずれも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32日目（20[redacted]年10月5日），非重篤な有害事象であるGrade 1の肺炎（医師記載名：市中感染性肺炎）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．肺炎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36日目（20[redacted]年10月9日，3回目投与の6日後），重篤な有害事象であるGrade 3の肺炎及びGrade 2の呼吸困難（医師記載名：呼吸困難増悪）の発現により入院し，治験担当医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した．被験者は息切れの悪化により受診した．肺炎はGrade 3に増悪していた．CT肺血管造影では，広範な胸膜転移及び右上葉のすりガラス陰影が示され，感染症の可能性が考えられたが，肺塞栓症は認められなかった．胸部X線検査では，肺に進行性の転移性疾患が認められた．治験開始37日目（20[redacted]年10月10日），被験者はデキサメタゾン4 mg/日 1日1回経口投与による治療が開始された．治験開始40日目（20[redacted]年10月13日），便培養の結果は正常であった．被験者はアモキシシリン／クラブラン酸配合剤及びクラリスロマイシン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42日目（20[redacted]年10月15日），呼吸困難及び肺炎は回復し，被験者は退院した．治験開始45日目（20[redacted]年10月18日），経口デキサメタゾンの投与量は2 mg/日 1日1回に漸減された． 治験開始51日目（20[redacted]年10月24日），非重篤な有害事象であるGrade 2の腎結石症が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始54日目（20[redacted]年10月27日，4回目投与の10日後），重篤な有害事象であるGrade 3に悪化した腎結石症により入院した．被験者は右側腹部痛を伴っていた．治験開始55日目（20[redacted]年10月28日）の膀胱鏡検査では尿管結石が認められ，腎動脈ステントが留置された．被験者はフロセミド，metaraminol，ピペラシリン／タゾバクタム配合剤，ヘパリン及び生理食塩液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56日目（20[redacted]年10月29日），腎結石症は回復し，被験者は退院した． 治験開始58日目（20[redacted]年10月31日，4回目投与の14日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の高カルシウム血症，Grade 2の腎機能障害及びGrade 2の肺臓炎を発現し，入院した．非重篤な有害事象である下痢も報告され，治験担当医師は，高カルシウム血症，腎機能障害及び下痢を治験薬と関連なしと判断し，肺臓炎を治験薬と関連ありと判断した．臨床検査でクレアチニン増加が認められた（クレアチニン1.99 mg/dL，基準範囲：0.68～1.24 mg/dL）．尿顕微鏡検査の結果は正常であった．デキサメタゾンの投与量は16 mg/日の1日2回経口投与に増量された．治験薬の投与は肺臓炎のため延期された．治験開始59日目（20[redacted]年11月1日）の尿顕微鏡検査結果は正常で，便培養では増殖がみられず，腎臓超音波検査で右水腎症及び残存する尿管ステントが認められた．胸部X線検査では，肺野の右側中央部及び上部の肺胞及び間質に陰影が認められた．治験開始62日目（20[redacted]年11月4日）の便培養では，増殖は認められなかった．治験開始63日目（20[redacted]年11月5日）の肺活量測定検査では，努力性呼気1秒量（FEV1）が1.4及び努力性肺活量が1.7（いずれも単位及び基準範囲不明）であった．経口デキサメタゾン投与量は12 mg/日（1日2回）に漸減された．治験開始66日目（20[redacted]年11月8日）の気管支鏡検査では軽度から中等度の間質性線維症が認められた．右上葉の気管支肺胞洗浄検査では，泡状組織球及び再生異型を伴う2型肺細胞が認められ，右上肺葉の生検では軽度から中等度の間質性線維症が認められた．胸部X線検査では，気管支鏡検査後の気胸は認められなかった．被験者はフェンタニル，乳酸ナトリウム，ミダゾラム及びlignocaineによる治療を受けた．治験開始67日目（20[redacted]年11月9日），高カルシウム血症及び腎機能障害（治験開始67日目の臨床検査結果は未入手）は回復し，被験者は退院した．治験開始68日目（20[redacted]年11月10日），肺臓炎はGrade 1に改善した．治験開始71日目（20[redacted]年11月13日），経口デキサメタゾン投与量は8 mg/日（1日1回）に漸減され，治験開始76日目（20[redacted]年11月18日）まで継続した．治験開始79日目（20[redacted]年11月21日）の胸部X線検査では右側中央及び上部領域のすりガラス陰影の減弱が認められた．デキサメタゾン4 mg/日 1日1回経口投与が再開され，同日（治験開始79日目）に肺臓炎は回復した．治

	験開始 85 日目（20[redacted] 年 11 月 27 日），経口デキサメタゾンは 2 mg/日（1 日 1 回）に漸減された．治験開始 86 日目（20[redacted] 年 11 月 28 日）に治験薬投与が再開された． 治験開始 111 日目（20[redacted] 年 12 月 23 日）の CT 検査により疾患進行が認められた．治験開始 112 日目（20[redacted] 年 12 月 24 日），治験薬投与は疾患進行により中止され，最終投与日は治験開始 112 日目（20[redacted] 年 12 月 24 日）であった． 治験開始 145 日目（20[redacted] 年 1 月 26 日，7 回目［最終］投与の 33 日後），被験者は重篤な有害事象である悪性新生物進行のために入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 146 日目（20[redacted] 年 1 月 27 日，被験者は疾患進行により死亡した．剖検の実施は不明である．咳嗽及び疲労は死亡時まで持続しており，デキサメタゾンによる治療も継続されていた．
治験薬との関連性	呼吸困難：否定できる 肺炎：否定できる 腎結石症：否定できる 高カルシウム血症：否定できる 肺臓炎：否定できない 腎機能障害：否定できる 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-96-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted] 歳
重篤な有害事象名	虫垂炎（Grade 3），肺転移（Grade 3），急性腎不全（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted] 歳男性，肺及び副腎に転移した淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として拡張した虫垂があり，元喫煙者であった． 初回投与は 20[redacted] 年 7 月 12 日であった． 治験開始 180 日目（20[redacted] 年 1 月 7 日，14 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の湿性咳嗽が発現した．治験担当医師は治験薬と関連なしと判断し，治療は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 222 日目（20[redacted] 年 2 月 18 日）の CT 検査では，疾患進行が認められた．治験開始 257 日目（20[redacted] 年 3 月 25 日）の結腸内視鏡検査では，虫垂粘液嚢胞が認められた． 治験開始 308 日目（20[redacted] 年 5 月 15 日，22 回目投与の 13 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の虫垂炎を発現して入院した．非重篤な有害事象である Grade 1 の喀血も報告され，治験担当医師はいずれも治験薬と関連なしと判断した．CT 検査により拡張した虫垂が偶発的に発見されたため，被験者は待機的虫垂切除術のため入院した．腹腔鏡下虫垂切除術が施行され，びまん性に肥厚した虫垂及び虫垂の肉芽腫性炎症が認められた．被験者は，オキシコドン及びアセトアミノフェンによる治療を受けた．次回の治験薬の投与は，虫垂炎のため延期された．同日（治験開始 308 日目）に喀血は回復した．治験開始 309 日目（20[redacted] 年 5 月 16 日）に虫垂炎は回復し，被験者は退院した．治験開始 322 日目（20[redacted] 年 5 月 29 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 334 日目（20[redacted] 年 6 月 10 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の喀血が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 350 日目（20[redacted] 年 6 月 26 日），治験薬投与は疾患進行のために中止され，最終投与日は治験開始 336 日目（20[redacted] 年 6 月 12 日）であった．治験開始 356 日目（20[redacted] 年 7 月 2 日）の気管支鏡検査により気管支内病変が認められた．治験開始 363 日目（20[redacted] 年 7 月 9 日）に湿性咳嗽及び喀血は回復した． 治験開始 368 日目（20[redacted] 年 7 月 14 日，24 回目投与の 32 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の肺転移のために入院し，治験担当医師は

	治験薬と関連なしと判断した．左肺下葉切除術が施行され，病理組織学的に気管支血管切除端から突き出ている遠隔転移を伴う腎細胞がんであることが明らかとなった．被験者は，セファゾリン，エノキサパリン，ミダゾラム，アセトアミノフェン，プロポフォール，プレガバリン，オキシコドン／ナロキソン配合剤及びトラマドールによる治療を受けた．治験開始372日目（20[redacted]年7月18日）に肺転移は回復し，被験者は退院した． 治験開始375日目（20[redacted]年7月21日，24回目投与の39日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の急性腎不全が発現したため入院し，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，軽度の尿素増加を伴うクレアチニン増加，高血圧，浮腫，血尿及び蛋白尿が認められた．胸部X線検査では，中等度の滲出液及び病変部周囲の硬化／無気肺が認められた．被験者はメチルプレドニゾロン500 mgの1回静脈内投与による治療を受けた．治験開始376日目（20[redacted]年7月22日）の胸部CT検査により少量で中等度サイズの左側胸水が認められ，腎臓超音波検査では軽度の非特異的で輪郭不整ではあるが正常な形態が認められた．メチルプレドニゾロン投与量は200 mg/日1日1回静脈内投与に漸減された．治験開始377日目（20[redacted]年7月23日），腎臓超音波ガイド下に生検が実施された（結果は未入手）．更に，被験者はフロセミド，炭酸水素ナトリウム，temazapam，スルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤，イルベサルタン及びポリスチレンスルホン酸による治療を受けた．治験開始380日目（20[redacted]年7月26日），メチルプレドニゾロン静脈内投与による治療はプレドニゾロン60 mg/日1日1回経口投与に切り替えられた．治験開始382日目（20[redacted]年7月28日）に被験者は退院した． 治験開始383日目（20[redacted]年7月29日），プレドニゾロン投与量は100 mg/日1日1回に増量された．治験開始392日目（20[redacted]年8月7日）の胸部X線検査では，少量の残存左側胸水が認められた．経口プレドニゾロン投与量は，治験開始403日目（20[redacted]年8月18日）に87.5 mg/日，治験開始406日目（20[redacted]年8月21日）に75 mg/日，及び治験開始434日目（20[redacted]年9月18日）に20 mg/日と漸減された．治験開始472日目（20[redacted]年10月26日）に急性腎不全は回復した（治験開始472日目の臨床検査結果は未入手）．経口プレドニゾロン投与量は，治験開始473日目（20[redacted]年10月27日）に7.5 mg/日，治験開始474日目（20[redacted]年10月28日）に5 mg/日に漸減された．治験開始531日目（20[redacted]年12月24日），被験者はエベロリムスによる第二選択全身療法が開始された．治験開始648日目（20[redacted]年4月20日），経口プレドニゾロン投与量は，更に2.5 mg/日まで漸減された． データベース固定時で，治験開始698日目（20[redacted]年6月9日）での被験者の生存が確認されており，プレドニゾロンによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	虫垂炎：否定できる 肺転移：否定できる 急性腎不全：否定できない

CA209025-113-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	肝臓痛（Grade 3），高カルシウム血症（Grade 3），貧血（Grade 2），発熱（Grade 1），悪性新生物進行（Grade 4），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，肝臓，肺，リンパ節，腰筋，左棘下筋及び腎臓に転移のある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炎，高ビリルビン血症，黄疸，腫瘍疼痛及び疲労があった． 初回投与は20[redacted]年1月7日であった． 治験開始3日目（20[redacted]年1月9日，初回投与の2日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の肝臓痛（医師記載名：右側肝臓被膜の疼痛）の発現により入院した．非重篤な有害事象であるGrade 3の胆汁うっ滞も報

	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．被験者は腹痛で来院し，そのまま入院した．超音波検査では胆汁うっ滞が認められ，内視鏡的逆行性胆道膵管撮影では狭窄が認められた．臨床検査でアルカリホスファターゼ増加及び総ビリルビン増加が示された．被験者は胆管ステント留置及びポートカテーテル挿入が行われた．デキサメタゾン 4 mg/日 1 日 1 回経口投与による治療が開始され，モルヒネによる治療も行われた．治験開始 6 日目（20[redacted]年 1 月 12 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の右上腹部痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は hydromorphone 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 8 日目（20[redacted]年 1 月 14 日），右上腹部痛は回復したと判断された． 治験開始 12 日目（20[redacted]年 1 月 18 日），Grade 3 の胆汁うっ滞は Grade 2 に改善した．被験者はメトロニダゾール，タゾバクタム及び赤血球輸血による治療を受けた．治験開始 13 日目（20[redacted]年 1 月 19 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の上腹部痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は治療を受けた（詳細不明）．治験開始 25 日目（20[redacted]年 1 月 31 日），胆汁うっ滞，肝臓痛及び右上腹部痛は回復し，被験者は退院した．被験者は治験開始 36 日目（20[redacted]年 2 月 11 日）までデキサメタゾン（4 mg/日）経口投与による治療を受けた． 治験開始 43 日目（20[redacted]年 2 月 18 日，4 回目投与日），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の高カルシウム血症の発現により入院した．非重篤な有害事象である Grade 3 の激越も報告され，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．臨床検査でカルシウム値が 3.38 mmol/L（ベースライン：2.69 mmol/L，基準範囲：2.08～2.65 mmol/L）に増加し，そのまま入院となった．腹部及び胸部 CT 検査が行われた（結果は未入手）．内視鏡的逆行性胆道膵管撮影により胆嚢炎（疑い）が認められた（日付不明）．被験者はビスホスホネート製剤，塩化ナトリウム及びハロペリドールによる治療を受けた．治験開始 46 日目（20[redacted]年 2 月 21 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の幻覚が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 54 日目（20[redacted]年 3 月 1 日），被験者はデキサメタゾン 4 mg/日 1 日 1 回経口投与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 57 日目（20[redacted]年 3 月 4 日），激越及び幻覚は回復した．治験開始 61 日目（20[redacted]年 3 月 8 日），高カルシウム血症は回復（治験開始 61 日目の臨床検査結果は未入手）し，被験者は退院した． 治験開始 64 日目（20[redacted]年 3 月 11 日，5 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 3 疲労が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 71 日目（20[redacted]年 3 月 18 日），非重篤な有害事象である Grade 3 の貧血が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は赤血球輸血を受けた．治験開始 72 日目（20[redacted]年 3 月 19 日），Grade 3 の貧血は Grade 2 に改善した． 治験開始 77 日目（20[redacted]年 3 月 24 日，6 回目投与の 6 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の貧血及び Grade 1 の発熱（治験開始 77 日目の体温の詳細は未入手）の発現により入院した．治験担当医師は治験薬との関連について，貧血を関連なし，発熱を関連ありと判定した．被験者は，セフトリアキソン，メトロニダゾール及びアセトアミノフェンによる治療を受けた．被験者は，治験開始 78 日目（20[redacted]年 3 月 25 日）までデキサメタゾン経口投与による治療を受けた．治験開始 79 日目（20[redacted]年 3 月 26 日），被験者は赤血球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 80 日目（20[redacted]年 3 月 27 日）に発熱は回復した． 治験開始 80 日目（20[redacted]年 3 月 27 日，6 回目投与の 9 日後），重篤な有害事象である Grade 4 の悪性新生物進行が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．胃内視鏡検査では転移が認められた．被験者は悪性新生物進行に対する治療を受けなかった．同日（治験開始 80 日目），悪性新生物／疾患進行により治験薬投与は中止され，最終投与日は治験開始 71 日目（20[redacted]年 3 月 18 日）であった．治験開始 92 日目（20[redacted]年 4 月 8 日）に貧血は回復した．

	治験開始 106 日目（20[redacted] 年 4 月 22 日，6 回目投与の 35 日目），被験者は疾患進行により死亡した．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して報告され，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．死亡時において，hydromorphone，ビスホスホネート製剤，塩化ナトリウム，ハロペリドール，セフトリアキソン及びアセトアミノフェンによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	肝臓痛：否定できる 高カルシウム血症：否定できる 貧血：否定できる 発熱：否定できない 悪性新生物進行：否定できる 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-113-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	呼吸困難（Grade 3），肺臓炎（Grade 3），嘔吐（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，リンパ節，肝臓及び肺に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として慢性閉塞性肺疾患，咳嗽，呼吸困難及び嚥下困難があった． 初回投与は 20[redacted]年 9 月 18 日であった． 20[redacted] 年 1 月（日付不明），被験者は非重篤な有害事象である Grade 2 の肺臓炎を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 121 日目（20[redacted] 年 1 月 16 日）の胸部 X 線検査では肺臓炎が認められた．被験者はモキシフロキサシンによる治療を受け，更にメチルプレドニゾロン（投与量不明）経口投与を，治験開始 121 日目（20[redacted] 年 1 月 16 日）から治験開始 122 日目（20[redacted] 年 1 月 17 日）まで受けた． 治験開始 122 日目（20[redacted] 年 1 月 17 日，9 回目投与の 8 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の呼吸困難及び Grade 3 の肺臓炎の発現により入院した．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．同日，被験者は非重篤な有害事象である Grade 3 の C-反応性蛋白増加及び Grade 2 の背部痛も発現し，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．臨床検査で C-反応性蛋白値が 282 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）に増加した．次回の治験薬の投与は，肺臓炎のため延期された．被験者は酸素及びモルヒネによる治療を受けた．治験開始 126 日目（20[redacted] 年 1 月 21 日），Grade 3 の C-反応性蛋白増加は Grade 1 に改善した（治験開始 126 日目の検査結果は未入手）．治験開始 132 日目（20[redacted] 年 1 月 27 日）に背部痛，呼吸困難及び肺臓炎は回復し，被験者は退院した． 治験開始 146 日目（20[redacted] 年 2 月 10 日，9 回目投与の 32 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の嘔吐の発現により入院し，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 146 日目）のその後，C-反応性蛋白増加は回復した（治験開始 146 日目の検査値は未入手）．被験者はジメンヒドリナートによる治療を受けた．治験開始 150 日目（20[redacted] 年 2 月 14 日），治験薬投与は疾患進行により中止され，最終投与日は治験開始 114 日目（20[redacted] 年 1 月 9 日）であった．治験開始 153 日目（20[redacted] 年 2 月 17 日），嘔吐は回復し，被験者は退院した． 治験開始 200 日目（20[redacted] 年 4 月 5 日，9 回目［最終］投与の 86 日後），被験者は疾患進行により死亡した．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して報告され，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．死亡時，疲労は持続しており，酸素，モルヒネ及びフルコナゾールによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	呼吸困難：否定できない

	肺臓炎：否定できない 嘔吐：否定できない 悪性新生物進行：否定できる

CA209025-139-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	高カルシウム血症（Grade 1）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，肺，リンパ節及び左副腎に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴としてクレアチニン増加，蛋白尿及び慢性腎臓病があった．初回投与は20[redacted]年3月4日であった． 治験開始13日目（20[redacted]年3月16日，初回投与の12日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の背部痛を発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は治療を受けた（詳細不明）．治験開始18日目（20[redacted]年3月21日），背部痛はGrade 1に改善した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始45日目（20[redacted]年4月17日，3回目投与の14日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 1の高カルシウム血症の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．臨床検査で血清カルシウム値が11.4 mg/dL（ベースライン：10 mg/dL，基準範囲：8.4～10.2 mg/dL）であった．同日（治験開始45日目），非重篤な有害事象であるGrade 1の倦怠感も報告され，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．次回の治験薬の投与は，高カルシウム血症のため延期された．同日（治験開始45日目）の脊椎MRI検査では，病的圧迫骨折によるL2の増大，腹嚢の平坦化を伴う後方突出のわずかな増加及び非重度の脊柱管狭窄が認められた．被験者はカルシウム補給及びparicalcitol（Zemplar®）を服用していたが，入院中に中止となり，ゾレドロン酸及び塩化ナトリウム注射による治療を受けた．治験開始46日目（20[redacted]年4月18日）の全身骨スキャンでは進行性の多発性骨転移が認められた．治験開始47日目（20[redacted]年4月19日）の臨床検査でカルシウム値が8.7 mg/dLであった．同日（治験開始47日目）に高カルシウム血症は回復したと判断された． 治験開始48日目（20[redacted]年4月20日），非重篤な有害事象であるGrade 1の低カルシウム血症が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．臨床検査でカルシウム値が8.3 mg/dLであった．同日（治験開始48日目）に倦怠感は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始52日目（20[redacted]年4月24日）に治験薬投与は再開された．治験開始68日目（20[redacted]年5月10日），臨床検査でカルシウム値が9.1 mg/dLとなり，低カルシウム血症は回復したと判断された．治験開始180日目（20[redacted]年8月30日）に背部痛は回復したと判断された． 治験開始234日目（20[redacted]年10月23日），非重篤な有害事象であるGrade 2の背部痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始305日目（20[redacted]年1月2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369日目（20[redacted]年3月7日），被験者は背部痛に対する治療としてトリアムシノロン／ブピバカイン配合剤40 mgの筋肉内投与を1回受けた．背部痛は同日（治験開始369日目）に回復した．治験開始467日目（20[redacted]年6月13日），疾患進行により治験薬投与は中止され，最終投与日は治験開始460日目（20[redacted]年6月6日）であった．続けてアキシチニブによる全身治療が同日（治験開始467日目）から開始された． データベース固定時で，治験開始467日目（20[redacted]年6月13日）での被験者の生存は確認された．
治験薬との関連性	高カルシウム血症：否定できない

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

CA209025-139-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
重篤な有害事象名	膵炎（Grade 3），膵炎（Grade 3），膵炎（Grade 3），霧視（Grade 2），腹痛（Grade 2），角膜障害（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，5[redacted]歳男性，リンパ節，腸間膜，膵臓及び下大静脈（下大静脈血栓）に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として胃食道逆流性疾患，下大静脈の腫瘍血栓，再発性膵炎，眼乾燥があり，アルコール摂取及び現喫煙者であった． 初回投与は20[redacted]年3月7日であった． 治験開始2日目（20[redacted]年3月8日），非重篤な有害事象であるGrade 2の疲労を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は治療を受けた（詳細不明）．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始16日目（20[redacted]年3月22日，2回目投与の1日後），非重篤の有害事象であるGrade 1の腹痛，Grade 1の側腹部痛（医師記載名：左側腹部痛［間欠的］）及びGrade 1の悪心が発現し，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．被験者は治療（詳細不明）を受け，これらの事象に対して治験薬投与に変更はなかった．同日，悪心は回復したと判断された．治験開始29日目（20[redacted]年4月4日），疲労はGrade 1に改善した． 治験開始168日目（20[redacted]年8月21日，12回目投与の13日後），非重篤な有害事象であるGrade 2の膵炎（AMYL 206 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～110 U//L）（LIPA 401 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～300 U//L）及びGrade 1の大腸炎が発現し，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168日目）の臨床検査でアミラーゼが206 U/L（基準範囲：0～110 U/L）を示した．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191日目（20[redacted]年9月13日，14回目投与の8日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の膵炎の発現により入院した．この膵炎は非重篤なGrade 2の膵炎が悪化したものであった．同日（治験開始191日目），腹痛もGrade 2に悪化した．また，被験者は悪心及び嘔吐も発現した．入院中の腹部CT検査では，2つの膵偽嚢胞が認められた．被験者はhydromorphoneによる治療を受け，経口による治療は，当初，何も行われなかった．治験薬投与に変更はなかった．治験開始195日目（20[redacted]年9月17日），被験者は清澄流動食の摂取が可能となった．同日（治験開始195日目），膵炎は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始196日目（20[redacted]年9月18日），腹痛はGrade 1に改善した． 治験開始198日目（20[redacted]年9月20日，15回目投与の1日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の膵炎を発現して入院し，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198日目），疲労及び腹痛がGrade 2に悪化した．治験担当医師は，疲労について治験薬と関連なしと判断した．被験者はhydromorphoneによる治療を受け，経口による治療は何も行われなかった．治験薬投与に変更はなかった．治験開始201日目（20[redacted]年9月23日）に膵炎は回復したと判断され，疼痛が改善し，経口摂取に耐えられるようになり退院した．治験開始202日目（20[redacted]年9月24日）に腹痛はGrade 1に改善した．治験開始224日目（20[redacted]年10月16日）に大腸炎は回復したと判断された．治験開始227日目（20[redacted]年10月19日），腹痛がGrade 2に悪化した．治験開始237日目（20[redacted]年10月29日），腹痛は更に悪化し，Grade 3となった． 治験開始239日目（20[redacted]年10月31日，17回目投与の14日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の膵炎を発現し，入院した．同日（治験開始239日目），非重篤な有害事象であるGrade 3のアミラーゼ増加（AMYL 252 U/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：0～110 U//L）も報告され，治験担当医師は膵炎及びアミラーゼ増加を治験薬と関連なしと判断した． 治験薬の投与は，膵炎及び腹痛のため延期された．治験開始241日目（20[redacted]

	年 11 月 2 日）にアミラーゼ増加は回復したと判断された．治験開始 243 日目（20[redacted]年 11 月 4 日），腹痛及び膵炎は回復したと判断され，被験者は退院した．同日（治験開始 243 日目），被験者は非重篤な有害事象である Grade 2 の上腹部痛（医師記載名：腹痛［右上腹部］）を発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 253 日目（20[redacted]年 11 月 14 日），治験薬投与は再開された．治験開始 254 日目（20[redacted]年 11 月 15 日），疲労は Grade 1 に改善した．治験担当医師は，疲労を治験薬と関連ありと判断した． 20[redacted]年 12 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の霧視（医師記載名：霧視［間欠的］），Grade 1 の眼痛及び Grade 1 の流涙増加が発現し，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．20[redacted]年 1 月（日付不明）に上腹部痛は回復したと判断された． 治験開始 309 日目（20[redacted]年 1 月 9 日，22 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（治験開始 309 日目の臨床検査結果は未入手）が発現し，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 309 日目），被験者はレボチロキシン（投与量及び投与経路不明）による治療が開始された． 治験開始 329 日目（20[redacted]年 1 月 29 日，23 回目投与の 6 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の上腹部痛（医師記載名：腹痛［左上腹部］）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．20[redacted]年 1 月（日付不明），非重篤な有害事象である Grade 1 の呼吸困難が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．これらの事象に対して治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 352 日目（20[redacted]年 2 月 21 日，25 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の便秘が発現し，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 353 日目（20[redacted]年 2 月 22 日）に疲労が Grade 2 に悪化した．治験担当医師は，疲労を治験薬と関連なしと判断した．20[redacted]年 2 月（日付不明）に眼痛及び流涙増加は回復したと判断された．治験開始 368 日目（20[redacted]年 3 月 9 日）に疲労は Grade 1 に改善した． 治験開始 373 日目（20[redacted]年 3 月 14 日，26 回目投与の 8 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の上気道感染及び Grade 1 の湿性咳嗽が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 378 日目（20[redacted]年 3 月 19 日）に上気道感染は回復したと判断された．治験開始 416 日目（20[redacted]年 4 月 26 日）に便秘が Grade 2 に悪化した． 治験開始 420 日目（20[redacted]年 4 月 30 日，29 回目投与の 13 日後）に便秘が Grade 3 に悪化した．治験薬の投与は便秘のため延期された．被験者はポリエチレングリコール及びセンナによる治療を受けた．20[redacted]年 4 月（日付不明）に霧視は回復した．治験開始 421 日目（20[redacted]年 5 月 1 日）に便秘は Grade 1 に改善した．治験開始 426 日目（20[redacted]年 5 月 6 日），治験薬投与は再開された． 治験開始 455 日目（20[redacted]年 6 月 4 日，31 回目投与の 15 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の肺臓炎が発現し，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 455 日目）の胸部 CT 検査では，継続する気管支壁肥厚を伴う両側性で斑状のすりガラス陰影の増加及び末梢気管支の塞栓が認められた．これは感染あるいは炎症過程と考えられ，薬物毒性は除外されなかった．治験薬の投与は肺臓炎のため延期された．更に，治験開始 455 日目に呼吸困難が回復したと判断された．治験開始 456 日目（20[redacted]年 6 月 5 日）の左上肺葉の気管支肺胞洗浄検査を伴うビデオ軟性気管支鏡検査では，異常所見は認められなかった．治験開始 461 日目（20[redacted]年 6 月 10 日），被験者は肺臓炎に対して，prednisone 60 mg/日 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．経口 prednisone 投与量は，治験開始 468 日目（20[redacted]年 6 月 17 日）に 40 mg/日，治験開始 475 日目（20[redacted]年 6 月 24 日）に 30 mg/日，治験開始 482 日目（20[redacted]年 7 月 1 日）に 20 mg/日及び 489 日目（20[redacted]年 7 月 8 日）に 10 mg/日へと漸減された．治験開始 490 日目（20[redacted]年 7 月 9 日）に肺臓炎は回復したと判断され，経口 prednisone（10 mg/日）が最終投与された．治験開始 491 日目（20[redacted]年 7 月 10 日），治験薬投与

	は再開された． 治験開始 492 日目（20[redacted]年 7 月 11 日，32 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の呼吸困難が発現し，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 508 日目（20[redacted]年 7 月 27 日），疲労が Grade 2 に悪化した． 治験開始 523 日目（20[redacted]年 8 月 11 日）の胸部 CT 再検査では，胸腔内に遠隔転移を伴う疾患は認められなかった． 治験開始 547 日目（20[redacted]年 9 月 4 日）に疲労は Grade 1 に改善した．治験担当医師は疲労を治験薬と関連ありと判断した．治験開始 573 日目（20[redacted]年 9 月 30 日）に湿性咳嗽は回復したと判断された．治験開始 574 日目（20[redacted]年 10 月 1 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の咳嗽（医師記載名：咳嗽［非湿性］）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は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 618 日目（20[redacted]年 11 月 14 日，39 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の食欲減退が発現し，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は行われず，治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 623 日目（20[redacted]年 11 月 19 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の上腹部痛（医師記載名：腹痛［右上腹部］）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した． 治験開始 649 日目（20[redacted]年 12 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の眼充血（医師記載名：眼障害－その他，右眼充血）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した． 治験開始 652 日目（20[redacted]年 12 月 18 日，41 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の肺臓炎が発現し，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 652 日目）の胸部 CT 再検査では，右上肺葉に炎症に関連する可能性のあるわずかな陰影が認められた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 674 日目（20[redacted]年 1 月 9 日，43 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の霧視が認められ，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は loteprednol/トブラマイシン配合剤及びオキシコドンによる治療を受けた．治験開始 701 日目（20[redacted]年 2 月 5 日）に眼充血は回復したと判断された．治験開始 702 日目（20[redacted]年 2 月 6 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の眼乾燥が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．Lacri-Lube®により治療した．治験開始 712 日目（20[redacted]年 2 月 16 日），被験者は霧視に対して点眼用プレドニゾロン 1 回 1 滴 1 日 3 回による治療を開始した． 治験開始 742 日目（20[redacted]年 3 月 18 日）の造影剤の併用及び非併用による脳 MRI 検査では，遠隔転移を伴う疾患あるいは心肺の急性の経過の証拠がない安定した検査結果が示された．治験開始 743 日目（20[redacted]年 3 月 19 日）に上腹部痛は回復したと判断された．20[redacted]年 3 月（日付不明），点眼用プレドニゾロンによる治療が中止された． 治験開始 764 日目（20[redacted]年 4 月 9 日，49 回目投与の 7 日後），霧視は Grade 2 に悪化した．治験担当医師は霧視を重篤な有害事象（医学的に重要な事象）と判断した． 治験開始 771 日目（20[redacted]年 4 月 16 日，49 回目投与の 14 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の腹痛の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は検査時に腹部膨満及び疼痛が発現し，1 週間前に霧視も報告されていた．同日（治験開始 771 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の気管支炎，Grade 2 の慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び Grade 1 の喘鳴も報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 771 日目（20[redacted]年 4 月 16 日），呼吸困難は Grade 2 に悪化した．治験担当医師は呼吸困難を治験薬と関連なしと判断した． 同日（治験開始 771 日目），被験者はメチルプレドニゾロン 100 mg 筋肉内投与による治療を受けた．被験者は，気管支炎，COPD 及び喘鳴に対してレボフロキサシン，アジスロマイシン，イプラトロピウム及びアルブテロー

	ル，霧視に対して人口涙液及び点眼液による治療を受けた． 治験開始 772 日目（20[redacted]年 4 月 17 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の眼瞼炎が発現し，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 772 日目），被験者は気管支炎に対して，フルチカゾン／サルメテロール配合吸入剤 1 回 1 吸入，1 日 2 回による治療が開始された．治験開始 772 日目（20[redacted]年 4 月 17 日），メチルプレドニゾロン筋肉内投与は，prednisone 40 mg/日 1 日 1 回経口投与に切り替えられた．同日（治験開始 772 日目），重篤な有害事象である腹痛は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始 775 日目（20[redacted] 年 4 月 20 日），経口 prednisone 投与量は 30 mg/日に漸減された．治験開始 776 日目（20[redacted] 年 4 月 21 日），被験者は眼瞼炎に対して点眼用プレドニゾロン 1 回 1 滴 1 日 2 回による治療が開始された．同日（治験開始 776 日目），腹痛は回復したと判断された．経口 prednisone 投与量は，治験開始 778 日目（20[redacted] 年 4 月 23 日）に 20 mg/日，治験開始 781 日目（20[redacted] 年 4 月 26 日）に 10 mg/日へと漸減された．同日（治験開始 781 日目）の遅くに，眼瞼炎は回復したと判断された． 治験開始 782 日目（20[redacted]年 4 月 27 日，49 回目投与の 25 日後），重篤な有害事象である Grade 2 の角膜障害（医師記載名：眼障害－その他，角膜上皮障害）（医学的に重要な事象）が発現し，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 782 日目），眼瞼炎の治療薬としての点眼用プレドニゾロン投与量を 1 日 1 滴に漸減した（投与頻度不明）．治験開始 783 日目（20[redacted] 年 4 月 28 日）に気管支炎，COPD，呼吸困難及び喘鳴は回復したと判断された．治験開始 785 日目（20[redacted] 年 4 月 30 日），治験薬投与は霧視及び角膜障害により中止され，最終投与日は治験開始 757 日目（20[redacted] 年 4 月 2 日）であった．治験開始 812 日目（20[redacted] 年 5 月 27 日）に霧視は回復したと判断された．治験開始 813 日目（20[redacted] 年 5 月 28 日），治験担当医師は角膜障害を非重篤な有害事象と判断した．眼科の評価では，霧視は角膜上皮障害に関連すると報告された． データベース固定時で，治験開始 827 日目（20[redacted] 年 6 月 11 日）での被験者の生存が確認された．側腹部痛，甲状腺機能低下症，便秘，疲労，咳嗽，食欲減退，眼乾燥及び角膜障害の転帰は報告されず，点眼用プレドニゾロン及びレボチロキシンによる治療は継続されていた．
治験薬との関連性	膵炎：否定できる 膵炎：否定できる 膵炎：否定できる 霧視：否定できない 腹痛：否定できる 角膜障害：否定できない

CA209025-139-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
重篤な有害事象名	胃腸炎（Grade 3），副腎機能不全（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted] 歳男性，肝臓に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった．初回投与は 20[redacted] 年 6 月 20 日であった． 治験開始 2 日目（20[redacted] 年 6 月 21 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の頭痛を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．治験開始 15 日目（20[redacted] 年 7 月 4 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の疲労を発現し，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 15 日目），頭痛が Grade 2 に悪化した．治験開始 20 日目（20[redacted] 年 7 月 9 日），頭痛が Grade 1 に改善した．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 111 日目（20[redacted] 年 10 月 8 日，8 回目投与の 12 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の背部痛が発現し，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 111 日目），被験者は硬膜外ステロイド注射（薬剤名，投与量不明）による治療を受け，同日中止した．その他に

	オキシコドンが用いられた．治験薬投与に変更はなかった． 治験開始 141 日目（20[redacted]年 11 月 7 日，11 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（FT3 260 pg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：240～420 pg/dL）（TSH 12.64 uU/mL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.27～4.2 uU/mL）（FT4 1.1 ng/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.9～1.7 ng/dL）が発現し，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 141 日目）に背部痛は回復したと判断された．治験開始 142 日目（20[redacted]年 11 月 8 日），被験者はレボチロキシンによる治療が開始された．治験開始 168 日目（20[redacted]年 12 月 4 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 209 日目（20[redacted]年 1 月 14 日，16 回目投与日），疲労が Grade 2 に悪化した．被験者は疲労に対する治療を受けなかった．治験開始 213 日目（20[redacted]年 1 月 18 日），疲労は Grade 1 に改善した． 治験開始 238 日目（20[redacted]年 2 月 12 日，18 回目投与の 1 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の悪心が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は悪心に対する治療を受けず，治験薬投与に変更はなかった．治験開始 252 日目（20[redacted]年 2 月 26 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の食欲減退が発現し，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 252 日目）に疲労及び悪心は Grade 2 に悪化した．治験薬の投与は食欲減退，疲労及び悪心のため延期された． 治験開始 269 日目（20[redacted]年 3 月 15 日，19 回目投与の 18 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の嘔吐及び Grade 1 の下痢が発現し，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．被験者は嘔吐及び下痢に対する治療を受けなかった．治験開始 270 日目（20[redacted]年 3 月 16 日）に疲労は Grade 3 に悪化した． 治験開始 271 日目（20[redacted]年 3 月 17 日），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の胃腸炎の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．悪心，嘔吐，下痢の訴えもあった．同日（治験開始 271 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の口腔カンジダ症も報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者はフルコナゾール及びナイスタチンによる治療を受けた．同日（治験開始 271 日目）に嘔吐は回復したと判断された．治験開始 273 日目（20[redacted]年 3 月 19 日）に胃腸炎及び口腔カンジダ症は回復したと判断され，被験者は退院した．治験開始 274 日目（20[redacted]年 3 月 20 日），疲労は Grade 2 に改善した． 治験開始 278 日目（20[redacted]年 3 月 24 日）の臨床検査で，コルチゾール値が 1.8 μg/dL（基準範囲：4.3～22.4 μg/dL）及びテストステロン値が 174 ng/dL（基準範囲：193～740 ng/dL）を示した（FT3 170 pg/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：240～420 pg/dL）（TSH 0.72 uU/mL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.27～4.2 uU/mL）（FT 4 0.6 ng/dL，ベースライン：該当なし，基準範囲：0.9～1.7 ng/dL）．同日（治験開始 278 日目）の脳 MRI 検査では頭蓋内転移は認められなかった． 治験開始 279 日目（20[redacted]年 3 月 25 日，19 回目［最終］投与の 28 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の副腎機能不全の発現により入院した．非重篤な有害事象である Grade 3 の下垂体炎も報告され，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．被験者は疲労の増大，悪心，発疹，頭痛，そう痒症及び食欲不振も訴えた．被験者は cosyntropin，硫酸マグネシウム及びエノキサパリンによる治療を受けた．同日（治験開始 279 日目），治験薬投与は副腎機能不全及び下垂体炎の発現により中止され，最終投与日は治験開始 251 日目（20[redacted]年 2 月 25 日）であった． 治験開始 280 日目（20[redacted]年 3 月 26 日），被験者は下垂体炎にヒドロコルチゾン 100 mg 筋肉内投与（必要に応じて）及び副腎機能不全に対してヒドロコルチゾン 30 mg/日 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．同日（治験開始 280 日目）に被験者は退院した．治験開始 281 日目（20[redacted]年 3 月 27 日）の心電図では，前胸部誘導で QRS の低電圧が示された．同日（治験開始 281 日目），副腎機能不全が非重篤な有害事象に改善した． 治験開始 293 日目（20[redacted]年 4 月 8 日）に下痢，悪心，食欲減退及び頭痛は回復したと判断された．治験開始 294 日目（20[redacted]年 4 月 9 日），疲労は

	Grade 1 に改善した．治験開始 301 日目（20[redacted] 年 4 月 16 日）に疲労は回復したと判断された．治験開始 307 日目（20[redacted] 年 4 月 22 日），下垂体炎は Grade 1 に改善した．同日（治験開始 307 日目）に副腎機能不全は回復したと判断された．治験開始 334 日目（20[redacted] 年 5 月 19 日）に下垂体炎は回復したと判断された． 被験者は追跡調査の同意を撤回した（日付不明）． データベース固定時で，治験開始 335 日目（20[redacted] 年 5 月 20 日）での被験者の生存が確認されており，ヒドロコルチゾン及びレボチロキシンによる治療は継続されていた．甲状腺機能低下症の回復は報告されていない．
治験薬との関連性	胃腸炎：否定できる 副腎機能不全：否定できない

CA209025-139-[redacted]

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	高血糖（Grade 4），皮膚感染（Grade 3），下痢（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，左肺及び副腎に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 初回投与は 20[redacted] 年 2 月 13 日であった． 治験開始 31 日目（20[redacted] 年 3 月 15 日，3 回目投与の 2 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の疲労を発現し，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く，被験者は本事象に対する治療を受けなかった． 治験開始 75 日目（20[redacted] 年 4 月 28 日，5 回目投与の 11 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の頻尿が発現した．治験開始 77 日目（20[redacted] 年 4 月 30 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の食欲減退が発現した．治験担当医師は，頻尿及び食欲減退を治験薬と関連なしと判断した．治験薬投与に変更はなく，被験者はこれらの事象に対する治療を受けなかった． 治験開始 79 日目（20[redacted] 年 5 月 2 日，5 回目投与の 15 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 4 の高血糖の発現により入院した．治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は脱水，悪心も発現し，嘔吐もみられた．次回の治験薬の投与は，高血糖のため延期された．同日（治験開始 79 日目）の臨床検査で，血糖値が 861 mg/dL（ベースラインの空腹時血糖値：95 mg/dL，基準範囲：70～110 mg/dL）及びグリコヘモグロビンが 8.3%（基準範囲：4.5～6.2%）であった．更に治験開始 79 日目の連続測定した指先穿刺による血糖値は全般的に低下傾向を示し，600 mg/dL 超から 173 mg/dL（基準範囲：70～110 mg/dL）であった．治験開始 80 日目（20[redacted] 年 5 月 3 日）の胸部 X 線検査では，肺動脈弁狭窄の病歴と関連する主肺動脈の突出が示された．同日（治験開始 80 日目）の腹部及び骨盤 CT 検査では，膵臓及び腎臓の腫瘤や水腎症が除外された．被験者はレギュラーヒトインスリン，インスリンデテミル，インスリンリスプロ及びセフェピムによる治療を受けた．治験開始 83 日目（20[redacted] 年 5 月 6 日），高血糖は Grade 2 に改善（臨床検査値は未入手）し，食欲減退は回復したと判断された．同日（治験開始 83 日目）に被験者は退院した．治験開始 84 日目（20[redacted] 年 5 月 7 日），頻尿は回復したと判断された．治験開始 91 日目（20[redacted] 年 5 月 14 日）に治験薬投与は再開された． 治験開始 126 日目（20[redacted] 年 6 月 18 日，8 回目投与の 6 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 のざ瘡様皮疹が発現し，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 154 日目（20[redacted] 年 7 月 16 日），疲労は Grade 2 に悪化した．治験薬投与に変更はなく，被験者は本事象に対する治療を受けなかった． 治験開始 162 日目（20[redacted] 年 7 月 24 日，10 回目投与の 14 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の副腎機能不全（臨床検査結果は未入手）が発現し，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 162 日

	目），高血糖はGrade 1に改善した．次回の治験薬の投与は，副腎機能不全のため延期された．治験開始163日目（20[redacted]年7月25日），被験者は副腎機能不全に対してヒドロコルチゾン25 mg/日1日1回経口投与による治療を受けた．治験開始168日目（20[redacted]年7月30日），疲労はGrade 1に改善した． 治験開始181日目（20[redacted]年8月12日）に副腎機能不全はGrade 1に改善した（臨床検査結果は未入手）．同日（治験開始181日目），治験薬投与は再開された．治験開始194日目（20[redacted]年8月25日，11回目投与の13日後），高血糖はGrade 2に悪化した．治験開始211日目（20[redacted]年9月11日），高血糖はGrade 1に改善した． 治験開始238日目（20[redacted]年10月8日），被験者は副腎機能不全の治療に用いた経口ヒドロコルチゾンの最終投与を受け，ざ瘡様皮疹の治療のためのprednisone 10 mg/日1日1回経口投与が開始された．同日（治験開始238日目），高血糖はGrade 2に悪化した． 治験開始252日目（20[redacted]年10月22日，15回目投与日），ざ瘡様皮疹は再評価され，Grade 1の斑状丘疹状皮疹と診断されて，治験担当医師に治験薬と関連ありと判断された．同日（治験開始252日目），被験者は経口prednisoneの最終投与を受けた．次回の治験薬の投与は，斑状丘疹状皮疹のため延期された．治験開始253日目（20[redacted]年10月23日），副腎機能不全に対してヒドロコルチゾン25 mg/日1日1回経口投与による治療が開始された．治験薬投与は，治験開始267日目（20[redacted]年11月6日）に再開された． 治験開始281日目（20[redacted]年11月20日，17回目投与日），斑状丘疹状皮疹は再評価され，Grade 1のざ瘡様皮疹と診断された．治験開始294日目（20[redacted]年12月3日），ざ瘡様皮疹はGrade 2に悪化した．治験開始295日目（20[redacted]年12月4日），非重篤な有害事象であるGrade 2のそう痒症を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．そう痒症は，頭皮，胸部から背部及び腕（側性不明）に限局していた．被験者はざ瘡様皮疹に対してprednisone 10 mg/日1日1回経口投与及びヒドロキシジンによる治療が開始された．治験開始295日目（20[redacted]年12月4日）に高血糖は回復したと判断された．治験開始300日目（20[redacted]年12月9日），そう痒症はGrade 1に改善した． 治験開始335日目（20[redacted]年1月13日，20回目投与の7日後），被験者は重篤な有害事象であるGrade 3の皮膚感染を発現して入院した．右膝の皮膚は赤く，触れると熱があり，3～4回の嘔吐及び錯乱があったと報告された．被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤による治療を受けた．同日（治験開始335日目），非重篤な有害事象であるGrade 2の嘔吐，Grade 2の発熱及びGrade 2の錯乱状態が発現し，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．皮膚感染に関して，被験者が発疹を掻き続け，発疹ケアに関する指示に従おうとしなかったことが原因と判断した．治験薬投与に変更はなかった．被験者はバンコマイシン，セフェピム，Aquaphor軟膏，レボフロキサシン，ドキシサイクリン及びシプロフロキサシンによる治療を受けた．同日（治験開始335日目）に嘔吐及び発熱は回復したと判断された．治験開始336日目（20[redacted]年1月14日）に錯乱状態は回復したと判断された．治験開始338日目（20[redacted]年1月16日）に皮膚感染は回復したと判断され，被験者は退院した．同日（治験開始338日目），ざ瘡様皮疹に対して局所用トリアムシノロン（1日2回塗布）による治療が開始された． 治験開始372日目（20[redacted]年2月19日，23回目投与日），非重篤な有害事象であるGrade 2の高血糖が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は治療（詳細不明）を受け，治験薬投与に変更はなかった．治験開始399日目（20[redacted]年3月18日），高血糖はGrade 1に改善した．治験開始402日目（20[redacted]年3月21日），ざ瘡様皮疹はGrade 1に改善した．治験開始415日目（20[redacted]年4月3日，25回目投与の1日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の下痢が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．次回の治験薬の投与は，下痢のため延期された．被験者はロペラミドにより治療された．治験開始427日目（20[redacted]年4月15日），ざ

	瘡様皮疹に対する経口 prednisone の最終投与を受けた．治験開始 428 日目（20[redacted]年 4 月 16 日），被験者は 24 時間に 2～3 回の軟便を訴えた．便培養では *Clostridium difficile* は陰性であった．同日（治験開始 428 日目），被験者は下痢に対して prednisone 40 mg/日 1 日 1 回経口投与が開始された．また，diphenoxylate/アトロピン配合剤及び生理食塩液も投与された．治験開始 428 日目，高血糖は回復したと判断された．治験開始 434 日目（20[redacted]年 4 月 22 日），ざ瘡様皮疹は回復したと判断された．prednisone 投与量は，治験開始 435 日目（20[redacted]年 4 月 23 日）に 30 mg/日，更に治験開始 442 日目（20[redacted]年 4 月 30 日）に 20 mg/日に漸減された．同日（治験開始 442 日目），治験薬投与は再開された． 治験開始 447 日目（20[redacted]年 5 月 5 日，26 回目投与の 5 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の下痢（Grade 1 から悪化）の発現により入院した．4～5 回の軟便が報告された．次回の治験薬の投与は，下痢のため延期された．同日（治験開始 447 日目）に prednisone 投与量は 60 mg/日に増量された．治験開始 447 日目に疲労が Grade 2 に悪化した．治験開始 448 日目（20[redacted]年 5 月 6 日），prednisone はメチルプレドニゾロン 140 mg/日 1 日 1 回静脈内投与に切り替えられた．治験開始 450 日目（20[redacted]年 5 月 8 日），疲労は回復したと判断された．同日（治験開始 450 日目），メチルプレドニゾロン投与量は 70 mg/日に漸減され，被験者は退院した． 治験開始 451 日目（20[redacted]年 5 月 9 日，26 回目投与の 9 日後），下痢は Grade 1 に改善した．同日（治験開始 451 日目），メチルプレドニゾロン静脈内投与は prednisone 60 mg/日 1 日 1 回経口投与に切り替えられた．治験開始 452 日目（20[redacted]年 5 月 10 日），下痢は回復したと判断された．経口 prednisone 投与量は，治験開始 453 日目（20[redacted]年 5 月 11 日）に 50 mg/日，治験開始 455 日目（20[redacted]年 5 月 13 日）に 40 mg/日，治験開始 457 日目（20[redacted]年 5 月 15 日）に 30 mg/日，治験開始 464 日目（20[redacted]年 5 月 22 日）に 25 mg/日に漸減された．治験開始 470 日目（20[redacted]年 5 月 28 日）に治験薬投与は再開された．同日（治験開始 470 日目）に経口 prednisone による治療は中止された． データベース固定時で，治験開始 470 日目（20[redacted]年 5 月 28 日）での治験薬投与が確認されており，経口ヒドロコルチゾン及び局所用トリアムシノロンによる治療は継続されていた．副腎機能不全の回復は報告されていない．
治験薬との関連性	高血糖：否定できない 皮膚感染：否定できる 下痢：否定できない

CA209025-155-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
重篤な有害事象名	貧血（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，4[redacted]歳男性，骨転移のある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があった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 23 日であった． 治験開始 50 日目（20[redacted]年 10 月 11 日），診察において疾患進行がみられた．治験開始 70 日目（20[redacted]年 10 月 31 日）の MRI 検査で多発性骨転移が確認された． 治験開始 127 日目（20[redacted]年 12 月 27 日，9 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の血小板数減少（88×10^9 c/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：$127 \sim 356 \times 10^9$ c/L）及び Grade 1 の体重減少（60.5 kg，ベースライン：64.5 kg）が発現した．治験担当医師は治験薬との関連について，血小板数減少とは関連があり，体重減少とは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 141 日目（20[redacted]年 1 月 10 日，10 回目投与日），非重篤な有害事

	象である Grade 2 の貧血（当日のヘモグロビン値は未入手）が発現し，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く，被験者は治療を受けなかった． 治験開始 169 日目（20[redacted]年 2 月 7 日，12 回目投与日），貧血が悪化して Grade 3 の重篤な有害事象となった．同日（治験開始 169 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の注入に伴う反応及び Grade 1 の血小板数減少（108×10^9 c/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：$127 \sim 356 \times 10^9$ c/L）も報告され，治験担当医師は貧血，注入に伴う反応及び血小板数減少のいずれも治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始 169 日目），被験者は注入に伴う反応に対してヒドロコルチゾン 300 mg の単回静脈内投与を受けた．また，被験者は貧血に対して輸血が開始された．同日（治験開始 169 日目），注入に伴う反応は回復した． 治験開始 183 日目（20[redacted]年 2 月 21 日，13 回目投与日），体重減少は Grade 2 に悪化した（体重：57 kg）．治験開始 197 日目（20[redacted]年 3 月 7 日），血小板数減少は Grade 2 に悪化した（56×10^9 c/L，ベースライン：該当なし，基準範囲：$127 \sim 356 \times 10^9$ c/L）．治験薬投与に変更はなく，被験者は体重減少と血小板数減少に対する治療を受けなかった． 治験開始 209 日目（20[redacted]年 3 月 19 日，14 回目投与の 12 日後），血小板数減少は Grade 3 に悪化した．次回の治験薬の投与は，血小板数減少及び貧血のため延期された．治験開始 216 日目（20[redacted]年 3 月 26 日），血小板数減少は Grade 2 に改善した．治験開始 225 日目（20[redacted]年 4 月 4 日），血小板数減少は Grade 3 に悪化した．治験薬の投与は血小板数減少のため引き続き延期された．治験開始 232 日目（20[redacted]年 4 月 11 日），血小板数減少は Grade 2 に改善した． 治験開始 239 日目（20[redacted]年 4 月 18 日），治験薬投与は貧血により中止され，最終投与日は治験開始 197 日目（20[redacted]年 3 月 7 日）であった．被験者は，治験開始 243 日目（20[redacted]年 4 月 22 日）に骨盤，治験開始 249 日目（20[redacted]年 4 月 28 日）に胸椎に放射線療法を受けた．被験者は貧血に対して断続的に 2 単位の赤血球濃厚液の輸血を受けた． 治験開始 271 日目（20[redacted]年 5 月 20 日）の CT 検査では，疾患進行が認められた．治験開始 321 日目（20[redacted]年 7 月 9 日），貧血は非重篤な有害事象に改善（治験開始 320 日目のヘモグロビン値は未入手）し，被験者は退院した． 治験開始 474 日目（20[redacted]年 12 月 9 日），被験者は疾患進行により死亡した．剖検が行われたかどうかは不明である．貧血，体重減少及び血小板数減少は死亡時まで持続していた．
治験薬との関連性	貧血：否定できない

CA209025-156-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
重篤な有害事象名	心筋梗塞（Grade 3），心筋梗塞（Grade 3），器質化肺炎（Grade 2），心臓内血栓（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted]歳男性，肝臓及び後腹膜腔に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として心不全，心筋梗塞，発作性心房細動，発作性心房粗動及び心室性期外収縮があり，元喫煙者であった． 初回投与は 20[redacted]年 8 月 7 日であった． 治験開始 48 日目（20[redacted]年 9 月 23 日，4 回目投与の 5 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の頻脈性不整脈が発現し，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はなく，治験薬投与に変更はなかった．頻脈性不整脈は治験開始 78 日目（20[redacted]年 10 月 23 日）に回復したと判断された． 治験開始 120 日目（20[redacted]年 12 月 4 日），病気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 242 日目（20[redacted]年 4 月 5 日，17 回目投与の 5 日後），非重篤な有害事象である Grade 1 の狭心症が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．疼痛は間欠的な胸痛という説明であった．被験者は狭心症に対する治療は受けず，治験薬投与に変更はなかった. 治験開始 246 日目（20[redacted]年 4 月 9 日），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の心筋梗塞の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．入院時の臨床検査で，LDH が 603，CK が 1593，CRP が 3.22 及びトロポニン T が陽性であった（単位及び基準範囲はいずれも未入手）．同日（治験開始 246 日目）の心電図では心筋梗塞の所見を示し，心エコーでは下壁及び前壁中隔に壁運動異常が認められた．被験者はニコランジル，ピタバスタチン及び酸素療法による治療を受けた．また，治験開始 246 日目に狭心症は回復したと判断された．次回の治験薬の投与は，心筋梗塞のため延期された．治験開始 252 日目（20[redacted]年 4 月 15 日）の冠動脈造影では，心筋に新たな閉塞病変が 3 カ所及び冠動脈の再狭窄病変が 1 カ所に認められた．治験開始 259 日目（20[redacted]年 4 月 22 日）に被験者は退院した. 治験開始 265 日目（20[redacted]年 4 月 28 日），心筋梗塞は Grade 2 の非重篤な有害事象に改善した．同日（治験開始 265 日目），治験薬投与は再開された. 治験開始 267 日目（20[redacted]年 4 月 30 日），脂質異常症に対する治療は，ピタバスタチンからアトルバスタチンに切り替えられた．その他，アスピリン／ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート／炭酸マグネシウム配合剤及びクロピドグレルで治療された．20[redacted]年 4 月（日付不明）にステント留置が施行された. 治験開始 279 日目（20[redacted]年 5 月 12 日，19 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の呼吸困難及び Grade 1 の筋肉痛が発現し，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筋肉痛に対する治療を受けず，治験薬投与に変更はなかった. 治験開始 307 日目（20[redacted]年 6 月 9 日，21 回目投与日），非重篤な有害事象である Grade 1 の脂質異常症（治験開始 307 日目の脂質に関する臨床検査値は未入手）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者はベザフィブラートによる治療を受けた．治験薬投与に変更はなかった．同日（治験開始 307 日目）に筋肉痛は回復した. 治験開始 314 日目（20[redacted]年 6 月 16 日，21 回目投与の 7 日後），被験者は重篤な有害事象である心筋梗塞（Grade 2 の非重篤な有害事象からの悪化）の発現により入院した．被験者はアトルバスタチ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 317 日目（20[redacted]年 6 月 19 日）に被験者は退院した．治験開始 321 日目（20[redacted]年 6 月 23 日），脂質異常症，呼吸困難及び心筋梗塞は回復したと判断された. 治験開始 335 日目（20[redacted]年 7 月 7 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の脂質異常症（治験開始 335 日目の臨床検査値は未入手）が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者はベザフィブラートによる治療を継続した．治験開始 441 日目（20[redacted]年 10 月 21 日）の心電図では陳旧性心筋梗塞が示された. 治験開始 588 日目（20[redacted]年 3 月 17 日，35 回目投与の 8 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 2 の器質化肺炎の発現により入院し，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 588 日目），非重篤な有害事象である Grade 2 の貧血，Grade 2 の低リン酸血症（臨床検査値は未入手）及び Grade 2 のリンパ球数減少（リンパ球：11%，ベースライン：24.4%，基準範囲：26.6～46.6%）も発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は疲労も訴えた．治験開始 588 日目の胸部 X 線検査では肺炎を，心電図では心房細動を示し，酸素飽和度は 97%であった．被験者はピペラシリン／タゾバクタム配合剤，電解質／ブドウ糖，乳酸ナトリウム，カリウム，レボフロキサシン及びメロペネムによる治療を受けた．次回の治験薬の投与は，器質化肺炎のため延期された. 治験開始 591 日目（20[redacted]年 3 月 20 日），被験者は経鼻カニューレによる 2 L/ 分の酸素療法を受けた．治験開始 591 日目（20[redacted]年 3 月 20 日）及び治験開始 592 日目（20[redacted]年 3 月 21 日）の胸部 X 線検査では肺炎が認めら

	れた．治験開始 594 日目（20[redacted] 年 3 月 23 日）の喀痰培養では *E. coli* 陽性で，胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査では器質化肺炎が認められた．同日（治験開始 594 日目），リンパ球数減少は回復した（リンパ球：15.2%）． 治験開始 595 日目（20[redacted] 年 3 月 24 日）の気管支鏡検査では肺炎が認められた．同日（治験開始 595 日目），被験者は器質化肺炎に対してプレドニゾロン 30 mg/日 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．治験開始 596 日目（20[redacted] 年 3 月 25 日），治験開始 598 日目（20[redacted] 年 3 月 27 日），治験開始 601 日目（20[redacted] 年 3 月 30 日），治験開始 604 日目（20[redacted] 年 4 月 2 日）及び治験開始 608 日目（20[redacted] 年 4 月 6 日）の胸部 X 線検査では肺炎が認められた． 治験開始 610 日目（20[redacted] 年 4 月 8 日），プレドニゾロン投与量は 20 mg/ 日 1 日 4 回経口投与に漸減された．治験開始 611 日目（20[redacted] 年 4 月 9 日）及び治験開始 615 日目（20[redacted] 年 4 月 13 日）の胸部 X 線再検査では器質化肺炎が認められた．治験開始 617 日目（20[redacted] 年 4 月 15 日），非重篤な有害事象である Grade 1 の譫妄が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．治験開始 618 日目（20[redacted] 年 4 月 16 日）の胸部 X 線再検査でも器質化肺炎が認められた．治験開始 619 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日），プレドニゾロン投与量は 15 mg/日 1 日 4 回経口投与に漸減された．次回の治験薬の投与は，器質化肺炎のため引き続き延期された．治験開始 622 日目（20[redacted] 年 4 月 20 日）の胸部 X 線再検査でも器質化肺炎が認められた． 治験開始 626 日目（20[redacted] 年 4 月 24 日，35 回目投与の 46 日後），入院中に重篤な有害事象である Grade 2 の心臓内血栓（医師記載名：左室内血栓）が発現し，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 626 日目）の心エコーでは左室内血栓が示され，胸部 CT 再検査では器質化肺炎及び左室内血栓が認められた．被験者は電解質，ヘパリン，ワルファリン及びアスピリンによる治療を受けた．次回の治験薬の投与は，器質化肺炎のため引き続き延期された．治験開始 629 日目（20[redacted] 年 4 月 27 日）の胸部 X 線再検査では器質化肺炎が認められた．治験開始 631 日目（20[redacted] 年 4 月 29 日）の心エコーでは左室内血栓が認められた．治験開始 636 日目（20[redacted] 年 5 月 4 日）及び治験開始 639 日目（20[redacted] 年 5 月 7 日）の胸部 X 線再検査でも器質化肺炎が認められた．治験開始 644 日目（20[redacted] 年 5 月 12 日），器質化肺炎及び心臓内血栓は Grade 2 の非重篤な有害事象に改善した．同日（治験開始 644 日目）に譫妄は回復したと判断され，被験者は退院した． データベース固定時で，治験薬投与は再開されず，治験開始 671 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，プレドニゾロン経口投与は継続されていた．脂質異常症，貧血，低リン酸血症，器質化肺炎及び心臓内血栓の回復は報告されていない．
治験薬との関連性	心筋梗塞：否定できる 心筋梗塞：否定できる 器質化肺炎：否定できない 心臓内血栓：否定できる

CA209025-158-[redacted]

人種	アジア人
性別	女性
年齢	3[redacted]歳
重篤な有害事象名	食欲減退（Grade 3 及び Grade 1），癌疼痛（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，3[redacted] 歳女性，肝臓，リンパ節及び肺に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として慢性胃炎があった． 初回投与は 20[redacted] 年 2 月 12 日であった． 治験開始 141 日目（20[redacted] 年 7 月 2 日，10 回目投与の 14 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の食欲減退の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は非重篤な有害事象である

	Grade 2 の体重減少も発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者は病院を訪れ，6 月末からの食欲不振の悪化及び倦怠感を訴えた．被験者は食事摂取量が不十分なことも訴えた．胸部 X 線検査では肺転移進行が認められた．臨床検査で，総たんぱくのわずかな減少（6.5 g/dL，基準範囲：6.7～8.3 g/dL）及びアルブミンのわずかな減少（3.1 g/dL，基準範囲：4～5 g/dL）が認められた．被験者はビタミン B1／ブドウ糖／電解質／アミノ酸配合剤及び乳酸ナトリウム，カリウム含有電解質溶液による治療を受けた．次回の治験薬の投与は，食欲減退のため延期された．治験開始 147 日目（20[redacted] 年 7 月 8 日），体重減少は介入なしに Grade 1 に改善した．治験開始 148 日目（20[redacted] 年 7 月 9 日）の臨床検査で，総たんぱく（5.7 g/dL）及びアルブミン（2.8 g/dL）の更なる減少が示された．同日（治験開始 148 日目），重篤な有害事象である食欲減退は Grade 1 に改善し，治験薬投与が再開された．治験開始 149 日目（20[redacted] 年 7 月 10 日），重篤な有害事象である食欲減退は回復し，被験者は退院した．治験開始 163 日目（20[redacted] 年 7 月 24 日）の X 線写真の評価では，疾患進行が認められた． 治験開始 168 日目（20[redacted] 年 7 月 29 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の癌疼痛が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者はコデイン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 183 日目（20[redacted] 年 8 月 13 日），治験薬投与は疾患進行により中止され，最終投与日は治験開始 176 日目（20[redacted] 年 8 月 6 日）であった．同日（治験開始 183 日目），被験者はアキシチニブによる全身抗がん治療を受けた． 治験開始 193 日目（20[redacted] 年 8 月 23 日，13 回目投与の 17 日後），被験者は重篤な有害事象である癌疼痛により入院した．癌疼痛は Grade 3 に増悪したもので，癌疼痛のコントロールのために入院した．CT 検査では骨転移進行が認められた．被験者はジクロフェナク，デノスマブ，カルシウム／ビタミン D3／マグネシウム配合剤及びプレガバリンによる治療を受けた．治験開始 195 日目（20[redacted] 年 8 月 25 日），非重篤な有害事象である Grade 2 の食欲減退が発現し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は食欲減退に対する治療を受けなかった．治験開始 196 日目（20[redacted] 年 8 月 26 日），被験者は仙骨部に放射線療法を受け，治験開始 207 日目（20[redacted] 年 9 月 6 日）に終了した．治験開始 212 日目（20[redacted] 年 9 月 11 日），癌疼痛は回復し，被験者は退院した． 治験開始 808 日目（20[redacted] 年 4 月 30 日），被験者は疾患進行により死亡した．剖検の実施は不明である．体重減少及び食欲減退は死亡時まで持続していた．
治験薬との関連性	食欲減退：否定できない 癌疼痛：否定できる

CA209025-158-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	多形紅斑（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肺，肝臓及びリンパ節に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として皮脂欠乏性湿疹及び鶏眼があった． 初回投与は 20[redacted] 年 9 月 27 日であった． 治験開始 4 日目（20[redacted] 年 9 月 30 日），非重篤な有害事象で Grade 1 の発疹が発現し，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 4 日目），局所用ベタメタゾンの 1 日 1 回塗布による治療が開始された．被験者はムコ多糖体多硫酸エステルによる治療も受けた．次回の治験薬の投与は，発疹のため延期された．治験開始 7 日目（20[redacted] 年 10 月 3 日），被験者は上腕から前腕にかけて紅斑が多発・散在し，ゲンタマイシン，ジフェンヒドラミン，オロパタジン及びフェルビナクによる治療を受けた．

	治験開始 13 日目（20[redacted] 年 10 月 9 日），皮膚生検が行われた．治験開始 21 日目（20[redacted] 年 10 月 17 日），皮膚生検の結果は表在性の血管周囲細胞浸潤性皮膚炎であった．同日（治験開始 21 日目）に治験薬投与が再開された． 治験開始 33 日目（20[redacted] 年 10 月 29 日），被験者は発疹の悪化を訴え，身体的診察では浸潤性紅斑が認められた．治験開始 36 日目（20[redacted] 年 11 月 1 日），被験者は局所用ベタメタゾン／ゲンタマイシン配合剤の 1 日 1 回塗布による治療を開始した．治験開始 41 日目（20[redacted] 年 11 月 6 日），発疹は回復したと判断された． 治験開始 42 日目（20[redacted] 年 11 月 7 日，2 回目投与の 21 日後），被験者は重篤な有害事象で Grade 2 の多形紅斑（皮膚科医による評価）により入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．身体的診察では，体幹，胸部，背部，上肢及び下肢に落屑を伴う浮腫性紅斑及び紅斑性丘疹がみられた．被験者は，多形紅斑に対して局所用ベタメタゾンによる治療を継続した．同日（治験開始 42 日目），多形紅斑により治験薬投与を中止し，治験薬の最終投与日は治験開始 21 日目（20[redacted] 年 10 月 17 日）であった．治験開始 47 日目（20[redacted] 年 11 月 12 日），胸部 X 線検査で多発性肺転移が認められた．治験開始 49 日目（20[redacted] 年 11 月 14 日），皮膚病変は暗赤色への変色を伴って改善した．治験開始 56 日目（20[redacted] 年 11 月 21 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 11 月 23 日），被験者は退院した． 治験開始 59 日目（20[redacted] 年 11 月 24 日），多形紅斑は Grade 1 の非重篤な有害事象に改善した．被験者はサリチル酸及び局所用ベタメタゾン塗布の継続により治療した． 治験開始 111 日目（20[redacted] 年 1 月 15 日），被験者はスニチニブによる第二選択全身療法を受けた． 治験開始 119 日目（20[redacted] 年 1 月 23 日），多形紅斑は回復したと判断され，局所用ベタメタゾン／ゲンタマイシン配合剤による治療は中止された．フェルビナク，ムコ多糖体多硫酸エステル，ケトコナゾール及びオロパタジンによる治療は継続された． 治験開始 180 日目（20[redacted] 年 3 月 25 日），被験者はテムシロリムスによる第二選択全身療法を受けた． 治験開始 550 日目（20[redacted] 年 3 月 30 日），被験者は疾患進行により死亡した．剖検の実施は不明である．局所用ベタメタゾンによる治療は死亡時まで継続されていた．
治験薬との関連性	多形紅斑：否定できない

CA209025-159-[redacted]

人種	アジア人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
重篤な有害事象名	下痢（Grade 3），下痢（Grade 3），肝機能異常（Grade 3）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，7[redacted] 歳男性，肝臓，膵臓，副腎，腸肋筋，肺，腎窩，胃，リンパ節及び骨に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として慢性胃炎があった． 初回投与は 20[redacted] 年 9 月 25 日であった． 治験開始 52 日目（20[redacted] 年 11 月 15 日，4 回目投与の 7 日後），非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者はロペラミドによる治療を受けた．次回の治験薬の投与は，下痢のため延期された．治験開始 80 日目（20[redacted] 年 12 月 13 日），治験薬投与が再開された． 治験開始 118 日目（20[redacted] 年 1 月 20 日，7 回目投与の 10 日後），被験者は非重篤な有害事象である Grade 2 の下痢を発現し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．被験者はロペラミドによる治療を継続した．次回の治験薬の投与は，下痢のため延期された．治験開始 122 日目（20[redacted] 年 1 月 24 日）の臨床検査で低カリウム血症が示された．同日，食欲不振もみら

	れた．治験開始 127 日目（20[redacted]年 1 月 29 日），Grade 2 の下痢は Grade 3 に悪化した． 治験開始 128 日目（20[redacted]年 1 月 30 日），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の下痢の発現により入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．非重篤な有害事象である Grade 2 の倦怠感も報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．被験者は電解質溶液，非経口栄養剤，ロペラミド及びセファゾリンによる治療を受けた．治験開始 128 日目（20[redacted]年 1 月 30 日）の臨床検査でカリウム値は更に減少を示した．治験開始 130 日目（20[redacted]年 2 月 1 日），下痢は Grade 1 に改善した．同日（治験開始 130 日目）に倦怠感は回復した．セファゾリンによる治療は継続された．治験開始 132 日目（20[redacted]年 2 月 3 日）の臨床検査でカリウム値は増加を示した．治験開始 133 日目（20[redacted]年 2 月 4 日），下痢は Grade 1 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 133 日目，抗生物質療法はセフカペンに切り替えられた．治験開始 138 日目（20[redacted]年 2 月 9 日）に便培養が行われた（治験開始 138 日目の結果は未入手）．治験開始 139 日目（20[redacted]年 2 月 10 日），下痢は Grade 3 に悪化した． 治験開始 141 日目（20[redacted]年 2 月 12 日，7 回目投与の 33 日後），被験者は重篤な有害事象である Grade 3 の下痢及び Grade 3 の肝機能異常により入院し，治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した．非重篤な有害事象である Grade 1 の倦怠感も報告され，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．腹部エコーでは胆嚢底部に胆泥が認められた．CT 検査も実施したが，総胆管拡張症あるいは胆石は認められなかった．被験者は，電解質溶液，非経口栄養剤及び Lyteso/ソルビトールによる治療を受けた．治験開始 143 日目（20[redacted]年 2 月 14 日），被験者はセフトリアキソンによる治療を受けた．同日（治験開始 143 日目），Grade 3 の下痢は食事摂取後に Grade 2 に改善した．治験開始 146 日目（20[redacted]年 2 月 17 日），下痢は Grade 1 に改善した．被験者はセフトリアキソンを服用した．治験開始 148 日目（20[redacted]年 2 月 19 日），被験者に発熱（38.5℃）がみられたが，腹痛及び腹部圧痛はみられなかった．同日の便培養検査の結果は正常所見であった． 治験開始 149 日目（20[redacted]年 2 月 20 日），下痢は Grade 2 に悪化し，1 日中水様便がみられたと報告された（6 回／日）．眼に軽度の黄変がみられたことから，上部消化管内視鏡検査が行われ，胆嚢に少量の胆泥が認められた．血液培養では異常はなかった．治験開始 150 日目（20[redacted]年 2 月 21 日）に結腸内視鏡検査が行われ，異常所見は認められなかった．同日（治験開始 150 日目），治験薬投与は肝機能異常及び下痢のために中止され，最終投与日は治験開始 108 日目（20[redacted]年 1 月 10 日）であった．治験開始 152 日目（20[redacted]年 2 月 23 日），発熱が認められた（治験開始 152 日目の体温は未入手）．被験者はロペラミドによる治療が継続され，非経口栄養剤，ウルソデオキシコール酸及びフルルビプロフェンによる治療も受けた． 治験開始 153 日目（20[redacted]年 2 月 24 日，7 回目投与の 45 日後），肝機能異常は Grade 2 に改善した．下痢は 1 日 1～2 回となり，すでに水分摂取も可能で，平熱で異常な症状はみられなかった．被験者はファモチジンによる治療を受けた．治験開始 154 日目（20[redacted]年 2 月 25 日），被験者に発熱（38.4℃）がみられた．治験開始 155 日目（20[redacted]年 2 月 26 日），被験者は倦怠感に対して，デキサメタゾン 1 mg/日 1 日 1 回経口投与による治療が開始された．発熱は同日に回復した．治験開始 158 日目（20[redacted]年 3 月 1 日），下痢は Grade 1 に改善し，被験者は退院した．治験開始 164 日目（20[redacted]年 3 月 7 日），肝機能異常及び下痢は回復し，被験者の食欲も回復した．治験開始 168 日目（20[redacted]年 3 月 11 日）に経口デキサメタゾンの投与量は 0.5 mg/日に漸減され，治験開始 209 日目（20[redacted]年 4 月 21 日）に最終投与となった．データベース固定時で，治験開始 617 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，倦怠感の回復は報告されていなかった．
治験薬との関連性	下痢：否定できない 下痢：否定できない 肝機能異常：否定できない

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

CA209025-161-[redacted]

人種	アジア人
性別	女性
年齢	6[redacted]歳
重篤な有害事象名	腸炎（Grade 1），頭蓋内出血（Grade 2）
投与群	3 mg/kg
経緯	被験者は，6[redacted]歳女性，肺に転移のある淡明細胞型腎細胞がんであった． 関連する既往歴として*Helicobacter pylori*感染を伴う胃炎及び高血圧があった． 初回投与は20[redacted]年12月25日であった． 治験開始328日目（20[redacted]年11月17日，24回目投与の7日後），非重篤な有害事象であるGrade 1の腸炎及びGrade 1の頭蓋内出血を発現し，治験担当医師は腸炎を治験薬と関連なし，頭蓋内出血を治験薬と関連ありと判断した．同日（治験開始328日目）の事象発現前に，被験者は悪心，鈍い頭痛及び倦怠感を発現していた．治験開始329日目（20[redacted]年11月18日），被験者は2回の嘔吐により救急外来に来院した． 治験開始330日目（20[redacted]年11月19日），被験者は重篤な有害事象であるGrade 1の腸炎により入院し，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した．腹部X線検査が実施された（結果は未入手）．臨床検査で，白血球数増加及びC-反応性蛋白増加が認められた．被験者はメトクロプラミドによる治療を受けた．治験開始331日目（20[redacted]年11月20日）の臨床検査で，白血球数及びC-反応性蛋白は依然として高値であった．被験者には発熱（治験開始331日目の体温は未入手）及び頭痛がみられた．同日（治験開始331日目），被験者は思考錯乱の電子メールを送信し，左に傾く歩行がみられた．被験者はセフトリアキソンによる治療を受けた． 治験開始332日目（20[redacted]年11月21日，24回目投与の11日後），非重篤な有害事象である頭蓋内出血がGrade 2の重篤な有害事象に悪化し，入院が長期化した．頭部のCT及びMRI検査では，右前頭葉に頭蓋内出血，斑状出血及び浮腫が認められ，また静脈塞栓症の疑いも示された．治験開始333日目（20[redacted]年11月22日），脳波では軽度の異常が認められた．デジタル・サブトラクション血管造影法では明らかな所見が示されなかった． 被験者は，グリセオール®1000 mL/日，フルルビプロフェン及びアセトアミノフェンによる治療を受けた．治験開始335日目（20[redacted]年11月24日）の頭部CT再検査では出血の改善が認められた．治験開始339日目（20[redacted]年11月28日），腸炎は回復した．治験開始340日目（20[redacted]年11月29日）のデジタル・サブトラクション血管造影法では静脈梗塞後の所見が認められた．治験開始344日目（20[redacted]年12月3日）のCT再検査では，右前頭葉の浮腫は依然として改善していなかった．治験開始352日目（20[redacted]年12月11日）のCT再検査でも浮腫の改善は認められなかった．しかし，被験者の会話は正常で，症状は消失した． 治験開始363日目（20[redacted]年12月22日），治験薬投与は頭蓋内出血により中止された．被験者は6週間を超えて治験薬を投与されなかったことから治験分担医師は治験中止を決断し，最終投与日は治験開始321日目（20[redacted]年11月10日）であった．治験開始388日目（20[redacted]年1月16日），頭蓋内出血は回復した．治験開始389日目（20[redacted]年1月17日）に被験者は退院した． 治験開始437日目（20[redacted]年3月6日）の頭部CT検査では，慢性硬膜下出血が認められた． データベース固定時で，治験開始531日目（20[redacted]年6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	腸炎：否定できる 頭蓋内出血：否定できない

(5) 個々の臨床的に重要な異常

a) 血液学的検査

投与期間中及び最終投与後 30 日までに実施された血液学的検査で認められた異常値の程度は，両群で主に Grade 1-2 であった．

・Grade 3-4 の異常について，ヘモグロビン及びリンパ球絶対数減少は両群で発現頻度が 5%以上であった．ヘモグロビンはいずれの群も Grade 3 のみで，本薬群では 8.4%，エベロリムス群では 15.9%の被験者に認められ，リンパ球絶対数減は Grade 3 及び Grade 4 が本薬群ではそれぞれ 7.2%及び 0.8%，エベロリムス群ではそれぞれ 11.4%及び 1.6%の被験者で認められた．

・ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は両群ともに少なかった．

b) 血液生化学検査

肝機能検査

肝機能を血液生化学検査（AST，ALT，アルカリホスファターゼ［ALP］及び総ビリルビン）により評価した．

・本薬群で認められた異常は主に Grade 1-2 であり，2%以上の発現頻度の Grade 3-4 の異常は ALT（3.0%），ALP（2.8%），AST（2.3%）であった．エベロリムス群では 2%以上の発現頻度の Grade 3-4 の異常はなかった．

・ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は両群ともに少なかった．

本薬群では，ALT 又は AST が＞3xULN の増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが＞ 2xULN の被験者は 0.7%（3 名），ALT 又は AST が＞3xULN の増加かつ最終投与後 30 日以内での総ビリルビンが＞2xULN の被験者は 1.0%（4 名）認められた．

表 2.7.6.7-20　肝機能異常の発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg		EVEROLIMUS		合計	
	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)	異常者数	異常率 (%)
対象集団採用者数	406		397		803	
対象者数[a]	401		377		778	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULN	28	(7.0)	14	(3.7)	42	(5.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞5xULN	16	(4.0)	6	(1.6)	22	(2.8)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞10xULN	7	(1.7)	1	(0.3)	8	(1.0)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞20xULN	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
対象者数[b]	401		376		777	
総ビリルビン ＞2xULN	6	(1.5)	2	(0.5)	8	(1.0)
対象者数[c]	401		376		777	
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ＞2xULN	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.4)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後30日以内での総ビリルビン ＞2xULN	4	(1.0)	1	(0.3)	5	(0.6)
ALT（GPT） or AST（GOT） ＞3xULNかつ前後1日以内での総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP＜2xULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

最終投与後30日までのデータを対象に集計した.
ULNはUpper Limit of Normalを示す.
a）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）を測定している被験者.
b）治験薬投与後に1回以上，総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.
c）治験薬投与後に1回以上，ALT（GPT）又はAST（GOT）及び総ビリルビンを測定している被験者を対象とした.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 8.11.2.1-2］

腎機能検査

両群とも投与期間中に 1 回以上の測定が行われた被験者の多くでは，クレアチニンは投与期間中正常であった.

クレアチニンの異常は両群で主に Grade 1-2 であった．両群で Grade 3 のクレアチニンの異常が 1.3%（5 名）に認められ，Grade 4 の異常は本薬群で 0.8%（3 名），エベロリムス群で 0.3%（1 名）に認められた.

ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は両群ともに少なかった．クレアチニンの増加が本薬群では 8 名（Grade 3 が 5 名），エベロリムス群では 5 名（Grade 3 が 4 名）に認められた.

甲状腺機能検査

両群とも被験者の多くは，ベースライン及び投与期間中のいずれも TSH は正常であった.

- TSH が高値（＞ULN）でベースラインの TSH が基準値内の被験者は，エベロリムス群（10.5%）と比較して本薬群（19.6%）で多かった.
- 1 回以上 TSH が高値（＞ULN）で，1 回以上 $freeT_3/freeT_4$ が低値（＜LLN）の被験者は，エベロリムス群（5.0%）と比較して本薬群（13.4%）で多かった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

・TSH が低値（＜LLN）で，1 回以上 $freeT_3/freeT_4$ が高値（＞ULN）の被験者は，エベロリムス群（2.5%）と比較して本薬群（5.0%）で多かった．
・TSH が低値（＜LLN）でベースラインの TSH が LLN 以上の被験者については，両群で有意な差はなかった．

表 2.7.6.7-21　甲状腺機能異常（ONO-4538-03/CA209025 試験）

	Nivolumab N = 382	Everolimus N = 361	Total N = 743
TSH > ULN	148 (38.7)	70 (19.4)	218 (29.3)
TSH > ULN			
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	75 (19.6)	38 (10.5)	113 (15.2)
TSH > ULN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	51 (13.4)	18 (5.0)	69 (9.3)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	38 (9.9)	18 (5.0)	56 (7.5)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	59 (15.4)	34 (9.4)	93 (12.5)
TSH < LLN	59 (15.4)	55 (15.2)	114 (15.3)
TSH < LLN			
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	45 (11.8)	42 (11.6)	87 (11.7)
TSH < LLN			
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	19 (5.0)	9 (2.5)	28 (3.8)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	19 (5.0)	15 (4.2)	34 (4.6)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	21 (5.5)	31 (8.6)	52 (7.0)

Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Within a 2-week window after the abnormal TSH test date.
(B) Includes subjects with TSH abnormality and with no FT3/FT4 test values in the 2-week window or with non-abnormal value(s) from only one of the two tests and no value from the other test.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-03/CA209025 試験）Table 8.11.2.3-1］

2.7.6.7.5 PD-L1

PD-L1 発現が 1%，5%又は 10%を陽性とした各部分集団では，有害事象発現率に一貫性のある差異は認められなかった．

2.7.6.7.6 免疫原性

ベースライン及び治験薬投与後に ADA を評価できた本薬群の 371 名のうち，投与開始後に陽性であったのは 7.3%（27 名）であった．なお，ベースラインで陽性であったのは 2.7%（10 名）であった．

- persistent positive であった被験者は 0.3%（1 名）であった．
- 中和抗体が陽性であった被験者は認められなかった．
- 陽性検体の抗体価の最も高い値は 256 であり，1 名の被験者においてのみ認められた．この被験者では，本薬投与開始後 2 週間の 1 時点でのみ ADA 陽性であった．その他の被験者の抗体価は 16 より低値であった．
- 26 名の被験者で過敏症／注入反応のカテゴリーの有害事象が認められたが，26 名すべての被験者は ADA が陰性であった．

本薬の ADA の発現率は低く，安全性への影響は認められなかった．

2.7.6.7.7 健康関連 QOL

84%の被験者でベースライン時の FKSI-DRS が記録され，81～94%の被験者で 1 年目の各サイクルの 1 日目に FKSI-DRS が記録された．本薬群の約 92%の被験者でベースラインからフォローアップの 2 年間にベースラインを上回る QOL の評価（投与前に評価）が認められた．一方，エベロリムス群では 8%の被験者でベースラインを上回る QOL の評価（投与前に評価）が認められた．疾患関連の症状の進行率の中央値はエベロリムス群（54.2%［95%CI：48.8，59.6］）と比較して本薬群（41.2%［95%CI：35.7，46.9］）で低かった．

2.7.6.7.8 結論

有効性

- 進行性又は転移性の RCC 患者に対する本薬単剤療法とエベロリムスを比較した本治験の結果，主要評価項目である OS において本薬群とエベロリムス群に統計学的な有意差が認められ，本薬は臨床的に意義のある改善を示すことが確認された．
- 副次的評価項目の ORR についても，両群に統計学的に有意な差が認められ，本薬は臨床的に意義のある改善を示すことが確認された．

・副次評価項目の PFS については両群に統計学的に有意な差は認められなかったが，Kaplan-Meier 曲線は時間経過とともに本薬群がエベロリムス群と比較して優る結果となり，長期の PFS 評価では，本薬群がエベロリムス群を上回る可能性が示唆された．
・PD-L1 の発現に関係なく，エベロリムス群と比較して本薬群での生存率の改善が認められた．

安全性

・本薬群の毒性に起因する死亡は認められず，エベロリムス群と比較して本薬群で死亡例は少なかった．
・重篤な有害事象及び副作用の発現頻度は両群で類似しており，投与中止に至った有害事象及び副作用についても類似していた．
・高い Grade の有害事象及び全 Grade の副作用はエベロリムス群と比較して本薬群で発現頻度が低かった．
・全 Grade の有害事象及び Grade 3-4 の有害事象の発現頻度は両群で類似していた．
・ほとんどの留意すべき有害事象は Grade が低く，回復した．また，治療ガイドラインに従った治療法で管理が可能であった．
・安全性のプロファイルは PD-L1 発現の有無で同等であった．
・本治験での本薬及びエベロリムスの全般的な安全性プロファイルは，これまでに報告されているデータと，その種類，頻度，重症度とも一致したものであった．本薬単剤療法の安全性に新たに配慮すべき事項は認められなかった．

免疫原性

・ADA 陽性の被験者の割合は低く，中和抗体が陽性の被験者は認められなかったこと，及び過敏症／注入反応が ADA 陽性被験者で観察されず，安全性への影響が認められなかったことから，本薬の免疫原性は臨床的に意義のあるものではないと考えられる．

FKSI-DRS による評価

・本薬により疾患関連の症状の進行率の改善が認められた．本薬群のスコアはベースラインからの継続的な改善が大部分の被験者で認められたことから，QOL を改善することが示唆された．

2.7.6.8 付録

表 2.7.6.8-1 有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	17	(100.0)	17	(94.4)	85	(98.8)	53	(98.1)	131	(100.0)	303	(99.0)
血液およびリンパ系障害	3	(17.6)	7	(38.9)	14	(16.3)	11	(20.4)	32	(24.4)	67	(21.9)
貧血			3	(16.7)	8	(9.3)	4	(7.4)	20	(15.3)	35	(11.4)
赤芽球癆									1	(0.8)	1	(0.3)
好酸球増加症			1	(5.6)					1	(0.8)	2	(0.7)
ヘモグロビン血症					1	(1.2)					1	(0.3)
白血球増加症					1	(1.2)	2	(3.7)	6	(4.6)	9	(2.9)
白血球減少症	1	(5.9)	2	(11.1)	1	(1.2)	1	(1.9)			5	(1.6)
リンパ節痛							1	(1.9)			1	(0.3)
リンパ節症									3	(2.3)	3	(1.0)
リンパ球減少症	2	(11.8)	3	(16.7)	4	(4.7)	5	(9.3)	4	(3.1)	18	(5.9)
好中球減少症			1	(5.6)	2	(2.3)					3	(1.0)
汎血球減少症	1	(5.9)	1	(5.6)					2	(1.5)	4	(1.3)
血小板減少症							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
血小板増加症					1	(1.2)					1	(0.3)
心臓障害			1	(5.6)	10	(11.6)	10	(18.5)	24	(18.3)	45	(14.7)
急性心筋梗塞									1	(0.8)	1	(0.3)
不安定狭心症									1	(0.8)	1	(0.3)
不整脈							1	(1.9)			1	(0.3)
上室性不整脈									1	(0.8)	1	(0.3)
冠動脈硬化症							1	(1.9)			1	(0.3)
心房細動							1	(1.9)	5	(3.8)	6	(2.0)
心房粗動					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
徐脈							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
うっ血性心不全							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
心タンポナーデ									1	(0.8)	1	(0.3)
心筋梗塞							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
動悸					1	(1.2)			4	(3.1)	5	(1.6)
心嚢液貯留							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
洞性徐脈					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
洞性頻脈					1	(1.2)	2	(3.7)			3	(1.0)
上室性期外収縮									1	(0.8)	1	(0.3)
頻脈			1	(5.6)	6	(7.0)	1	(1.9)	8	(6.1)	16	(5.2)
心室性期外収縮					1	(1.2)					1	(0.3)
虚血性心筋症									1	(0.8)	1	(0.3)
心肺不全									1	(0.8)	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(5.9)	1	(5.6)	5	(5.8)	6	(11.1)	6	(4.6)	19	(6.2)
難聴					1	(1.2)					1	(0.3)
耳痛	1	(5.9)					1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
乗物酔い							1	(1.9)			1	(0.3)
耳鳴			1	(5.6)	2	(2.3)	2	(3.7)	1	(0.8)	6	(2.0)
回転性めまい									1	(0.8)	1	(0.3)
頭位性回転性めまい					1	(1.2)					1	(0.3)
片耳難聴							2	(3.7)			2	(0.7)
聴力低下					1	(1.2)	2	(3.7)	1	(0.8)	4	(1.3)
耳垢栓塞	1	(5.9)									1	(0.3)
耳閉									1	(0.8)	1	(0.3)
耳不快感									1	(0.8)	1	(0.3)
乳突洞滲出液									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
内分泌障害	2	(11.8)	1	(5.6)	9	(10.5)	2	(3.7)	9	(6.9)	23	(7.5)
副腎機能不全									2	(1.5)	2	(0.7)
クッシング症候群					1	(1.2)					1	(0.3)
甲状腺機能亢進症	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
甲状腺機能低下症	1	(5.9)	1	(5.6)	6	(7.0)	1	(1.9)	5	(3.8)	14	(4.6)
続発性副腎皮質機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
甲状腺炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
自己免疫性甲状腺炎					1	(1.2)					1	(0.3)
下垂体炎									1	(0.8)	1	(0.3)
眼障害	4	(23.5)	2	(11.1)	16	(18.6)	11	(20.4)	18	(13.7)	51	(16.7)
眼瞼炎									1	(0.8)	1	(0.3)
白内障					2	(2.3)	1	(1.9)			3	(1.0)
霰粒腫					1	(1.2)					1	(0.3)
結膜出血	1	(5.9)									1	(0.3)
結膜炎			1	(5.6)	1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
複視					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
眼乾燥	1	(5.9)			2	(2.3)	2	(3.7)	2	(1.5)	7	(2.3)
眼球突出症									2	(1.5)	2	(0.7)
眼刺激									1	(0.8)	1	(0.3)
眼痛	1	(5.9)					2	(3.7)			3	(1.0)
眼部腫脹									1	(0.8)	1	(0.3)
眼瞼下垂	1	(5.9)									1	(0.3)
流涙増加			1	(5.6)	3	(3.5)	2	(3.7)	1	(0.8)	7	(2.3)
兎眼							1	(1.9)			1	(0.3)
黄斑変性	1	(5.9)									1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
眼充血									1	(0.8)	1	(0.3)
眼窩周囲浮腫			1	(5.6)							1	(0.3)
羞明					2	(2.3)			2	(1.5)	4	(1.3)
光視症					1	(1.2)					1	(0.3)
老視							1	(1.9)			1	(0.3)
網膜変性					1	(1.2)					1	(0.3)
網膜症									1	(0.8)	1	(0.3)
ブドウ膜炎							1	(1.9)			1	(0.3)
霧視					2	(2.3)	1	(1.9)	3	(2.3)	6	(2.0)
視力低下					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
視力障害	1	(5.9)			1	(1.2)			1	(0.8)	3	(1.0)
硝子体浮遊物							1	(1.9)			1	(0.3)
硝子体出血							1	(1.9)			1	(0.3)
黄斑円孔					1	(1.2)					1	(0.3)
結膜充血							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
眼瞼そう痒症					1	(1.2)					1	(0.3)
眼そう痒症					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
強膜充血							1	(1.9)			1	(0.3)
眼瞼痛					1	(1.2)					1	(0.3)
マイボーム腺機能不全					1	(1.2)	2	(3.7)	1	(0.8)	4	(1.3)
胃腸障害	13	(76.5)	11	(61.1)	62	(72.1)	41	(75.9)	106	(80.9)	233	(76.1)
腹部不快感					2	(2.3)	3	(5.6)	5	(3.8)	10	(3.3)
腹部膨満	1	(5.9)	2	(11.1)	6	(7.0)	6	(11.1)	14	(10.7)	29	(9.5)
腹痛	1	(5.9)	2	(11.1)	13	(15.1)	7	(13.0)	13	(9.9)	36	(11.8)
下腹部痛	1	(5.9)	1	(5.6)	3	(3.5)	2	(3.7)	5	(3.8)	12	(3.9)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
上腹部痛	1	(5.9)	1	(5.6)	5	(5.8)	5	(9.3)	9	(6.9)	21	(6.9)
腹部圧痛							1	(1.9)			1	(0.3)
アフタ性口内炎									1	(0.8)	1	(0.3)
腹水			1	(5.6)	1	(1.2)			2	(1.5)	4	(1.3)
口唇炎									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸炎			1	(5.6)	2	(2.3)	2	(3.7)	4	(3.1)	9	(2.9)
便秘	7	(41.2)	3	(16.7)	18	(20.9)	15	(27.8)	35	(26.7)	78	(25.5)
下痢	3	(17.6)	3	(16.7)	37	(43.0)	23	(42.6)	39	(29.8)	105	(34.3)
腸憩室							2	(3.7)	2	(1.5)	4	(1.3)
口内乾燥	2	(11.8)			13	(15.1)	5	(9.3)	12	(9.2)	32	(10.5)
消化不良	1	(5.9)	3	(16.7)	6	(7.0)	1	(1.9)	12	(9.2)	23	(7.5)
嚥下障害	1	(5.9)	1	(5.6)	1	(1.2)	4	(7.4)	5	(3.8)	12	(3.9)
おくび					2	(2.3)	2	(3.7)			4	(1.3)
便失禁									1	(0.8)	1	(0.3)
変色便					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
鼓腸	1	(5.9)	2	(11.1)	4	(4.7)	2	(3.7)	1	(0.8)	10	(3.3)
排便回数増加			1	(5.6)					1	(0.8)	2	(0.7)
胃炎			1	(5.6)			1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
胃腸管瘻							1	(1.9)			1	(0.3)
胃食道逆流性疾患			1	(5.6)	1	(1.2)	3	(5.6)	3	(2.3)	8	(2.6)
胃腸出血					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
消化管穿孔									1	(0.8)	1	(0.3)
歯肉出血					1	(1.2)					1	(0.3)
歯肉痛					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
舌炎									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
舌痛					1	(1.2)					1	(0.3)
血便排泄									2	(1.5)	2	(0.7)
痔核					1	(1.2)	2	(3.7)	1	(0.8)	4	(1.3)
裂孔ヘルニア									1	(0.8)	1	(0.3)
鼠径ヘルニア									1	(0.8)	1	(0.3)
腸閉塞			1	(5.6)							1	(0.3)
腸重積症					1	(1.2)					1	(0.3)
口唇浮腫					1	(1.2)					1	(0.3)
口唇腫脹									1	(0.8)	1	(0.3)
口唇潰瘍					1	(1.2)					1	(0.3)
吸収不良					1	(1.2)					1	(0.3)
結腸メラノーシス							1	(1.9)			1	(0.3)
口腔内潰瘍形成									2	(1.5)	2	(0.7)
粘液便			1	(5.6)			1	(1.9)			2	(0.7)
悪心	3	(17.6)	4	(22.2)	23	(26.7)	17	(31.5)	45	(34.4)	92	(30.1)
嚥下痛									1	(0.8)	1	(0.3)
口腔内不快感					1	(1.2)					1	(0.3)
口腔内痛							2	(3.7)	3	(2.3)	5	(1.6)
膵炎					1	(1.2)					1	(0.3)
耳下腺腫大					1	(1.2)					1	(0.3)
肛門周囲痛					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
直腸出血							2	(3.7)	3	(2.3)	5	(1.6)
レッチング					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
歯の知覚過敏							1	(1.9)			1	(0.3)
小腸閉塞					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
脾臓動脈瘤					1	(1.2)					1	(0.3)
脂肪便					1	(1.2)					1	(0.3)
口内炎					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
舌障害									1	(0.8)	1	(0.3)
舌浮腫									1	(0.8)	1	(0.3)
舌潰瘍							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
歯痛			1	(5.6)	3	(3.5)					4	(1.3)
嘔吐	3	(17.6)	3	(16.7)	15	(17.4)	13	(24.1)	36	(27.5)	70	(22.9)
直腸分泌物									1	(0.8)	1	(0.3)
口唇水疱									1	(0.8)	1	(0.3)
腸管粘膜肥厚									1	(0.8)	1	(0.3)
歯不快感									1	(0.8)	1	(0.3)
痔出血					1	(1.2)					1	(0.3)
歯垢									1	(0.8)	1	(0.3)
口の感覚鈍麻									1	(0.8)	1	(0.3)
耳介側頭神経症候群			1	(5.6)							1	(0.3)
腹部ヘルニア					2	(2.3)					2	(0.7)
胃腸管閉塞			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
腹壁血腫			1	(5.6)							1	(0.3)
肛門そう痒症					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(94.1)	11	(61.1)	61	(70.9)	41	(75.9)	106	(80.9)	235	(76.8)
無力症					6	(7.0)	3	(5.6)	10	(7.6)	19	(6.2)
胸部不快感			1	(5.6)	1	(1.2)	5	(9.3)	12	(9.2)	19	(6.2)
胸痛	1	(5.9)			7	(8.1)	4	(7.4)	14	(10.7)	26	(8.5)
悪寒			1	(5.6)	5	(5.8)	5	(9.3)	14	(10.7)	25	(8.2)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
泣き							1	(1.9)			1	(0.3)
溢出					1	(1.2)					1	(0.3)
顔面浮腫									1	(0.8)	1	(0.3)
疲労	10	(58.8)	8	(44.4)	42	(48.8)	32	(59.3)	76	(58.0)	168	(54.9)
冷感							1	(1.9)			1	(0.3)
びくびく感							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
歩行障害	2	(11.8)	1	(5.6)			1	(1.9)	4	(3.1)	8	(2.6)
ヘルニア					1	(1.2)					1	(0.3)
空腹					1	(1.2)					1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	2	(11.8)	1	(5.6)	6	(7.0)	3	(5.6)	2	(1.5)	14	(4.6)
注射部位出血									1	(0.8)	1	(0.3)
注射部位反応							1	(1.9)			1	(0.3)
易刺激性					3	(3.5)	2	(3.7)	1	(0.8)	6	(2.0)
局所腫脹					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
倦怠感					3	(3.5)			4	(3.1)	7	(2.3)
粘膜の炎症					1	(1.2)			8	(6.1)	9	(2.9)
多臓器不全									1	(0.8)	1	(0.3)
浮腫			1	(5.6)	2	(2.3)	2	(3.7)	4	(3.1)	9	(2.9)
末梢性浮腫	4	(23.5)	2	(11.1)	19	(22.1)	10	(18.5)	24	(18.3)	59	(19.3)
疼痛	4	(23.5)			7	(8.1)	6	(11.1)	8	(6.1)	25	(8.2)
発熱	4	(23.5)	6	(33.3)	14	(16.3)	7	(13.0)	30	(22.9)	61	(19.9)
口渇					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
乾燥症			1	(5.6)							1	(0.3)
腋窩痛	1	(5.9)					2	(3.7)	2	(1.5)	5	(1.6)
限局性浮腫					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
カテーテル留置部位出血							1	(1.9)			1	(0.3)
注射部位変色									1	(0.8)	1	(0.3)
カテーテル留置部位疼痛					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
カテーテル留置部位そう痒感							1	(1.9)			1	(0.3)
注入部位疼痛					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
注入部位そう痒感									1	(0.8)	1	(0.3)
小結節	2	(11.8)			1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	5	(1.6)
注射部位不快感	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
温度変化不耐症					1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
早期満腹					1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
異物感			1	(5.6)							1	(0.3)
疾患進行			1	(5.6)							1	(0.3)
非心臓性胸痛					2	(2.3)	1	(1.9)	2	(1.5)	5	(1.6)
医療機器関連の血栓症							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
注入部位血管外漏出			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
注入部位血腫									1	(0.8)	1	(0.3)
製品の異味									1	(0.8)	1	(0.3)
脊椎痛					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
肝胆道系障害	1	(5.9)	3	(16.7)	1	(1.2)	4	(7.4)	6	(4.6)	15	(4.9)
急性胆嚢炎									1	(0.8)	1	(0.3)
胆石症							2	(3.7)			2	(0.7)
肝不全			1	(5.6)	1	(1.2)			1	(0.8)	3	(1.0)
脂肪肝			1	(5.6)			1	(1.9)			2	(0.7)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症	1	(5.9)	2	(11.1)					1	(0.8)	4	(1.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
胆汁うっ滞性黄疸									2	(1.5)	2	(0.7)
門脈血栓症									1	(0.8)	1	(0.3)
免疫系障害			1	(5.6)	2	(2.3)	1	(1.9)	8	(6.1)	12	(3.9)
薬物過敏症			1	(5.6)							1	(0.3)
過敏症							1	(1.9)	4	(3.1)	5	(1.6)
季節性アレルギー			1	(5.6)	2	(2.3)			4	(3.1)	7	(2.3)
感染症および寄生虫症	7	(41.2)	8	(44.4)	31	(36.0)	28	(51.9)	58	(44.3)	132	(43.1)
虫垂炎							1	(1.9)			1	(0.3)
乳房蜂巣炎									1	(0.8)	1	(0.3)
気管支炎					4	(4.7)	2	(3.7)	3	(2.3)	9	(2.9)
気管支肺アスペルギルス症									1	(0.8)	1	(0.3)
カンジダ症	1	(5.9)	1	(5.6)			2	(3.7)	2	(1.5)	6	(2.0)
蜂巣炎			1	(5.6)			2	(3.7)	5	(3.8)	8	(2.6)
憩室炎							2	(3.7)	2	(1.5)	4	(1.3)
耳感染									1	(0.8)	1	(0.3)
蓄膿							1	(1.9)			1	(0.3)
眼感染					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
毛包炎									1	(0.8)	1	(0.3)
真菌感染							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
皮膚真菌感染	1	(5.9)							2	(1.5)	3	(1.0)
ウイルス性胃腸炎					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
帯状疱疹							1	(1.9)			1	(0.3)
麦粒腫							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
感染					2	(2.3)	2	(3.7)	4	(3.1)	8	(2.6)
インフルエンザ					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
カンジダ性間擦疹							1	(1.9)			1	(0.3)
ヘルペス性角膜炎							1	(1.9)			1	(0.3)
喉頭炎					1	(1.2)					1	(0.3)
大葉性肺炎							2	(3.7)			2	(0.7)
ライム病					1	(1.2)					1	(0.3)
鼻咽頭炎	1	(5.9)	1	(5.6)	2	(2.3)	2	(3.7)	7	(5.3)	13	(4.2)
食道カンジダ症									1	(0.8)	1	(0.3)
口腔カンジダ症					1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
精巣炎					1	(1.2)					1	(0.3)
中耳炎	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
骨盤膿瘍							1	(1.9)			1	(0.3)
咽頭炎									1	(0.8)	1	(0.3)
レンサ球菌性咽頭炎					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
肺炎	1	(5.9)			3	(3.5)	6	(11.1)	10	(7.6)	20	(6.5)
クレブシエラ菌性肺炎							1	(1.9)			1	(0.3)
肺真菌症									1	(0.8)	1	(0.3)
腎盂腎炎									1	(0.8)	1	(0.3)
鼻炎	1	(5.9)	1	(5.6)			1	(1.9)			3	(1.0)
サルモネラ症									1	(0.8)	1	(0.3)
敗血症					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
敗血症性ショック							1	(1.9)			1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(5.9)			3	(3.5)	2	(3.7)	10	(7.6)	16	(5.2)
皮膚感染					2	(2.3)					2	(0.7)
股部白癬					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
足部白癬									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
歯膿瘍					1	(1.2)					1	(0.3)
上気道感染	2	(11.8)	5	(27.8)	6	(7.0)	3	(5.6)	13	(9.9)	29	(9.5)
尿路感染			2	(11.1)	5	(5.8)	4	(7.4)	9	(6.9)	20	(6.5)
膣感染					1	(1.2)					1	(0.3)
ウイルス感染	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)			3	(1.0)
口腔感染							1	(1.9)			1	(0.3)
尿路性敗血症									1	(0.8)	1	(0.3)
歯感染					3	(3.5)	2	(3.7)	1	(0.8)	6	(2.0)
切開部位膿瘍							1	(1.9)			1	(0.3)
肺敗血症									1	(0.8)	1	(0.3)
大腸菌性尿路感染									1	(0.8)	1	(0.3)
腹部感染							1	(1.9)			1	(0.3)
パルボウイルス感染									1	(0.8)	1	(0.3)
シュードモナス菌性肺感染							1	(1.9)			1	(0.3)
ブドウ球菌感染									1	(0.8)	1	(0.3)
細菌性肺炎									1	(0.8)	1	(0.3)
クロストリジウム感染							1	(1.9)			1	(0.3)
真菌性性器感染					1	(1.2)					1	(0.3)
肺感染							2	(3.7)			2	(0.7)
爪感染					1	(1.2)					1	(0.3)
真菌性肺炎							1	(1.9)			1	(0.3)
外陰膣真菌感染					1	(1.2)					1	(0.3)
会陰感染					1	(1.2)					1	(0.3)
口腔ヘルペス			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症			2	(11.1)	20	(23.3)	11	(20.4)	32	(24.4)	65	(21.2)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 12）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
動物咬傷							1	(1.9)			1	(0.3)
節足動物咬傷									2	(1.5)	2	(0.7)
造影剤反応									1	(0.8)	1	(0.3)
転倒					5	(5.8)	1	(1.9)	3	(2.3)	9	(2.9)
大腿骨骨折									1	(0.8)	1	(0.3)
腓骨骨折					1	(1.2)					1	(0.3)
手骨折									1	(0.8)	1	(0.3)
股関節部骨折									2	(1.5)	2	(0.7)
裂傷									1	(0.8)	1	(0.3)
眼窩周囲血腫							1	(1.9)			1	(0.3)
肋骨骨折					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
交通事故									1	(0.8)	1	(0.3)
手首関節骨折									1	(0.8)	1	(0.3)
擦過傷					1	(1.2)			5	(3.8)	6	(2.0)
胸椎骨折							1	(1.9)			1	(0.3)
肉離れ					3	(3.5)			1	(0.8)	4	(1.3)
挫傷					3	(3.5)	5	(9.3)	6	(4.6)	14	(4.6)
注入に伴う反応			1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	6	(4.6)	14	(4.6)
創傷									2	(1.5)	2	(0.7)
熱傷					1	(1.2)					1	(0.3)
創合併症							1	(1.9)			1	(0.3)
喉頭損傷							1	(1.9)			1	(0.3)
切開部位痛					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
関節損傷							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
骨盤骨折					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 13）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
四肢損傷					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
術後創合併症									1	(0.8)	1	(0.3)
歯牙破折					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
処置による疼痛			1	(5.6)					2	(1.5)	3	(1.0)
処置後血尿									1	(0.8)	1	(0.3)
処置によるめまい							1	(1.9)			1	(0.3)
腸管吻合合併症									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚創傷							1	(1.9)			1	(0.3)
臨床検査	9	(52.9)	8	(44.4)	41	(47.7)	33	(61.1)	73	(55.7)	164	(53.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長					1	(1.2)					1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(5.6)	11	(12.8)	3	(5.6)	7	(5.3)	22	(7.2)
アミラーゼ増加							1	(1.9)			1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(5.6)	9	(10.5)	3	(5.6)	4	(3.1)	17	(5.6)
抱合ビリルビン増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中アルブミン減少									3	(2.3)	3	(1.0)
血中重炭酸塩減少					2	(2.3)					2	(0.7)
血中ビリルビン増加			2	(11.1)			1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
血中カルシウム増加					1	(1.2)					1	(0.3)
血中コレステロール増加					1	(1.2)					1	(0.3)
血中コルチコトロピン増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	(5.6)							1	(0.3)
血中クレアチニン減少	1	(5.9)									1	(0.3)
血中クレアチニン増加	1	(5.9)	1	(5.6)	4	(4.7)	2	(3.7)	8	(6.1)	16	(5.2)
血中ブドウ糖増加			1	(5.6)	1	(1.2)	1	(1.9)	4	(3.1)	7	(2.3)
血中鉄減少							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 14）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(11.8)			1	(1.2)			1	(0.8)	4	(1.3)
血中マグネシウム減少									1	(0.8)	1	(0.3)
血中カリウム減少	1	(5.9)									1	(0.3)
血中カリウム増加									1	(0.8)	1	(0.3)
拡張期血圧低下					1	(1.2)					1	(0.3)
拡張期血圧上昇									1	(0.8)	1	(0.3)
血圧上昇					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
血中ナトリウム減少					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
血中テストステロン減少			1	(5.6)							1	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(11.8)	1	(5.6)	2	(2.3)	3	(5.6)	4	(3.1)	12	(3.9)
血中尿素増加									2	(1.5)	2	(0.7)
血中尿酸							1	(1.9)			1	(0.3)
血中尿酸増加					3	(3.5)	5	(9.3)	3	(2.3)	11	(3.6)
体温上昇							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
心雑音									1	(0.8)	1	(0.3)
ＣＤ４リンパ球減少	1	(5.9)					1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
好酸球数増加									2	(1.5)	2	(0.7)
グラム染色陽性									1	(0.8)	1	(0.3)
顆粒球数減少	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
ヘマトクリット減少							1	(1.9)			1	(0.3)
ヘモグロビン					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
ヘモグロビン減少	2	(11.8)	3	(16.7)	12	(14.0)	7	(13.0)	19	(14.5)	43	(14.1)
ヘモグロビン増加							1	(1.9)			1	(0.3)
心拍数増加									2	(1.5)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 15）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
国際標準比増加									2	(1.5)	2	(0.7)
眼圧上昇							1	(1.9)			1	(0.3)
リパーゼ増加					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
リンパ球数異常							1	(1.9)			1	(0.3)
リンパ球数減少					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
好中球数減少	1	(5.9)			1	(1.2)			2	(1.5)	4	(1.3)
好中球数増加	2	(11.8)									2	(0.7)
血小板数異常					1	(1.2)					1	(0.3)
血小板数減少					3	(3.5)	3	(5.6)	5	(3.8)	11	(3.6)
前立腺特異性抗原増加			1	(5.6)							1	(0.3)
総蛋白減少					1	(1.2)					1	(0.3)
総蛋白増加					1	(1.2)					1	(0.3)
赤血球数減少									1	(0.8)	1	(0.3)
体重減少	4	(23.5)	1	(5.6)	11	(12.8)	10	(18.5)	22	(16.8)	48	(15.7)
体重増加			1	(5.6)	5	(5.8)	5	(9.3)	5	(3.8)	16	(5.2)
白血球数減少	2	(11.8)			4	(4.7)	2	(3.7)	5	(3.8)	13	(4.2)
白血球数増加	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	1	(0.8)	7	(2.3)
血中リン減少					1	(1.2)			7	(5.3)	8	(2.6)
血中リン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性									1	(0.8)	1	(0.3)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常									1	(0.8)	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇			1	(5.6)			2	(3.7)			3	(1.0)
遊離サイロキシン減少	1	(5.9)	1	(5.6)							2	(0.7)
遊離サイロキシン増加	1	(5.9)									1	(0.3)
リンパ節触知									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 16）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
トロポニン増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.9)	2	(11.1)	3	(3.5)	2	(3.7)	6	(4.6)	14	(4.6)
尿量増加									1	(0.8)	1	(0.3)
抗核抗体陽性									2	(1.5)	2	(0.7)
ビタミンD減少							2	(3.7)			2	(0.7)
CD４リンパ球異常							1	(1.9)			1	(0.3)
抗核抗体増加									2	(1.5)	2	(0.7)
ブドウ球菌検査陽性									1	(0.8)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	12	(70.6)	10	(55.6)	51	(59.3)	28	(51.9)	76	(58.0)	177	(57.8)
アシドーシス									1	(0.8)	1	(0.3)
悪液質	1	(5.9)	1	(5.6)	1	(1.2)					3	(1.0)
脱水	3	(17.6)	3	(16.7)	8	(9.3)	5	(9.3)	17	(13.0)	36	(11.8)
糖尿病	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
成長障害			2	(11.1)	1	(1.2)			2	(1.5)	5	(1.6)
水分過負荷									1	(0.8)	1	(0.3)
耐糖能障害									1	(0.8)	1	(0.3)
痛風					1	(1.2)					1	(0.3)
高カルシウム血症	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	1	(0.8)	7	(2.3)
高コレステロール血症									1	(0.8)	1	(0.3)
高血糖	5	(29.4)	1	(5.6)	18	(20.9)	4	(7.4)	10	(7.6)	38	(12.4)
高カリウム血症					5	(5.8)	1	(1.9)	6	(4.6)	12	(3.9)
高ナトリウム血症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
高トリグリセリド血症					1	(1.2)					1	(0.3)
高尿酸血症	1	(5.9)	1	(5.6)	7	(8.1)	1	(1.9)	2	(1.5)	12	(3.9)
低アルブミン血症	1	(5.9)			5	(5.8)	2	(3.7)	2	(1.5)	10	(3.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 17）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
低カルシウム血症					4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	7	(2.3)
低血糖症	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	5	(1.6)
低カリウム血症			1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	4	(3.1)	12	(3.9)
低マグネシウム血症			1	(5.6)			2	(3.7)	4	(3.1)	7	(2.3)
低ナトリウム血症	2	(11.8)	2	(11.1)	8	(9.3)	2	(3.7)	6	(4.6)	20	(6.5)
低リン酸血症			3	(16.7)	10	(11.6)	4	(7.4)	8	(6.1)	25	(8.2)
低蛋白血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低尿酸血症							1	(1.9)			1	(0.3)
血液量減少症									1	(0.8)	1	(0.3)
食欲亢進									1	(0.8)	1	(0.3)
鉄欠乏			1	(5.6)	2	(2.3)			1	(0.8)	4	(1.3)
乳酸アシドーシス									1	(0.8)	1	(0.3)
代謝性アシドーシス									2	(1.5)	2	(0.7)
ビタミンＢ１２欠乏							1	(1.9)			1	(0.3)
ビタミンD欠乏					1	(1.2)					1	(0.3)
栄養障害							1	(1.9)			1	(0.3)
食欲減退	7	(41.2)	6	(33.3)	31	(36.0)	17	(31.5)	46	(35.1)	107	(35.0)
高クレアチニン血症					1	(1.2)					1	(0.3)
過小食									2	(1.5)	2	(0.7)
２型糖尿病									1	(0.8)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	13	(76.5)	7	(38.9)	54	(62.8)	29	(53.7)	85	(64.9)	188	(61.4)
関節痛	6	(35.3)	5	(27.8)	21	(24.4)	10	(18.5)	21	(16.0)	63	(20.6)
関節炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
背部痛	6	(35.3)	1	(5.6)	14	(16.3)	13	(24.1)	34	(26.0)	68	(22.2)
骨痛					4	(4.7)			2	(1.5)	6	(2.0)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 18）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
尾骨痛					1	(1.2)					1	(0.3)
外骨腫									2	(1.5)	2	(0.7)
側腹部痛					4	(4.7)	2	(3.7)	6	(4.6)	12	(3.9)
単径部痛	3	(17.6)	1	(5.6)	1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	9	(2.9)
関節硬直					2	(2.3)			3	(2.3)	5	(1.6)
関節腫脹									2	(1.5)	2	(0.7)
筋痙縮	1	(5.9)			3	(3.5)	3	(5.6)	14	(10.7)	21	(6.9)
筋攣縮	1	(5.9)					1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
筋力低下	3	(17.6)			6	(7.0)	4	(7.4)	14	(10.7)	27	(8.8)
筋骨格痛	1	(5.9)			12	(14.0)	6	(11.1)	24	(18.3)	43	(14.1)
筋肉痛	1	(5.9)	1	(5.6)	10	(11.6)	5	(9.3)	8	(6.1)	25	(8.2)
筋炎							1	(1.9)			1	(0.3)
頚部痛	2	(11.8)	1	(5.6)	5	(5.8)	3	(5.6)	2	(1.5)	13	(4.2)
変形性関節症									1	(0.8)	1	(0.3)
四肢痛	3	(17.6)	1	(5.6)	10	(11.6)	7	(13.0)	15	(11.5)	36	(11.8)
顎痛			1	(5.6)	2	(2.3)			3	(2.3)	6	(2.0)
関節周囲炎									1	(0.8)	1	(0.3)
足底筋膜炎									1	(0.8)	1	(0.3)
多発性関節炎					1	(1.2)					1	(0.3)
関節リウマチ									1	(0.8)	1	(0.3)
シェーグレン症候群	1	(5.9)									1	(0.3)
腱鞘炎							1	(1.9)			1	(0.3)
弾発指					1	(1.2)					1	(0.3)
関節可動域低下									1	(0.8)	1	(0.3)
頚部腫瘤			1	(5.6)							1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 19）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋骨格系胸痛			1	(5.6)	8	(9.3)	2	(3.7)	9	(6.9)	20	(6.5)
筋骨格硬直	1	(5.9)			1	(1.2)	2	(3.7)	4	(3.1)	8	(2.6)
筋骨格不快感					3	(3.5)			3	(2.3)	6	(2.0)
四肢不快感							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
腱痛									1	(0.8)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(35.3)	4	(22.2)	22	(25.6)	12	(22.2)	41	(31.3)	85	(27.8)
基底細胞癌					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
消化器癌									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚血管腫							1	(1.9)			1	(0.3)
頭蓋内腫瘍出血							1	(1.9)			1	(0.3)
脂肪腫							1	(1.9)			1	(0.3)
悪性黒色腫							1	(1.9)			1	(0.3)
悪性胸水			1	(5.6)					1	(0.8)	2	(0.7)
脊椎転移	1	(5.9)									1	(0.3)
転移性悪性黒色腫									1	(0.8)	1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
化膿性肉芽腫							1	(1.9)			1	(0.3)
脂漏性角化症	1	(5.9)			2	(2.3)					3	(1.0)
扁平上皮癌							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
皮膚有棘細胞癌					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
腫瘍疼痛			1	(5.6)	7	(8.1)	1	(1.9)	3	(2.3)	12	(3.9)
膣癌					1	(1.2)					1	(0.3)
悪性心嚢液貯留									1	(0.8)	1	(0.3)
転移性肺癌					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 20）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
悪性新生物進行	3	(17.6)	1	(5.6)	12	(14.0)	5	(9.3)	27	(20.6)	48	(15.7)
陰茎転移									1	(0.8)	1	(0.3)
腹膜転移									1	(0.8)	1	(0.3)
気管支新生物					1	(1.2)					1	(0.3)
転移性脳悪性腫瘍							1	(1.9)			1	(0.3)
新生物腫脹							1	(1.9)			1	(0.3)
中枢神経系転移	1	(5.9)	1	(5.6)					3	(2.3)	5	(1.6)
軟部組織の悪性新生物					1	(1.2)					1	(0.3)
非小細胞肺癌									1	(0.8)	1	(0.3)
異形成母斑	1	(5.9)									1	(0.3)
神経系障害	9	(52.9)	8	(44.4)	41	(47.7)	33	(61.1)	65	(49.6)	156	(51.0)
無嗅覚									1	(0.8)	1	(0.3)
失語症					2	(2.3)	1	(1.9)			3	(1.0)
運動失調									3	(2.3)	3	(1.0)
灼熱感							2	(3.7)			2	(0.7)
手根管症候群					1	(1.2)					1	(0.3)
小脳出血	1	(5.9)									1	(0.3)
小脳梗塞									1	(0.8)	1	(0.3)
脳梗塞							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
痙攣	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	6	(2.0)
両麻痺							1	(1.9)			1	(0.3)
注意力障害					1	(1.2)					1	(0.3)
浮動性めまい	3	(17.6)	4	(22.2)	15	(17.4)	9	(16.7)	25	(19.1)	56	(18.3)
体位性めまい					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
よだれ									2	(1.5)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 21）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
構語障害					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
味覚異常	2	(11.8)			6	(7.0)	2	(3.7)	13	(9.9)	23	(7.5)
錐体外路障害					1	(1.2)					1	(0.3)
頭痛	4	(23.5)	5	(27.8)	14	(16.3)	12	(22.2)	24	(18.3)	59	(19.3)
不全片麻痺							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
知覚過敏	1	(5.9)									1	(0.3)
感覚鈍麻	1	(5.9)	1	(5.6)	4	(4.7)	5	(9.3)	5	(3.8)	16	(5.2)
味覚減退							1	(1.9)			1	(0.3)
嗜眠									1	(0.8)	1	(0.3)
記憶障害					3	(3.5)	1	(1.9)			4	(1.3)
精神的機能障害			1	(5.6)							1	(0.3)
片頭痛					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
前兆を伴う片頭痛					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
ミオクローヌス									1	(0.8)	1	(0.3)
神経痛					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
末梢性ニューロパチー			1	(5.6)	6	(7.0)	4	(7.4)	7	(5.3)	18	(5.9)
錯感覚			1	(5.6)	1	(1.2)	2	(3.7)	3	(2.3)	7	(2.3)
嗅覚錯誤							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
末梢性運動ニューロパチー					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
末梢性感覚ニューロパチー			2	(11.1)	1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	6	(2.0)
ヘルペス後神経痛							1	(1.9)			1	(0.3)
失神寸前の状態									1	(0.8)	1	(0.3)
坐骨神経痛			1	(5.6)	1	(1.2)	1	(1.9)			3	(1.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛					1	(1.2)	2	(3.7)	3	(2.3)	6	(2.0)
傾眠			1	(5.6)	1	(1.2)	1	(1.9)	7	(5.3)	10	(3.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 22）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
会話障害	1	(5.9)					1	(1.9)			2	(0.7)
脊髄圧迫									2	(1.5)	2	(0.7)
失神	1	(5.9)	1	(5.6)					1	(0.8)	3	(1.0)
振戦	1	(5.9)			1	(1.2)	2	(3.7)	4	(3.1)	8	(2.6)
視野欠損									1	(0.8)	1	(0.3)
声帯麻痺									1	(0.8)	1	(0.3)
脳浮腫	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
平衡障害	1	(5.9)					2	(3.7)	5	(3.8)	8	(2.6)
異痛症							1	(1.9)			1	(0.3)
認知障害					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
脳神経障害							1	(1.9)			1	(0.3)
代謝性脳症					1	(1.2)					1	(0.3)
腕神経叢障害									1	(0.8)	1	(0.3)
中枢神経系出血			1	(5.6)							1	(0.3)
精神障害	6	(35.3)	4	(22.2)	22	(25.6)	21	(38.9)	45	(34.4)	98	(32.0)
激越			1	(5.6)	1	(1.2)			3	(2.3)	5	(1.6)
不安	2	(11.8)			6	(7.0)	6	(11.1)	11	(8.4)	25	(8.2)
錯乱状態	1	(5.9)			3	(3.5)			11	(8.4)	15	(4.9)
抑うつ気分	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
うつ病	2	(11.8)	1	(5.6)	6	(7.0)	5	(9.3)	9	(6.9)	23	(7.5)
失見当識							1	(1.9)			1	(0.3)
幻覚	1	(5.9)									1	(0.3)
幻聴									1	(0.8)	1	(0.3)
幻視									2	(1.5)	2	(0.7)
不眠症	2	(11.8)	3	(16.7)	10	(11.6)	13	(24.1)	17	(13.0)	45	(14.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 23）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
気分変化							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
悪夢							1	(1.9)			1	(0.3)
パニック発作					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
落ち着きのなさ									1	(0.8)	1	(0.3)
睡眠障害							1	(1.9)	3	(2.3)	4	(1.3)
ストレス							1	(1.9)			1	(0.3)
自殺念慮									1	(0.8)	1	(0.3)
思考異常							1	(1.9)			1	(0.3)
精神状態変化							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
感情不安定					1	(1.2)					1	(0.3)
ディスフェミア									1	(0.8)	1	(0.3)
一過性精神病									1	(0.8)	1	(0.3)
欲求不満									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	6	(35.3)	3	(16.7)	17	(19.8)	9	(16.7)	28	(21.4)	63	(20.6)
急性腎前性腎不全							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
膀胱結石									1	(0.8)	1	(0.3)
着色尿					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
排尿困難	2	(11.8)			1	(1.2)	2	(3.7)	3	(2.3)	8	(2.6)
血尿	1	(5.9)	1	(5.6)	2	(2.3)	1	(1.9)	2	(1.5)	7	(2.3)
水腎症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
緊張性膀胱									1	(0.8)	1	(0.3)
尿意切迫							2	(3.7)	3	(2.3)	5	(1.6)
腎結石症					1	(1.2)					1	(0.3)
夜間頻尿					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
頻尿	1	(5.9)			3	(3.5)	2	(3.7)	6	(4.6)	12	(3.9)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 24）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
蛋白尿			1	(5.6)	3	(3.5)	1	(1.9)	1	(0.8)	6	(2.0)
膿尿							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
腎不全	1	(5.9)							3	(2.3)	4	(1.3)
急性腎不全			1	(5.6)	3	(3.5)	1	(1.9)	6	(4.6)	11	(3.6)
腎尿細管性アシドーシス									1	(0.8)	1	(0.3)
腎尿細管壊死									1	(0.8)	1	(0.3)
尿管閉塞									1	(0.8)	1	(0.3)
排尿躊躇					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
尿失禁					1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
尿閉	1	(5.9)							3	(2.3)	4	(1.3)
尿流量減少									1	(0.8)	1	(0.3)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
尿生殖器出血	1	(5.9)			2	(2.3)	1	(1.9)	2	(1.5)	6	(2.0)
尿路出血	1	(5.9)			2	(2.3)					3	(1.0)
尿臭異常									1	(0.8)	1	(0.3)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	2	(11.8)	1	(5.6)	5	(5.8)	3	(5.6)	9	(6.9)	20	(6.5)
良性前立腺肥大症									1	(0.8)	1	(0.3)
乳房分泌									1	(0.8)	1	(0.3)
乳房痛					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
乳房圧痛									1	(0.8)	1	(0.3)
月経困難症							1	(1.9)			1	(0.3)
月経障害							1	(1.9)			1	(0.3)
月経遅延									1	(0.8)	1	(0.3)
性器浮腫					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 25）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
骨盤痛					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
陰嚢浮腫	1	(5.9)					1	(1.9)			2	(0.7)
陰嚢腫脹					1	(1.2)					1	(0.3)
腟出血	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
外陰腟乾燥					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
性器紅斑			1	(5.6)							1	(0.3)
勃起不全									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(70.6)	8	(44.4)	56	(65.1)	36	(66.7)	89	(67.9)	201	(65.7)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
誤嚥									1	(0.8)	1	(0.3)
無気肺									2	(1.5)	2	(0.7)
気管支閉塞									1	(0.8)	1	(0.3)
気管支拡張症									1	(0.8)	1	(0.3)
気管支痙攣							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
慢性閉塞性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
咳嗽	6	(35.3)	3	(16.7)	21	(24.4)	17	(31.5)	43	(32.8)	90	(29.4)
咽喉乾燥	2	(11.8)							1	(0.8)	3	(1.0)
発声障害	2	(11.8)			3	(3.5)	5	(9.3)	9	(6.9)	19	(6.2)
呼吸困難			3	(16.7)	24	(27.9)	17	(31.5)	36	(27.5)	80	(26.1)
安静時呼吸困難					1	(1.2)					1	(0.3)
労作性呼吸困難	4	(23.5)	2	(11.1)	4	(4.7)	4	(7.4)	15	(11.5)	29	(9.5)
発作性夜間呼吸困難									1	(0.8)	1	(0.3)
鼻出血	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	5	(3.8)	11	(3.6)
喀血					5	(5.8)	3	(5.6)	11	(8.4)	19	(6.2)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 26）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
しゃっくり									2	(1.5)	2	(0.7)
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					6	(7.0)	6	(11.1)	5	(3.8)	17	(5.6)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺浸潤			1	(5.6)	2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	5	(1.6)
鼻閉	1	(5.9)	1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	7	(5.3)	16	(5.2)
鼻乾燥									1	(0.8)	1	(0.3)
胸水			1	(5.6)	5	(5.8)	2	(3.7)	12	(9.2)	20	(6.5)
胸膜炎					1	(1.2)					1	(0.3)
胸膜痛					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	6	(4.6)	12	(3.9)
気胸									2	(1.5)	2	(0.7)
湿性咳嗽			1	(5.6)	3	(3.5)	6	(11.1)	7	(5.3)	17	(5.6)
肺うっ血							1	(1.9)			1	(0.3)
肺塞栓症			1	(5.6)	4	(4.7)			1	(0.8)	6	(2.0)
肺線維症							1	(1.9)			1	(0.3)
肺肉芽腫							1	(1.9)			1	(0.3)
肺出血					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
肺水腫									1	(0.8)	1	(0.3)
ラ音					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
呼吸障害									1	(0.8)	1	(0.3)
呼吸不全					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
アレルギー性鼻炎	1	(5.9)			6	(7.0)	1	(1.9)	4	(3.1)	12	(3.9)
季節性鼻炎					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
鼻漏	1	(5.9)	1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	7	(5.3)	16	(5.2)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 27）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
低音性連続性ラ音					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
副鼻腔うっ血	1	(5.9)			1	(1.2)	2	(3.7)	10	(7.6)	14	(4.6)
くしゃみ	1	(5.9)			1	(1.2)			3	(2.3)	5	(1.6)
変色痰									1	(0.8)	1	(0.3)
頻呼吸									1	(0.8)	1	(0.3)
咽喉刺激感			1	(5.6)			1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
咽喉絞扼感									1	(0.8)	1	(0.3)
喘鳴					5	(5.8)	4	(7.4)	7	(5.3)	16	(5.2)
気縦隔症							1	(1.9)			1	(0.3)
気道うっ血					2	(2.3)	4	(7.4)			6	(2.0)
上気道うっ血	1	(5.9)					2	(3.7)			3	(1.0)
副鼻腔分泌過多									1	(0.8)	1	(0.3)
横隔膜障害							1	(1.9)			1	(0.3)
肺動脈性肺高血圧症									1	(0.8)	1	(0.3)
気管支出血					1	(1.2)					1	(0.3)
口腔咽頭痛			1	(5.6)	4	(4.7)	5	(9.3)	12	(9.2)	22	(7.2)
気道の炎症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
上気道咳症候群			1	(5.6)	3	(3.5)			6	(4.6)	10	(3.3)
喉頭血腫							1	(1.9)			1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	10	(58.8)	10	(55.6)	50	(58.1)	30	(55.6)	71	(54.2)	171	(55.9)
ざ瘡					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
日光性角化症			1	(5.6)	1	(1.2)	2	(3.7)			4	(1.3)
脱毛症					2	(2.3)	2	(3.7)	4	(3.1)	8	(2.6)
水疱					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
褥瘡性潰瘍									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 28）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
皮膚炎			1	(5.6)	1	(1.2)			1	(0.8)	3	(1.0)
ざ瘡様皮膚炎	2	(11.8)	1	(5.6)			4	(7.4)	1	(0.8)	8	(2.6)
接触性皮膚炎	1	(5.9)			3	(3.5)	1	(1.9)	1	(0.8)	6	(2.0)
薬疹					1	(1.2)					1	(0.3)
皮膚乾燥	4	(23.5)			7	(8.1)	1	(1.9)	17	(13.0)	29	(9.5)
斑状出血					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
湿疹									3	(2.3)	3	(1.0)
紅斑					1	(1.2)	3	(5.6)	8	(6.1)	12	(3.9)
毛髪成長異常									1	(0.8)	1	(0.3)
毛質異常					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
多汗症	1	(5.9)			5	(5.8)	3	(5.6)	6	(4.6)	15	(4.9)
過角化					1	(1.2)	2	(3.7)			3	(1.0)
黒子			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
扁平苔癬									1	(0.8)	1	(0.3)
網状皮斑									1	(0.8)	1	(0.3)
メラノーシス	1	(5.9)									1	(0.3)
爪変色					1	(1.2)					1	(0.3)
爪の障害							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
寝汗	2	(11.8)	1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	8	(6.1)	18	(5.9)
皮膚疼痛					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群					1	(1.2)					1	(0.3)
光線過敏性反応					3	(3.5)	2	(3.7)			5	(1.6)
そう痒症	2	(11.8)	4	(22.2)	21	(24.4)	8	(14.8)	21	(16.0)	56	(18.3)
紫斑							1	(1.9)			1	(0.3)
発疹	3	(17.6)	5	(27.8)	27	(31.4)	13	(24.1)	26	(19.8)	74	(24.2)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 29）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
紅斑性皮疹					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
全身性皮疹							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
斑状皮疹					2	(2.3)	1	(1.9)	3	(2.3)	6	(2.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.9)			2	(2.3)			1	(0.8)	4	(1.3)
丘疹性皮疹					3	(3.5)					3	(1.0)
そう痒性皮疹			1	(5.6)	3	(3.5)	1	(1.9)	5	(3.8)	10	(3.3)
痂皮									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚変色							1	(1.9)			1	(0.3)
皮膚障害					2	(2.3)					2	(0.7)
皮膚剥脱					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
皮膚色素過剰	1	(5.9)									1	(0.3)
皮膚色素減少					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
皮膚刺激							1	(1.9)			1	(0.3)
皮膚病変	1	(5.9)			2	(2.3)	1	(1.9)	2	(1.5)	6	(2.0)
皮膚潰瘍					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
皮下結節	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
サンバーン			1	(5.6)			3	(5.6)	1	(0.8)	5	(1.6)
顔面腫脹									2	(1.5)	2	(0.7)
蕁麻疹			1	(5.6)			5	(9.3)	2	(1.5)	8	(2.6)
尋常性白斑	3	(17.6)	1	(5.6)	6	(7.0)	2	(3.7)			12	(3.9)
爪破損					1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
瘢痕痛									1	(0.8)	1	(0.3)
爪甲脱落症									1	(0.8)	1	(0.3)
全身性そう痒症					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
顔のやせ	2	(11.8)			3	(3.5)			2	(1.5)	7	(2.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-1　有害事象の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 30）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
アレルギー性そう痒症									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚出血					1	(1.2)					1	(0.3)
剥脱性発疹					2	(2.3)	1	(1.9)			3	(1.0)
爪成長異常									1	(0.8)	1	(0.3)
血管障害	7	(41.2)	7	(38.9)	21	(24.4)	15	(27.8)	35	(26.7)	85	(27.8)
潮紅	1	(5.9)	1	(5.6)	3	(3.5)	4	(7.4)	4	(3.1)	13	(4.2)
血腫									1	(0.8)	1	(0.3)
高血圧	3	(17.6)	3	(16.7)	6	(7.0)	4	(7.4)	6	(4.6)	22	(7.2)
低血圧	2	(11.8)	2	(11.1)	6	(7.0)	7	(13.0)	18	(13.7)	35	(11.4)
間欠性跛行					1	(1.2)					1	(0.3)
頸静脈血栓症					1	(1.2)					1	(0.3)
リンパ浮腫			1	(5.6)			1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
起立性低血圧	1	(5.9)			3	(3.5)	1	(1.9)	2	(1.5)	7	(2.3)
蒼白									1	(0.8)	1	(0.3)
末梢冷感									1	(0.8)	1	(0.3)
血栓性静脈炎									1	(0.8)	1	(0.3)
血栓症									1	(0.8)	1	(0.3)
静脈血栓症									1	(0.8)	1	(0.3)
深部静脈血栓症	1	(5.9)			4	(4.7)	2	(3.7)	3	(2.3)	10	(3.3)
出血			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
ほてり					1	(1.2)	1	(1.9)	4	(3.1)	6	(2.0)
上大静脈狭窄					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
解析対象者数	17		18		86		54		131		306	
全体	13	(76.5)	14	(77.8)	70	(81.4)	40	(74.1)	93	(71.0)	230	(75.2)
血液およびリンパ系障害	1	(5.9)	4	(22.2)	3	(3.5)	5	(9.3)	8	(6.1)	21	(6.9)
貧血			1	(5.6)					3	(2.3)	4	(1.3)
好酸球増加症									1	(0.8)	1	(0.3)
白血球増加症									1	(0.8)	1	(0.3)
白血球減少症	1	(5.9)	1	(5.6)							2	(0.7)
リンパ球減少症	1	(5.9)	2	(11.1)	2	(2.3)	4	(7.4)	3	(2.3)	12	(3.9)
好中球減少症			1	(5.6)	1	(1.2)					2	(0.7)
血小板減少症							1	(1.9)			1	(0.3)
心臓障害					1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
動悸									1	(0.8)	1	(0.3)
頻脈					1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	3	(1.0)
耳および迷路障害							3	(5.6)			3	(1.0)
耳鳴							1	(1.9)			1	(0.3)
聴力低下							2	(3.7)			2	(0.7)
内分泌障害	2	(11.8)	1	(5.6)	7	(8.1)	2	(3.7)	7	(5.3)	19	(6.2)
副腎機能不全									2	(1.5)	2	(0.7)
甲状腺機能亢進症	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
甲状腺機能低下症	1	(5.9)	1	(5.6)	5	(5.8)	1	(1.9)	3	(2.3)	11	(3.6)
続発性副腎皮質機能不全									1	(0.8)	1	(0.3)
甲状腺炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
自己免疫性甲状腺炎					1	(1.2)					1	(0.3)
下垂体炎									1	(0.8)	1	(0.3)
眼障害	2	(11.8)			4	(4.7)	4	(7.4)	7	(5.3)	17	(5.6)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
結膜炎									1	(0.8)	1	(0.3)
眼乾燥	1	(5.9)					2	(3.7)	1	(0.8)	4	(1.3)
眼刺激									1	(0.8)	1	(0.3)
眼痛	1	(5.9)									1	(0.3)
眼部腫脹									1	(0.8)	1	(0.3)
流涙増加					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
眼充血									1	(0.8)	1	(0.3)
羞明					1	(1.2)					1	(0.3)
網膜変性					1	(1.2)					1	(0.3)
ブドウ膜炎							1	(1.9)			1	(0.3)
霧視									1	(0.8)	1	(0.3)
結膜充血							1	(1.9)			1	(0.3)
マイボーム腺機能不全							1	(1.9)			1	(0.3)
胃腸障害	2	(11.8)	5	(27.8)	28	(32.6)	15	(27.8)	36	(27.5)	86	(28.1)
腹部不快感					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
腹部膨満			1	(5.6)					2	(1.5)	3	(1.0)
腹痛					8	(9.3)	3	(5.6)	4	(3.1)	15	(4.9)
上腹部痛									2	(1.5)	2	(0.7)
大腸炎					2	(2.3)	1	(1.9)	3	(2.3)	6	(2.0)
便秘			1	(5.6)	2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	5	(1.6)
下痢	1	(5.9)	2	(11.1)	19	(22.1)	6	(11.1)	13	(9.9)	41	(13.4)
口内乾燥	1	(5.9)			5	(5.8)	3	(5.6)	4	(3.1)	13	(4.2)
消化不良					2	(2.3)			3	(2.3)	5	(1.6)
嚥下障害							1	(1.9)			1	(0.3)
おくび							1	(1.9)			1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
変色便					1	(1.2)					1	(0.3)
鼓腸			2	(11.1)							2	(0.7)
排便回数増加			1	(5.6)							1	(0.3)
歯肉痛							1	(1.9)			1	(0.3)
舌炎									1	(0.8)	1	(0.3)
舌痛					1	(1.2)					1	(0.3)
口唇浮腫					1	(1.2)					1	(0.3)
口唇腫脹									1	(0.8)	1	(0.3)
吸収不良					1	(1.2)					1	(0.3)
口腔内潰瘍形成									1	(0.8)	1	(0.3)
粘液便			1	(5.6)			1	(1.9)			2	(0.7)
悪心			1	(5.6)	7	(8.1)	8	(14.8)	11	(8.4)	27	(8.8)
口腔内不快感					1	(1.2)					1	(0.3)
口腔内痛									2	(1.5)	2	(0.7)
膵炎					1	(1.2)					1	(0.3)
直腸出血									1	(0.8)	1	(0.3)
レッチング							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
口内炎					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
嘔吐			1	(5.6)	1	(1.2)	3	(5.6)	5	(3.8)	10	(3.3)
口唇水疱									1	(0.8)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(41.2)	5	(27.8)	33	(38.4)	18	(33.3)	46	(35.1)	109	(35.6)
無力症					1	(1.2)	1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
胸部不快感							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
胸痛					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
悪寒					1	(1.2)	1	(1.9)	5	(3.8)	7	(2.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
疲労	5	(29.4)	5	(27.8)	26	(30.2)	15	(27.8)	35	(26.7)	86	(28.1)
冷感							1	(1.9)			1	(0.3)
歩行障害	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
空腹					1	(1.2)					1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	2	(11.8)			2	(2.3)					4	(1.3)
注射部位反応							1	(1.9)			1	(0.3)
易刺激性					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
倦怠感									1	(0.8)	1	(0.3)
粘膜の炎症					1	(1.2)			4	(3.1)	5	(1.6)
浮腫							1	(1.9)			1	(0.3)
末梢性浮腫					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
疼痛	2	(11.8)			4	(4.7)	2	(3.7)			8	(2.6)
発熱	1	(5.9)	1	(5.6)	6	(7.0)	2	(3.7)	7	(5.3)	17	(5.6)
口渇					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
注入部位そう痒感									1	(0.8)	1	(0.3)
小結節	1	(5.9)									1	(0.3)
温度変化不耐症									1	(0.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害							1	(1.9)	2	(1.5)	3	(1.0)
肝炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
高ビリルビン血症									1	(0.8)	1	(0.3)
免疫系障害							1	(1.9)	4	(3.1)	5	(1.6)
過敏症							1	(1.9)	3	(2.3)	4	(1.3)
季節性アレルギー									1	(0.8)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症					2	(2.3)	5	(9.3)	8	(6.1)	15	(4.9)
気管支肺アスペルギルス症									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
カンジダ症							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
蜂巣炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
憩室炎									1	(0.8)	1	(0.3)
毛包炎									1	(0.8)	1	(0.3)
帯状疱疹							1	(1.9)			1	(0.3)
インフルエンザ					1	(1.2)					1	(0.3)
鼻咽頭炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
肺炎							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
敗血症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
尿路感染									1	(0.8)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症			1	(5.6)	3	(3.5)	3	(5.6)	8	(6.1)	15	(4.9)
挫傷									2	(1.5)	2	(0.7)
注入に伴う反応			1	(5.6)	3	(3.5)	3	(5.6)	5	(3.8)	12	(3.9)
術後創合併症									1	(0.8)	1	(0.3)
臨床検査	6	(35.3)	4	(22.2)	21	(24.4)	19	(35.2)	31	(23.7)	81	(26.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(5.6)	6	(7.0)	1	(1.9)	3	(2.3)	11	(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(5.6)	5	(5.8)	1	(1.9)	2	(1.5)	9	(2.9)
血中ビリルビン増加			1	(5.6)							1	(0.3)
血中コルチコトロピン増加							1	(1.9)			1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	(5.6)							1	(0.3)
血中クレアチニン増加	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加					1	(1.2)					1	(0.3)
血圧上昇									1	(0.8)	1	(0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(11.8)	1	(5.6)	2	(2.3)	2	(3.7)	4	(3.1)	11	(3.6)
血中尿酸							1	(1.9)			1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
血中尿酸増加					1	(1.2)	3	(5.6)	1	(0.8)	5	(1.6)
体温上昇							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
Ｃ－反応性蛋白増加									1	(0.8)	1	(0.3)
ＣＤ４リンパ球減少	1	(5.9)					1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
好酸球数増加									2	(1.5)	2	(0.7)
顆粒球数減少					1	(1.2)					1	(0.3)
ヘモグロビン					1	(1.2)					1	(0.3)
ヘモグロビン減少	1	(5.9)	1	(5.6)	6	(7.0)	3	(5.6)	8	(6.1)	19	(6.2)
心拍数増加									1	(0.8)	1	(0.3)
リパーゼ増加					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
リンパ球数異常							1	(1.9)			1	(0.3)
リンパ球数減少									3	(2.3)	3	(1.0)
好中球数減少	1	(5.9)			1	(1.2)			2	(1.5)	4	(1.3)
好中球数増加	1	(5.9)									1	(0.3)
血小板数減少					3	(3.5)	2	(3.7)	3	(2.3)	8	(2.6)
総蛋白減少					1	(1.2)					1	(0.3)
総蛋白増加					1	(1.2)					1	(0.3)
赤血球数減少									1	(0.8)	1	(0.3)
体重減少	1	(5.9)	1	(5.6)	3	(3.5)	4	(7.4)	2	(1.5)	11	(3.6)
体重増加					1	(1.2)					1	(0.3)
白血球数減少	1	(5.9)			3	(3.5)	2	(3.7)	3	(2.3)	9	(2.9)
白血球数増加	1	(5.9)			1	(1.2)					2	(0.7)
血中リン減少					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
血中リン増加									1	(0.8)	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇							1	(1.9)			1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
遊離サイロキシン減少	1	(5.9)	1	(5.6)							2	(0.7)
遊離サイロキシン増加	1	(5.9)									1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加					2	(2.3)			3	(2.3)	5	(1.6)
抗核抗体陽性									2	(1.5)	2	(0.7)
ＣＤ４リンパ球異常							1	(1.9)			1	(0.3)
抗核抗体増加									2	(1.5)	2	(0.7)
代謝および栄養障害	3	(17.6)	5	(27.8)	17	(19.8)	10	(18.5)	21	(16.0)	56	(18.3)
脱水					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
糖尿病	1	(5.9)									1	(0.3)
水分過負荷									1	(0.8)	1	(0.3)
高血糖	1	(5.9)			1	(1.2)			2	(1.5)	4	(1.3)
高カリウム血症									1	(0.8)	1	(0.3)
高尿酸血症	1	(5.9)	1	(5.6)	5	(5.8)	1	(1.9)			8	(2.6)
低アルブミン血症					3	(3.5)					3	(1.0)
低カルシウム血症					2	(2.3)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
低カリウム血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低マグネシウム血症									1	(0.8)	1	(0.3)
低ナトリウム血症			1	(5.6)							1	(0.3)
低リン酸血症			1	(5.6)	4	(4.7)	3	(5.6)	4	(3.1)	12	(3.9)
ビタミンＤ欠乏					1	(1.2)					1	(0.3)
食欲減退	1	(5.9)	2	(11.1)	7	(8.1)	6	(11.1)	12	(9.2)	28	(9.2)
筋骨格系および結合組織障害	4	(23.5)	1	(5.6)	20	(23.3)	7	(13.0)	16	(12.2)	48	(15.7)
関節痛	1	(5.9)	1	(5.6)	7	(8.1)	3	(5.6)	3	(2.3)	15	(4.9)
関節炎					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
背部痛					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
骨痛					1	(1.2)					1	(0.3)
側腹部痛									1	(0.8)	1	(0.3)
関節硬直					1	(1.2)			3	(2.3)	4	(1.3)
筋痙縮					1	(1.2)	1	(1.9)	3	(2.3)	5	(1.6)
筋攣縮							1	(1.9)			1	(0.3)
筋力低下	1	(5.9)					1	(1.9)	2	(1.5)	4	(1.3)
筋骨格痛					4	(4.7)	1	(1.9)	2	(1.5)	7	(2.3)
筋肉痛	1	(5.9)			5	(5.8)	2	(3.7)	1	(0.8)	9	(2.9)
筋炎							1	(1.9)			1	(0.3)
四肢痛					5	(5.8)			4	(3.1)	9	(2.9)
シェーグレン症候群	1	(5.9)									1	(0.3)
弾発指					1	(1.2)					1	(0.3)
筋骨格硬直							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
腱痛									1	(0.8)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(5.9)			1	(1.2)	1	(1.9)	1	(0.8)	4	(1.3)
慢性骨髄性白血病	1	(5.9)									1	(0.3)
骨髄異形成症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
脂漏性角化症					1	(1.2)					1	(0.3)
悪性新生物進行							1	(1.9)			1	(0.3)
神経系障害			1	(5.6)	9	(10.5)	4	(7.4)	17	(13.0)	31	(10.1)
注意力障害					1	(1.2)					1	(0.3)
浮動性めまい			1	(5.6)	1	(1.2)			8	(6.1)	10	(3.3)
味覚異常					3	(3.5)	1	(1.9)	4	(3.1)	8	(2.6)
頭痛			1	(5.6)	2	(2.3)			5	(3.8)	8	(2.6)
記憶障害					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
末梢性ニューロパチー					3	(3.5)	1	(1.9)	1	(0.8)	5	(1.6)
嗅覚錯誤									1	(0.8)	1	(0.3)
末梢性感覚ニューロパチー									1	(0.8)	1	(0.3)
ヘルペス後神経痛							1	(1.9)			1	(0.3)
失神寸前の状態									1	(0.8)	1	(0.3)
振戦							1	(1.9)			1	(0.3)
精神障害							2	(3.7)	2	(1.5)	4	(1.3)
不安									1	(0.8)	1	(0.3)
うつ病							2	(3.7)	1	(0.8)	3	(1.0)
睡眠障害									1	(0.8)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(5.9)							3	(2.3)	4	(1.3)
腎不全	1	(5.9)							2	(1.5)	3	(1.0)
尿細管間質性腎炎	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
腎損傷									1	(0.8)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害							2	(3.7)			2	(0.7)
陰嚢浮腫							1	(1.9)			1	(0.3)
外陰腟乾燥							1	(1.9)			1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(29.4)	1	(5.6)	16	(18.6)	9	(16.7)	16	(12.2)	47	(15.4)
急性呼吸窮迫症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
急性呼吸不全					1	(1.2)					1	(0.3)
咳嗽	1	(5.9)			4	(4.7)	3	(5.6)	3	(2.3)	11	(3.6)
咽喉乾燥	2	(11.8)									2	(0.7)
呼吸困難					4	(4.7)	3	(5.6)	5	(3.8)	12	(3.9)
労作性呼吸困難					1	(1.2)					1	(0.3)
喀血					1	(1.2)					1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 9）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
高炭酸ガス血症					1	(1.2)					1	(0.3)
低酸素症					1	(1.2)	2	(3.7)			3	(1.0)
間質性肺疾患							1	(1.9)			1	(0.3)
肺浸潤			1	(5.6)	1	(1.2)			1	(0.8)	3	(1.0)
鼻閉	1	(5.9)									1	(0.3)
胸水					1	(1.2)					1	(0.3)
肺臓炎	1	(5.9)			4	(4.7)	1	(1.9)	6	(4.6)	12	(3.9)
肺線維症							1	(1.9)			1	(0.3)
アレルギー性鼻炎	1	(5.9)			2	(2.3)			1	(0.8)	4	(1.3)
鼻漏					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
副鼻腔うっ血									2	(1.5)	2	(0.7)
くしゃみ	1	(5.9)							1	(0.8)	2	(0.7)
喘鳴							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
口腔咽頭痛									1	(0.8)	1	(0.3)
気道の炎症					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
上気道咳症候群									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	6	(35.3)	6	(33.3)	32	(37.2)	16	(29.6)	33	(25.2)	93	(30.4)
ざ瘡					1	(1.2)					1	(0.3)
脱毛症					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
水疱									1	(0.8)	1	(0.3)
皮膚炎			1	(5.6)					1	(0.8)	2	(0.7)
ざ瘡様皮膚炎	2	(11.8)	1	(5.6)			3	(5.6)	1	(0.8)	7	(2.3)
薬疹					1	(1.2)					1	(0.3)
皮膚乾燥	1	(5.9)			4	(4.7)			5	(3.8)	10	(3.3)
湿疹									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 10）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
紅斑					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
毛髪成長異常									1	(0.8)	1	(0.3)
毛質異常					1	(1.2)					1	(0.3)
多汗症					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
過角化							1	(1.9)			1	(0.3)
網状皮斑									1	(0.8)	1	(0.3)
爪の障害							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
寝汗	1	(5.9)			1	(1.2)			1	(0.8)	3	(1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群					1	(1.2)					1	(0.3)
光線過敏性反応					3	(3.5)	2	(3.7)			5	(1.6)
そう痒症			1	(5.6)	15	(17.4)	3	(5.6)	13	(9.9)	32	(10.5)
発疹	3	(17.6)	3	(16.7)	20	(23.3)	5	(9.3)	14	(10.7)	45	(14.7)
紅斑性皮疹					1	(1.2)			2	(1.5)	3	(1.0)
全身性皮疹							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)
斑状皮疹							1	(1.9)	3	(2.3)	4	(1.3)
斑状丘疹状皮疹	1	(5.9)			2	(2.3)					3	(1.0)
そう痒性皮疹					1	(1.2)	1	(1.9)	5	(3.8)	7	(2.3)
皮膚色素減少					2	(2.3)			1	(0.8)	3	(1.0)
皮膚刺激							1	(1.9)			1	(0.3)
顔面腫脹									2	(1.5)	2	(0.7)
蕁麻疹			1	(5.6)			3	(5.6)	2	(1.5)	6	(2.0)
尋常性白斑	3	(17.6)	1	(5.6)	4	(4.7)	2	(3.7)			10	(3.3)
爪破損									1	(0.8)	1	(0.3)
全身性そう痒症					1	(1.2)					1	(0.3)
アレルギー性そう痒症									1	(0.8)	1	(0.3)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-2　副作用の項目別発現頻度（CA209003 試験）（続き 11）

解析対象集団：SAF

投与群	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		合計	
副作用項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）	発現 者数	発現率 （%）
剥脱性発疹					1	(1.2)	1	(1.9)			2	(0.7)
血管障害	2	(11.8)	1	(5.6)	7	(8.1)	3	(5.6)	8	(6.1)	21	(6.9)
潮紅					3	(3.5)	1	(1.9)	3	(2.3)	7	(2.3)
高血圧	2	(11.8)			1	(1.2)			1	(0.8)	4	(1.3)
低血圧			1	(5.6)	2	(2.3)	1	(1.9)	3	(2.3)	7	(2.3)
起立性低血圧					1	(1.2)			1	(0.8)	2	(0.7)
ほてり							1	(1.9)	1	(0.8)	2	(0.7)

MedDRA Version 15.1

表 2.7.6.8-3　重篤な副作用の個別症例の詳細（CA209003 試験）

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	黒人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
体重	85.1 kg
重篤な有害事象名	頻脈（グレード 1） 発熱（グレード 1）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	［被験者 3-[redacted]］リンパ節転移を伴う野生型 EGFR 及び野生型 KRAS のⅢ期非小細胞肺がんの 5[redacted]歳女性．本被験者は nivolumab 3 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は高血圧，咳嗽，労作性呼吸困難，気管支ステント挿入（2011 年 4 月 12 日），気管支領域への放射線療法（2011 年 4 月 18 日～2011 年 5 月 2 日）及び吐血であった． ベースライン時の Day -7（20[redacted]年 5 月 9 日）に測定した心電図の PR 間隔は 144 msec，QRS 間隔は 78 msec，QT 間隔は 332 msec 及び心拍数は 114 bpm であった（ベースライン時の頻脈）． 20[redacted]年 5 月 16 日，治験薬の投与を開始した．Nivolumab の初回投与前に報告された血圧は 114/78 mmHg，心拍数は 110 bpm であった．Day 1（20[redacted]年 5 月 16 日）において，nivolumab の初回投与後 PK 評価のため被験者が外来している間に 101.6°F（38.7℃）の発熱（グレード 1 の発熱）及び頻脈が認められた．両事象ともに重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された．心電図で心拍数 137 bpm の正常洞調律が認められたが（グレード 1 の頻脈）無症状であった．血圧は 145/68 mmHg，室内気吸入下酸素飽和度は 97%であり，胸部 X 線検査では急性変化は認められなかった．尿検査では白血球数 2～5 であり，尿培養で混合細菌叢が検出された．本被験者は無症状であり，排尿困難はなかった．血液培養は陰性であった．その他に感染症を示唆する徴候・症状はみられなかった．Day 2（20[redacted]年 5 月 17 日），体温は 99°F（37.2℃）であり，心拍数はベースライン値（112 bpm）に回復した．発熱及び頻脈は回復と判断され，同日に退院した． Day 16（20[redacted]年 5 月 31 日），ジフェンヒドラミンとアセトアミノフェンの前投薬に続けて 2 回目の nivolumab の投与を行った．Day 18（20[redacted]年 6 月 2 日），本被験者は肺出血を来し，同日（Day 18）に死亡した．死因は悪性疾患と報告された．剖検の有無は不明である．肺出血は治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

被験者識別コード MDX1106-03-5-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	90 kg
重篤な有害事象名	トランスアミナーゼ上昇（グレード 3） 筋炎（グレード 4） 筋炎（グレード 3）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	［被験者 5-[redacted]］肝転移を伴う非小細胞肺がんの 6[redacted] 歳男性．本被験者は nivolumab 3 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，高脂血症，糖尿病及び右肩痛であった． Nivolumab の 3 回目投与から 14 日後 の Day 43（20[redacted]年 8 月 10 日），本被験者は軽度のふくらはぎ痛（治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたグレード 1 の筋炎）及び軽度の頭痛のため来院した．同日（Day 43）の臨床検査でグレード 3 のトランスアミナーゼ増加が認められ，重篤な有害事象として報告された．本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された．B 型肝炎表面抗原（HBV-SAG），C 型肝炎ウイルス抗体（HCVAB）及び抗核抗体（ANA）は陰性であった． Day 43（20[redacted] 年 8 月 10 日）に行った胸部，腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）で 1 つの肝病変の増大，多発性肺小結節及び左傍大動脈リンパ節転移が認められた．腹部検査で肝腫大は認められなかった．トランスアミナーゼ増加の事象発現後，治験薬の投与を中止した． 治験薬の最終（3 回目）投与日は Day 29（20[redacted] 年 7 月 27 日）であった． Day 44（20[redacted] 年 8 月 11 日）の臨床検査値は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）144 U/L（ベースライン時：13 U/L，基準範囲：NA～47 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）281 U/L（ベースライン時：15 U/L，基準範囲：NA～37 U/L），食後血糖値 192 mg/dL（ベースライン時：163 mg/dL，基準範囲：なし）．Day 45（20[redacted] 年 8 月 12 日）の臨床検査値は，ALT 154 U/L，AST 331 U/L 及び食後血糖値 248 mg/dL であった．Day 45（20[redacted] 年 8 月 12 日），メチルプレドニゾロン 100 mg を 1 日 2 回静脈内投与し，更にマグネシウム及びカリウム補給剤も投与した．クレアチニンキナーゼ（CK）値は 10869（単位未記載）であった（基準範囲：NA～308）．
経緯	Nivolumab の 3 回目投与から 17 日後の Day 46（20[redacted] 年 8 月 13 日），両ふくらはぎ痛が発現し，本被験者はグレード 4 の筋炎（重篤な有害事象として報告され，治験薬と関連ありと判断された）のため入院した．Day 47（20[redacted] 年 8 月 14 日），メチルプレドニゾロンを 75 mg/日に減量した． Nivolumab の 3 回目投与から 18 日後の Day 47（20[redacted] 年 8 月 14 日），トランスアミナーゼ増加（治験薬と関連ありと判断された）はグレード 2 に改善した（Day 47 の臨床検査値の報告なし）．Nivolumab の 3 回目投与から 19 日後の Day 48（20[redacted] 年 8 月 15 日），トランスアミナーゼ増加（治験薬と関連ありと判断された）はグレード 1 に改善し，筋炎はグレード 3 まで改善した（重篤な有害事象として報告され，治験薬との関連ありと判断された）．メチルプレドニゾロンの用量を 50 mg 1 日 2 回に変更し，Day 49（20[redacted] 年 8 月 16 日）まで投与を継続した．Day 50（20[redacted] 年 8 月 17 日），筋炎（治験薬と関連ありと判断された）はグレード 1 に改善し，本被験者は退院した．Day 51（20[redacted] 年 8 月 18 日）の臨床検査値は CK 1.2 mg/dL であった． Day 51（20[redacted] 年 8 月 18 日）から Day 128（20[redacted] 年 11 月 3 日）まで prednisone 60 mg/日を投与した．Day 149（20[redacted] 年 11 月 24 日），トランスアミナーゼ増加は回復と判断された． Day 205（20[redacted] 年 1 月 19 日），被験者は悪性疾患により死亡した．剖検の有無は不明である．死亡時点で筋炎は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	91.9 kg
重篤な有害事象名	血中尿酸増加（グレード 4）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	［被験者 8-[redacted]］リンパ節，副腎，肝及び腹部転移を伴う非小細胞肺がんの 6[redacted] 歳男性．本被験者は nivolumab 3 mg/kg 投与群に割り付けられた．20[redacted] 年 11 月 7 日，治験薬の投与を開始した． Nivolumab の 4 回目投与から 14 日後の Day 57（20[redacted] 年 1 月 2 日），治験責任医師より重篤な有害事象としてグレード 4 の血中尿酸増加が報告され，治験薬との関連ありと判断された． 静脈内補液投与を行い，Day 63（20[redacted] 年 1 月 8 日）に本事象は回復した．治験薬に対して取られた処置はない．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-10-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	69.6 kg
重篤な有害事象名	肺炎（グレード 3）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	［被験者 10-[redacted]］野生型 KRAS 及び EGFR のⅣ期非小細胞肺がんの 6[redacted] 歳男性．本被験者は nivolumab 3 mg/kg 投与群に割り付けられた．20[redacted] 年 11 月 3 日，治験薬の投与を開始した． 既往歴は，咳嗽，呼吸困難，低酸素症，肺気腫，喀血，気管動脈瘻，左肺全摘除，縦隔放射線療法（前治療），開胸術後症候群及び喘息であった．ベースライン時に広範な両側性肺疾患が認められた． Nivolumab の 4 回目投与から 7 日後の Day 49（20[redacted] 年 12 月 21 日），息切れ，疼痛及び発熱［101°F（38.3℃）以上］を認めた．胸部 X 線検査で肺炎が確認され，入院した．入院時，本被験者は，数日前よりうっ血，咳嗽（軽度湿性）及び息切れにより体調不良であったが胸痛はないと報告した． グレード 3 の低酸素症及びグレード 3 の肺炎が報告された（重篤な有害事象として報告された）．両事象ともに治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された． Day 50（20[redacted] 年 12 月 22 日），胸部 CT スキャン（20[redacted] 年 10 月 31 日の CT スキャンとの比較）では右肺中央部又は右肺区域の塞栓は認められなかった．肺結節及び肺腫瘤が認められた．また，放射線照射によるものと考えられる肺線維症の増悪が認められた．肺に限局性硬化像はみられなかった．両肺に広範な気腫性及び線維性の変化が認められ，右上葉の線維症が進行していた．気胸及び右胸水はなかった．Day 50（20[redacted] 年 12 月 22 日），グレード 1 の肺線維症［報告者が用いた用語として肺線維症（画像変化）が記録され，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された］が報告された．肺炎及び肺線維症のため治験薬の投与を一時中断した． 臨床検査で白血球数 $10.1\times10^3/\mu L$［正常範囲（nr）：3.9～10.7］，ヘモグロビン 9.7 g/dL（nr：14.0～18.1）及び絶対好中球数（ANC）$8.66\times10^3/\mu L$（nr：1.4～7.7）は正常であり，血液培養は陰性であった（5 日後に細菌の増殖はみられなかった）． Day 51（20[redacted] 年 12 月 23 日），胸部 X 線検査で肺腫瘤に加えて右肺中心部及び下部の多発性肺炎が認められた．頻脈（心拍数 120 bpm）と収縮期血圧上昇（196/57 mmHg）を伴う発熱［体温 101.4°F （38.6℃）］

	及び酸素飽和度低下（酸素飽和度が 85%まで低下）が認められた．鼻カニューレによる 2 L の酸素吸入を行ったところ，酸素飽和度は 94%まで改善した．ばち状指，チアノーゼ及び浮腫の徴候はなかった．20[redacted]年 12 月 23 日～20[redacted]年 12 月 25 日，市中感染性肺炎（CAP）の疑いに対する治療として，広域スペクトル抗生物質（バンコマイシン，ピペラシリン･タゾバクタム，オキシメタゾリン），呼吸器症状の緩和のため albuterol 及びイプラトロピウム並びに予防のためのエノキサパリンを投与した．Day 53（20[redacted]年 12 月 25 日），在宅酸素療法と経口投与用アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムを処方され，本被験者は退院した．Day 62（20[redacted]年 1 月 3 日），肺炎は回復した．Day 68（20[redacted]年 1 月 9 日），低酸素症はグレード 2 に改善し，治験薬と関連なしと判断された．Day 77（20[redacted]年 1 月 18 日），治験薬の投与（5 回目）を再開した．Day 118（20[redacted]年 2 月 28 日），肺線維症は回復した．本報告時点で低酸素症は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	93.8 kg
重篤な有害事象名	咳嗽（グレード 1） 肺臓炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	［被験者 3-[redacted]］リンパ節転移を伴うⅣ期非小細胞肺がんの 66 歳男性．EGFR 及び KRAS の変異の有無は不明である．本被験者は nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，低酸素症，慢性閉塞性肺疾患（COPD），息切れ及び副鼻腔感染であった．40 箱／年の喫煙歴があった． 20[redacted] 年 10 月 10 日，治験薬の投与を開始した．本被験者の家族の報告によると，Day 16（20[redacted] 年 10 月 26 日）より継続していたグレード 1 の咳嗽（重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された），グレード 3 の呼吸困難（治験薬と関連なしと判断された）及びグレード 2 の疲労（治験薬と関連なしと判断された）のため，nivolumab の 2 回目投与から 14 日後の Day 29（20[redacted] 年 11 月 7 日）に入院した．肺塞栓症が疑われ，コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを行ったところ，気道障害を伴う胸部病変拡大による閉塞後肺炎に一致する新たな浸潤影が右肺上部に認められたが，薬剤性肺臓炎も除外できなかった．抗生物質（モキシフロキサシン）及びコデイン含有鎮咳薬を投与した．Day 31（20[redacted] 年 11 月 9 日），気管支生検を行った．20[redacted] 年 11 月 9 日，気分変化が回復し，1 コースのモキシフロキサシンの投与を終了した Day 32（20[redacted] 年 11 月 10 日）に退院した．ニューモシスティスジロヴェシ肺炎（PJP）予防のためスルファメトキサゾール＋トリメトプリムの投与は継続した． Nivolumab の 2 回目投与から 21 日後の Day 36（20[redacted] 年 11 月 14 日），本被験者は再来院し受診した．退院後も安定期の呼吸困難が継続していたが，ベースライン時の状態までは戻っていなかった．再度実施した CT 検査の結果，右上葉に進行したすりガラス状陰影及び硬化像が認められた．気管支検査では感染性微生物は検出されず，経気管支生検の評価を行った病理医の報告によると，薬剤の作用と一致する所見が認められた．同日（Day 36），本被験者はグレード 2 の肺臓炎と診断された．本事象は治験薬と関連ありと判断された．Day 36（20[redacted] 年 11 月 14 日），高用量ステロイド剤（メチルプレドニゾロン 2 mg）を投与した． フォローアップの胸部コンピュータ断層撮影（CT）像でステロイド剤投与後に肺浸潤が劇的に改善したことが明らかとなった．呼吸困難は Day 37（20[redacted] 年 11 月 15 日）に回復と判断されたが，同日（Day 37）にグレード 1 の労作性呼吸困難が報告され，本事象は治験薬と関連なしと判断された．疲労は Day 38（20[redacted] 年 11 月 16 日）に回復と判断された．Day 39（20[redacted] 年 11 月 17 日），プレドニゾロン 60 mg/日の経口投与に切り替え，Day 51 （20[redacted] 年 11 月 29 日）には 50 mg/日まで漸減した．
経緯	Day 53（20[redacted] 年 12 月 1 日），グレード 1 の発熱，グレード 3 の呼吸困難，胸部絞扼感，発汗，筋肉痛及び聴覚障害のため再入院した．検査時，頻脈が認められ，酸素飽和度を 98%に維持するため酸素補給（2～4 L）を必要とした．経験的に広域スペクトル抗生物質の投与を開始した．心電図の結果から不整脈が除外され，急性虚血の所見も認められなかった．胸部 CT スキャンで左肺下部の亜区域の肺塞栓症が認められた．本被験者はグレード 4 の肺塞栓症と診断された．治験責任医師により発熱，呼吸困難及び肺塞栓症は治験薬と関連なしと判断された．本事象により治験薬の投与中断を継続した．Day 58（20[redacted] 年 12 月 6 日），肺塞栓症治療のための抗凝固薬を処方され［国際標準比（INR）が治療域に入った場合はダルテパリンナトリウムからワルファリンに切り替えることとした］，退院した．

	Day 73（20[redacted]年 12 月 21 日），本被験者は呼吸困難の急性増悪，発熱及び腰痛のため救急室を受診した．Day 74（20[redacted]年 12 月 22 日）グレード 3 の呼吸困難の評価及び治療のため入院した．胸部 X 線検査で慢性閉塞性肺疾患（COPD）の安定期を示す変化，右肺門の陰影増強及び右上葉の容積減少が認められたが，浸潤の所見は認められなかった．鑑別診断はウイルス性上気道感染，粘液栓又は再発性肺塞栓症であった．ステロイド剤の投与開始後に症状が速やかに消失し，CT 検査ですりガラス状陰影の改善がみられたこと，また，胸部 X 線撮影で進行性の浸潤を示唆する像が認められなかったことから，肺臓炎の再燃の可能性は低いと判断された．抗凝固薬と prednisone の投与を継続し，アモキシシリン＋クラブラン酸カリウムの投与も行った．Day 76（20[redacted]年 12 月 24 日），本被験者は退院した． Day 107（20[redacted]年 1 月 24 日），疾患進行のため治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は Day 15（20[redacted]年 10 月 24 日）であった．20[redacted]年 6 月 16 日，本被験者は死亡した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-10-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
体重	58.9 kg
重篤な有害事象名	大腸炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	［被験者 10-[redacted]］右胸壁下部の病変及び肺病変を伴うⅣ期非小細胞肺がんの 75 歳女性．本被験者は nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． Nivolumab の 6 回目投与日の Day 71（20[redacted]年 1 月 10 日），グレード 1 の食欲不振が報告され，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．Nivolumab の 12 回目投与から 11 日後の Day 168（20[redacted]年 4 月 16 日），グレード 1 の嚥下障害が報告され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された．Nivolumab の 14 回目投与から 2 日後の Day 185（20[redacted]年 5 月 3 日），グレード 2 の腸管吻合合併症が報告され，治験薬と関連なしと判断された．Nivolumab の 15 回目投与から 3 日後の Day 200（20[redacted]年 5 月 18 日），グレード 2 の食道カンジダ症が報告され，治験薬と関連なしと判断された．ナイスタチンを投与した．Day 225（20[redacted]年 6 月 12 日），食道カンジダ症は回復と判断された．Nivolumab の 18 回目投与から 13 日後の Day 252（20[redacted]年 7 月 9 日），本被験者は腹痛，悪心，嘔吐及び血性下痢のため入院した．コンピュータ断層撮影スキャンで横行結腸遠位部，下行結腸及び直腸 S 状結腸に及ぶ直腸結腸炎が認められた．同日（Day 252），グレード 2 の大腸炎が重篤な有害事象として報告された．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．同日（Day 252），メチルプレドニゾロン 0.8 mg を静脈内投与した．便培養でクロストリジウム・ディフィシレ陽性であった．シプロフロキサシンとメトロニダゾールの投与及び静脈内補液を行ったところ，症状が顕著に改善し，排便回数が減少した．大腸炎が発現したため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は Day 239（20[redacted]年 6 月 26 日）であった． Day 381（20[redacted]年 11 月 15 日），本被験者は死亡した．死因は悪性疾患と報告された．剖検実施の有無は不明である．食欲不振，嚥下障害，腸管吻合合併症及び大腸炎は死亡時点で未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
体重	76 kg
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード 4） 敗血症（グレード 5）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	［被験者 1-[redacted]］野生型 EGFR 及び KRAS 変異を呈するⅣ期非小細胞肺がん（腺がん）の 6[redacted]歳男性．本被験者は nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴として，喫煙，乾性咳嗽，肺気腫，呼吸困難及び左側胸部不快感があった．肺がんに対するビデオガイド胸腔鏡下手術（VATS）による左胸膜剥皮術の手術歴があった． ベースライン時の Day -7（20[redacted]年 6 月 13 日），スパイラルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで左肺上部の腫瘤，左下葉の多発性肺結節，左胸膜肥厚，心嚢液貯留及び両側副腎結節が認められた． Day 17（20[redacted]年 7 月 6 日，nivolumab の初回投与から 16 日後），ヘモグロビン値 93 g/L（ベースライン時：110 g/L，基準範囲：132～170 g/L）のグレード 2 の貧血，グレード 1 の浮動性めまい及びグレード 2 の疲労が報告された．浮動性めまい及び貧血は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，疲労は治験薬と関連ありと判断された．Day 17（20[redacted]年 7 月 6 日），2 回目の nivolumab の投与を行った．Day 18（20[redacted]年 7 月 7 日，nivolumab の 2 回目投与の翌日），息切れ及び多汗が発現した．酸素飽和度は，安静時で 92%，労作時で 90%であった．同日（Day 18）に行った換気／血流（VQ）スキャンで肺塞栓症が中程度の確率で疑われた．胸部 X 線検査でびまん性の浸潤と共に大きな左側腫瘤が認められた．翌日（20[redacted]年 7 月 8 日），濃厚赤血球（PRBC）を 2 単位輸血した．それ以外の臨床状態は安定していた．しかし，輸血にかかわらず労作性息切れが次第に増悪し，酸素飽和度は安静時で 90%，室内気吸入下の労作時では 87%に低下した．発熱も再発した．Nivolumab の 2 回目投与から 5 日後の Day 22（20[redacted]年 7 月 11 日），本被験者は乾いた非湿性咳嗽を報告した．CT スキャンで新たな両側性の間質性浸潤及び肺胞浸潤が認められた．Day 22，本被験者はグレード 4 の肺臓炎と診断され（本事象は重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された），入院した．入院時のバイタルサインは安定しており，酸素飽和度は 93%であった．アジスロマイシン，アモキシシリン＋クラブラン酸による経験的な抗生物質療法を開始した．Day 23（20[redacted]年 7 月 12 日），挿管と気管支生検を行った．生検で左下葉の気管支出血が認められた．培養のため気管支肺胞洗浄（BAL）を行った．出血の疑いがあるため生検は行わなかった．感染に関する広範な臨床検査では，サイトメガロウイルス，クリプトコッカス抗原，ニューモシスティス肺炎（PCP）染色，抗酸菌染色，真菌染色，細菌培養，RS ウイルス，インフルエンザ A，インフルエンザ B，パラインフルエンザ 1，2 及び 3 型並びにアデノウイルスは陰性であった．Day 23（20[redacted]年 7 月 12 日），メチルプレドニゾロン 1 g の静脈内投与を開始し，アモキシシリン＋クラブラン酸カリウムをセフトリアキソンに切り替えた．Day 24（20[redacted]年 7 月 13 日），ニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）予防のため，スルファメトキサゾール＋トリメトプリムの投与を開始し，PRBC を再度 2 単位輸血した．酸素飽和度は 96%であった．CT スキャンで肝転移が認められ，進行性疾患が報告された．
経緯	前回の nivolumab の投与から 9 日後の Day 26（20[redacted]年 7 月 15 日），肺臓炎によるものと考えられる呼吸窮迫の持続のため，再度挿管し，鎮静を行った．同日，インフリキシマブを 1 回投与し，solumedrol の静脈内投与量を 500 mg 1 日 2 回から 250 mg 1 日 2 回に減量した．2 日後の Day 28（20[redacted]年 7 月 17 日），発熱が報告された．Day 29（20[redacted]年 7 月 18

	日），バイタルサインは体温 38.1℃及び酸素飽和度 94%であった．臨床検査値はヘモグロビン値 9.2 g/dL 及びクレアチニン 1.7 mg/dL であった．同日（Day 29），気管支生検で糸状菌が検出された．Nivolumab の 2 回目投与から 12 日後の Day 29（20[redacted]年 7 月 18 日），重篤な有害事象として敗血症が報告された．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．広域スペクトル抗生物質（ボリコナゾール，ピペラシリン・タゾバクタム，バンコマイシン）を投与し，予防のためスルファメトキサゾール＋トリメトプリムも投与した．肺の状態に臨床的改善がみられなかったため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は Day 17（20[redacted]年 7 月 6 日）であった．免疫グロブリンの静脈内投与により肺臓炎の抑制を試みた．同日夕，低血圧のエピソードが発現し，norepinephrine による昇圧を必要とした．Day 30（20[redacted]年 7 月 19 日），臨床的改善は認められなかった（敗血症の持続及びクレアチニン増加）．状態が悪化したため，本被験者の家族が救命処置の中止を決定し，本被験者は Day 30 に死亡した．死因は，肺臓炎の合併症又は肺臓炎の関連疾患として発症した原因不明又は感染による敗血症合併症による心肺停止並びに転移性非小細胞肺がんと報告された．家族は剖検を拒否した．貧血，疲労，浮動性めまい及び肺臓炎は死亡時点で未回復であった．感染症／敗血症及び肺臓炎は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．心肺停止は治験薬と関連なしと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
体重	89.4 kg
重篤な有害事象名	甲状腺機能低下症（グレード 2）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	［被験者 3-[redacted]］肺及びリンパ節への転移を伴うⅣ期非小細胞肺がん（EGFR 及び KRAS の変異の有無は不明）の 4[redacted]歳男性．本被験者は nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴として，疲労，うつ病，ニューロパチー及び労作性呼吸困難があった． 20[redacted]年 1 月 24 日，治験薬の投与を開始した．ベースライン時の 20[redacted]年 1 月 24 日，甲状腺刺激ホルモン（TSH）値は 3.95 μIU/mL で（正常パラメータ：0.4～4.0）正常であった．Day 12（20[redacted]年 2 月 4 日），グレード 2 の疲労が発現した．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．Day 22（20[redacted]年 2 月 14 日），グレード 1 の呼吸困難が発現し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された．これらの事象に対する治療は行わなかった．Day 39（20[redacted]年 3 月 3 日），疲労はグレード 1 に改善した（治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された）． Nivolumab の 7 回目投与日の Day 85（20[redacted]年 4 月 18 日），グレード 1 のクレアチニン増加が報告された．関連する臨床症状又は BUN 増加は報告されなかった．治験薬の投与の一時中断は行わなかった．グレード 1 のクレアチニン増加は特別な治療を行うことなく Day 163（20[redacted]年 7 月 5 日）に回復した．Nivolumab の 8 回目投与から 14 日後の Day 113（20[redacted]年 5 月 16 日），ベースライン時の 89.6 kg から 6.9 kg の体重増加が認められた．同日（Day 113）の臨床検査で甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加（166 μU/mL）及び遊離サイロキシン（T4）減少（0.7 ng/dL）が認められた．本被験者はグレード 2 の甲状腺機能低下症（重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された）及びグレード 1 の体重増加と診断された．Day 116（20[redacted]年 5 月 19 日），レボチロキシンの投与を開始した．本事象の発現後，治験薬の投与を一時中断した．Day 120（20[redacted]年 5 月 23 日），疲労はグレード 2 に増悪し，

	治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．Day 134（20[redacted]年6月6日），治験薬の投与を再開した．Day 163（20[redacted]年7月5日），体重増加の事象は回復と判断された．呼吸困難，疲労及び甲状腺機能低下症は本報告時点で未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-5-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
体重	100.6 kg
重篤な有害事象名	筋肉痛（グレード3） 肺臓炎（グレード4） 肺臓炎（グレード4） 呼吸不全（グレード5）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	［被験者5-[redacted]］リンパ管に進展し，肺及び骨転移を伴う非小細胞肺がんの4[redacted]歳女性．本被験者はnivolumab 1 mg/kg投与群に割り付けられた．既往歴は，慢性腰痛，右側胸痛，咳嗽及び労作性呼吸困難であった． Day 8（20[redacted]年7月20日），本被験者はグレード1の非心臓性胸痛を訴えた．翌日にグレード2の骨痛が発現し，シクロベンザプリンが投与された．骨痛及び非心臓性胸痛は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，治験実施計画書に従い治験を継続した．骨痛はDay 11（20[redacted]年7月23日）に消失し，胸痛はDay 15（20[redacted]年7月27日）に消失した．また，Day 15にbenzonatateを処方された． Day 29（20[redacted]年8月10日），本被験者は第3サイクルの治験薬投与前の評価を受けるため来院し，ベースライン時に認められた労作時呼吸困難は増悪していないと訴えたが，慢性咳嗽が重症化し，嘔吐が発現した．グレード3の筋肉痛（報告者が用いた用語：背部痛）がDay 28（20[redacted]年8月9日）より発現し，重篤な有害事象として報告された．本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．Day 29，本被験者は精査のため入院し，脊椎MRIで脊柱全体のびまん性の転移性疾患が認められたが，脊髄圧迫は認められなかった．Day 29に行った胸部X線検査で左肺に間質性の陰影が認められ，CT検査で左肺全体に新たな網状の結節性陰影が認められた．画像所見に基づきグレード4の肺臓炎と診断され，治験責任医師により治験薬と関連のある重篤な有害事象と報告された．室内気吸入下酸素飽和度は96%，体温は100.1°F（37.8℃）であった．メチルプレドニゾロン50 mgを1日3回，2日間静脈内投与した（Day 29及びDay 30，20[redacted]年8月10日及び11日）．その後，退院日の20[redacted]年8月11日にprednisone 60 mgを1日1回経口投与された．本被験者は入院期間を通して無熱で室内気吸入下酸素飽和度は93～96%であった．筋肉痛及び肺臓炎のためDay 15（20[redacted]年7月27日）を最後に治験薬の投与を中止した．Day 36（20[redacted]年8月17日），CT検査で肺臓炎のわずかな改善が認められ，prednisoneを3日おきに10 mgずつ漸減した．Prednisoneの最終投与日はDay 59（20[redacted]年9月9日）であった．副腎皮質ステロイド製剤の全投与期間は30日間であった．
経緯	Day 37（20[redacted]年8月18日），エルロチニブの投与を開始され，Day 57（20[redacted]年9月7日），ビノレルビンを追加投与された．Day 64（20[redacted]年9月14日），息切れが増悪し，ビノレルビンの投与を中止された． Day 66（20[redacted]年9月16日），エルロチニブの投与を中止された． Day 78（20[redacted]年9月28日），本被験者は呼吸困難増悪のため来院した．CT検査では，前回認められたびまん性の網状の結節性陰影に加えて，安定した右側病変と左肺に新たな多発性びまん性斑状すりガラス状硬化像が認められた．また，在宅酸素療法が行われた． Day 86（20[redacted]年10月6日），本被験者はグレード4の呼吸困難（肺臓炎）のため入院し，本事象は治験薬に関連のある重篤な有害事象として

	報告された．3 L の持続酸素吸入下の酸素飽和度は 84%であった．胸部 X 線検査で両肺に陰影とびまん性の白濁像が認められた．CT スキャンでは左肺全体にモザイク状に分布したすりガラス状陰影の増加が認められ，本所見は肺臓炎と矛盾しないものであった．Day 86（20[redacted]年 10 月 6 日）から Day 95（20[redacted]年 10 月 15 日）までメチルプレドニゾロン 50 mg を 1 日 3 回投与された．入院中に投与されたその他の薬剤は，バンコマイシン，セフェピム，ロラゼパム，モルヒネ及び hydrocodone／アセトアミノフェンであった．Day 89（20[redacted]年 10 月 9 日），インフリキシマブを投与された． Day 112（20[redacted]年 11 月 1 日），漸減法で prednisone 75 mg の経口投与に漸減を開始し，同日，本被験者は退院し，リハビリテーション施設に転院した． Day 117（20[redacted]年 11 月 6 日），緊急挿管を要する呼吸不全が発現し，本事象は治験責任医師により治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された．胸部 CT 検査で両肺にびまん性硬化像の増強が認められた． Day 120（20[redacted]年 11 月 9 日），本被験者は肺臓炎及び進行性非小細胞肺がんに続発した呼吸不全のため死亡した．剖検は実施されなかった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
体重	79.2 kg
重篤な有害事象名	間質性肺疾患（グレード 2）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 3-[redacted]は 5[redacted]歳女性，リンパ節転移を認めた KRAS 変異非小細胞肺がん（腺がん）で，nivolumab 3 mg/kg 投与群に割り付けられた． 本被験者の主な既往歴は，咳嗽，呼吸困難，慢性閉塞性肺疾患（COPD），喫煙歴（30 箱／年）であり，2004 年に禁煙し，夜間酸素療法を行った．肺がんに関連した手術歴は，右肺全摘術及び右肺下葉切除術であった． 20[redacted]年 6 月 13 日，治験を開始した．投与後 78 日目（20[redacted]年 8 月 29 日，6 回目の治験薬投与から 7 日後）に，Grade 2 の呼吸困難を認め，本事象は治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した．投与後 82 日目（20[redacted]年 9 月 2 日，6 回目の治験薬投与から 11 日後），間質性肺疾患の疑いで入院した．安静時の酸素飽和度は 95%であったが，労作時は 79%に低下した．同日（投与後 82 日目），胸部 CT スキャンを行った結果，びまん性すりガラス陰影が認められたが，肺塞栓症は否定された．投与後 82 日目（20[redacted]年 9 月 2 日）に治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した Grade 2 の間質性肺疾患は重篤な有害事象と報告された．投与後 84 日目（20[redacted]年 9 月 4 日）に，プレドニゾン（60 mg 1 日 2 回経口投与）投与が開始され，更にニューモシスチス肺炎（Pneumocystis jirovecii pneumonia：PJP）の予防薬としてスルファメトキサゾール／トリメトプリム，経口抗生物質（モキシフロキサシン）及び気管支拡張薬（アルブテロール及びチオトロピウム）が投与された．投与後 84 日目に，再度 CT スキャンを行ったところ，肺臓炎に変化は認められなかった．治験薬投与は，6 回目の投与すなわち投与後 71 日目（20[redacted]年 8 月 22 日）を最後に，間質性肺臓炎のため中止した．投与後 84 日目に，間質性肺臓炎は回復したと判断され，本被験者は退院した．退院日（投与後 84 日目）に，本被験者の臨床検査の結果から，直接蛍光抗体法にて，ライノウイルスが検出され，本ウイルスが呼吸困難の原因であったと考えられた．投与後 103 日目（20[redacted]年 9 月 23 日），呼吸困難は消失したと判断された． フォローアップの画像検査（年月日不明）では，すりガラス陰影は消失していた．ステロイド薬は漸減した後中止された（年月日不明）．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
体重	132.1 kg
重篤な有害事象名	大腸炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 8-[redacted]は 6[redacted]歳男性，脾臓転移を認めた Stage IV の非小細胞肺がんで，5 回の全身化学療法施行歴を有し，EGFR 及び KRAS ともに野生型で，3 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，肩の悪性黒色腫（2000 年に外科的切除），背部皮膚の扁平上皮がん（2000 年に外科的切除）及び II 型糖尿病であった． 20[redacted]年 6 月 20 日に，治験薬の投与を開始した．治験 296 日目（20[redacted]年 4 月 10 日）に，22 回目の治験薬を投与した後の夕方，軟便及び筋けいれんが発現した．治験 297 日目（20[redacted]年 4 月 11 日），Grade 1 の腹痛が認められ，治験薬と関連ありと判断された．治験 309 日目（20[redacted]年 4 月 23 日），22 回目の nivolumab 投与から 13 日後に，4 回の軟便及び筋けいれんが認められ，同日（治験 309 日目），治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 2 の大腸炎を報告し，これは治験薬と関連ありと判断された．次の 2 回の治験薬投与は休止とした．被験者にブデソニド及びロペラミドが投与された．治験 320 日目（20[redacted]年 5 月 4 日），大腸内視鏡検査を行ったところ，腸管の浮腫や脆弱性を特徴とする中等度のびまん性炎症が認められた． 治験 331 日目（20[redacted]年 5 月 15 日）から治験 346 日目（20[redacted]年 5 月 30 日）まで，プレドニゾン 30 mg/日を服用した．治験 346 日目（20[redacted]年 5 月 30 日）に，大腸炎は消失したと判断された．治験 359 日目に治験薬投与が再開された． 治験 590 日目（20[redacted]年 1 月 29 日）に，39 回目の nivolumab 投与のため来院した．治験 585 日目（20[redacted]年 1 月 24 日）に行ったスキャンの結果，治験 523 日目（20[redacted]年 11 月 23 日）に行った前回のスキャンの結果と比較し，Grade 1 の無症候性の新たな肺浸潤が認められたため，治験責任医師は治験薬の投与を中断して抗生物質を投与することを選択した．
経緯	以下の事象及び死亡の情報は，CSR データベースをロックした後に報告された：治験 603 日目（20[redacted]年 2 月 11 日）のフォローアップスキャンでは，改善は認められず，治験 604 日目（20[redacted]年 2 月 12 日）に Grade 2 の肺臓炎のため入院した．肺臓炎は治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された．ステロイド薬，ニューモシスチス肺炎の予防薬，抗生物質の投与が開始された．治験 605 日目（20[redacted]年 2 月 13 日），気管支鏡検査では，右肺下葉の浸潤及び左舌側気管支内病変が認められ，悪性腫瘍及び声門上カンジタ症が疑われた．20[redacted]年 2 月 13 日に行った肺機能検査では，肺拡散能の低下が認められたが，翌日の肺機能検査では正常であり，培養の結果は陰性であった．被験者はステロイド薬を漸減しても状態が安定していたため，治験 607 日目（20[redacted]年 2 月 15 日）に退院した．治験薬は治験 576 日目（20[redacted]年 1 月 15 日）に最後の投与を行って以降，肺臓炎のため投与を中止した． 治験 675 日目（20[redacted]年 4 月 24 日），被験者は Grade 2 の低酸素症のため入院した．この低酸素症は治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された．治験 676 日目（20[redacted]年 4 月 25 日），肺生検を行ったところ器質化肺炎が認められ，真菌に対して PAS 染色及び GMS 染色が行われたが陰性で，培養の結果，感染も否定された．注目すべき点は，病変組織に好酸球が認められたことから，薬物反応を含めたアレルギー反応の可能性が強くなったことである． 治験 681 日目（20[redacted]年 4 月 30 日），被験者は退院し，在宅酸素療法を酸素流量 2 L で行った． 治験 683 日目（20[redacted]年 5 月 2 日），被験者は Grade 3 の肺臓炎のため入院した．肺臓炎は治験薬と関連ありと判断された．室内空気吸入での酸

	素飽和度は70%台であった．高用量ステロイドパルス療法，インフリキシマブ，シクロホスファミド，広域スペクトルの抗生物質，治療用量のBactrim，治療用量のアシクロビル，活動性Mycobacterium avium-intracellulare（MAI）の治療薬，ボリコナゾールの予防投与を含む複数の免疫抑制薬による治療が行われた．インフリキシマブの投与後，治験687日目（20[redacted]年5月6日）までに被験者の酸素需要量は減少し，呼吸機能の状態は改善し，治験692日目（20[redacted]年5月11日）までに室内空気吸入で呼吸困難を来すことなく動き回ることが可能となった．インフリキシマブは計3回投与し（20[redacted]年5月6日，20[redacted]年5月9日，20[redacted]年5月13日），治験694日目（20[redacted]年5月13日）に，安静時の酸素飽和度は90%と高く，労作時は80%台で，鼻カニューレによる酸素2Lを処方し，退院した．退院時の治療計画は以下の通りであった： ・抗感染症薬：Bactrim／アシクロビル／ボリコナゾール予防投与／治療用量のアジスロマイシン及びMAIに対するエタンブトール ・ステロイド薬：プレドニゾン60 mg 1日2回，3日ごとに10 mg/日ずつ漸減予定 ・インフリキシマブ：1週1回投与（20[redacted]年5月13日の投与後） ・シクロホスファミド：20[redacted]年5月13日の週は投与，その後2週ごとに投与
	治験697日目（20[redacted]年5月16日），4回目のインフリキシマブ投与を行い，臨床的に安定した状態は持続した． 治験701日目（20[redacted]年5月20日），呼吸困難となり，在宅酸素療法のモニタリングでは，酸素飽和度は労作時で70%，安静時で87～90%であった．Grade 3の肺臓炎再発で再入院した．肺臓炎は治験薬と関連ありと判断され，メチルプレドニゾロン及びシクロホスファミドを投与された．治験720日目（20[redacted]年6月8日），肺臓炎に対するステロイド投与，及び足指を含む壊死領域を伴う新たな下肢蜂巣炎に対する抗生物質を投与したおよそ3週間後に退院した．治験722日目（20[redacted]年6月10日）に，血液培養の結果，ブドウ球菌感染症のエビデンスが認められ，これによりnivolumabと関連なしと判断された．本被験者は再度入院し，抗生物質及びメチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始したが，臨床的悪化がみられ始めた．治験741日目（20[redacted]年6月29日），本被験者は死亡した．死亡原因は治験薬と関連なしと判断された感染症と報告された． 20[redacted]年7月23日の剖検報告書によると，血管侵襲性及び血管閉塞性の真菌感染症と特定され，接合真菌症と一致していた（PAS染色及びGMS染色が陽性）．これは実質感染の領域と関連していた． 死後の微生物学的検査報告書でも，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌の血液培養が陽性で，肺培養では酵母の存在が認められた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-1-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
体重	86.9 kg
重篤な有害事象名	肝炎（グレード2） 蜂巣炎（グレード3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者1-[redacted]は5[redacted]歳男性，リンパ節及び脾臓転移を認める非小細胞肺がんで，nivolumab 10 mg/kg投与群に割り付けられた． 本被験者の関連のある既往歴は，飲酒，右頸部腫瘤の細針吸引生検（2002年1月17日），頸上部リンパ節腫脹の細針吸引生検（2007年3月19日），頸部のびまん性浮腫（2007年12月11日），疼痛に対するイブプロフェン使用（2008年以降）であった． 治験155日目（20[redacted]年6月10日）以降，リンパ球数の減少が認められ，

	治験 202 日目（20[redacted] 年 7 月 27 日），14 回目の nivolumab 投与日に，リンパ球減少症によるニューモシスチス肺炎の予防のため atovaquone の投与を開始した．治験 237 日目（20[redacted] 年 8 月 31 日）に行われた CT スキャンの結果，脾臓，右肺下葉，大動脈下大静脈リンパ節に新たな転移性病変が認められた． 治験 251 日目（20[redacted] 年 9 月 14 日），16 回目の nivolumab 投与（20[redacted] 年 8 月 24 日）から 21 日後に，被験者はこの前の週に一時的に黄褐色の尿が認められたと訴えた．最近ビールを 6 杯飲んだとも報告した．身体所見では，黄疸が認められたが肝肥大は認められなかった．治験 251 日目に行った肝臓の超音波検査では，肝血管系の血流は正常で，胆道閉塞又は限局性の肝腫瘤はないと考えられた．同日（治験 251 日目），肝炎（SAE として報告），アルカリホスファターゼの上昇，疲労と診断された．これら事象はすべて Grade 2 であり，治験医師により治験薬と関連ありと判断された．治験 251 日目（20[redacted] 年 9 月 14 日），肝炎のため atovaquone の投与を中止した．治験 252 日目（20[redacted] 年 9 月 15 日）に行った臨床検査の結果，肝炎ウイルス（A 型，B 型，C 型）及びサイトメガロウイルス（CMV）IgG 抗体価は陰性であった．治験 252 日目に入院し，メチルプレドニゾロン 60 mg/日（治験 257 日目［20[redacted] 年 9 月 20 日］まで），塩化ナトリウム，ヘパリン，オキシコドン，ウルソデオキシコール酸，インスリンの静脈内投与を受けた．治験薬の投与は，治験 230 日目（20[redacted] 年 8 月 24 日）の投与を最後に，肝炎のため中止した．肝生検の結果，斑状の小葉肝炎，zone 3（中心静脈域）における斑状で中等度の肝細胞脱落及び炎症を伴う，中等度の斑状で混合性の門脈の炎症が認められた．顕著な線維化は認められず，CMV に対する免疫染色は陰性であった．治験 253 日目（20[redacted] 年 9 月 16 日），臨床検査の結果，PCR 法による B 型肝炎，PCR 法による C 型肝炎，毒性スクリーニング試験，抗核抗体検査，抗平滑筋抗体検査，ミトコンドリア関連抗体検査，IgM 抗 A 型肝炎ウイルス抗体，HCV 抗体抗 HAV-IgM，IgG，IgA，PCR 法による CMV の定量は陰性であった．治験 255 日目（20[redacted] 年 9 月 18 日），臨床検査の結果，RT-PCR 法による HCV RNA 定量は< 43 IU/mL ，HCV RNA は log 値で<1.63 であった．また，肝炎に対して，リン酸塩，グルカゴンを投与し，プレドニゾンの漸減投与（治験 258 日目［20[redacted] 年 9 月 21 日］から 60 mg/日，治験 268 日目［20[redacted] 年 10 月 1 日］から 50 mg/日，治験 272 日目［20[redacted] 年 10 月 5 日］から 40 mg/日，治験 287 日目［20[redacted] 年 10 月 20 日］から 20[redacted] 年 11 月まで 30 mg/日）を行った．治験 257 日目（20[redacted] 年 9 月 20 日）に退院した．疲労は治験 261 日目（20[redacted] 年 9 月 24 日）に回復し，アルカリホスファターゼ増加は治験 265 日目（20[redacted] 年 9 月 28 日，ALP 値は 195 U/L）に回復した．
経緯	治験 286 日目（20[redacted] 年 10 月 19 日），16 回目の nivolumab 投与後 56 日目に，右頬部腫脹，紅斑，圧痛が発現した．Grade 3 の蜂巣炎（報告された事象名は右頬部の蜂巣炎）と診断され，SAE として報告された．また，蜂巣炎は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．治験 287 日目（20[redacted] 年 10 月 20 日），発熱（102°F : 38.9℃ ）及び蜂巣炎の悪化が認められ，蜂巣炎は下眼瞼に拡大した．同日（治験 287 日目），蜂巣炎の詳細な評価を行うために入院した．身体所見は，顕著な紅斑，硬結性腫脹，鼻筋まで及ぶ右頬部の熱感が認められ，小さい白色の丘疹が散在しており，表面は開口していたが膿の漏出は認められなかった．右下眼瞼は浮腫状となっていた．額及び頭皮には，頬の病変と異なるかなりの湿疹（軽度の紅斑）が認められた．粘度の高い膿性液が右頬骨突起から出ていたため，培養及びグラム染色を行った．培養の結果，*Nocardia pseudobrasiliensis* が検出された．グラム染色では，多数の多形核白血球が認められたが，グラム陽性双球菌はまれであり，グラム陰性桿菌が少数認められた．血液培養も行ったが，結果は得られていない．バンコマイシン，セフトリアキソン，ドキシサイクリン，クリンダマイシン，ムピロシン軟膏が投与された．治験 303 日目（20[redacted] 年 11 月 5 日）に，蜂巣炎及び肝炎は回復したと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-2-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
体重	51.7 kg
重篤な有害事象名	粘膜の炎症（グレード 2） 顔面腫脹（グレード 2） 発疹（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者 2-[redacted] は 78 歳女性，リンパ節転移を認める非小細胞肺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，舌扁平上皮がん，毛細血管拡張症，右口腔底部切除，右舌外側部切除，間欠性の慢性疲労であった． 治験 22 日目（20[redacted] 年 5 月 16 日），2 回目の nivolumab 投与から 7 日後，Grade 2 の過小食（記録された事象名は経口摂取減少），Grade 2 の口唇腫脹，Grade 2 の口腔内潰瘍形成，Grade 2 の粘膜の炎症（重篤な有害事象として報告），Grade 1 の眼部腫脹（報告された事象名は眼窩周囲の腫脹），Grade 1 のそう痒症，Grade 1 の白血球増加症，Grade 1 の構語障害（報告された事象名は不明瞭な発語），Grade 1 の流涎であった． 治験責任医師は，過小食，構語障害，流涎，白血球増加症を治験薬と関連なし，口唇腫脹，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，眼部腫脹，そう痒症を治験薬と関連ありと判断した．治験 22 日目（20[redacted] 年 5 月 16 日），プレドニゾン 10 mg の投与が開始された．ジフェンヒドラミン，「magic mouthwash（洗口液）」，アシクロビル，テトラサイクリン，ポビドン／ヒアルロン酸ナトリウム／グリチルリチン酸も投与された．治験 23 日目（20[redacted] 年 5 月 17 日），構語障害は回復した．治験 24 日目（20[redacted] 年 5 月 18 日），流涎及び白血球増加症は回復したと判断された．治験 25 日目（20[redacted] 年 5 月 19 日），2 回目の nivolumab 投与から 10 日後，Grade 2 の顔面腫脹（重篤な有害事象として報告，治験薬と関連ありと判断された），Grade 1 の下痢及び Grade 2 の疲労（いずれも治験薬と関連なしと判断された）が認められた．治験 25 日目（20[redacted] 年 5 月 19 日），プレドニゾンを 5 mg に減量された．同日，下痢は回復したと判断された． 治験 26 日目（20[redacted] 年 5 月 20 日），2 回目の nivolumab 投与から 11 日後，Grade 1 の紅斑，Grade 2 の発疹（重篤な有害事象として報告），Grade 2 の脱水，Grade 2 の嗜眠，Grade 1 の 傾眠（報告された事象名は眠気）のため入院した．治験責任医師は，紅斑及び発疹を治験薬と関連あり，脱水，嗜眠，傾眠を治験薬と関連なしと判断した．発熱はみられず，頻脈が認められ，心拍数は 108 拍/分であった．頻脈は Grade 1 で，治験薬と関連なしと判断された．その他のバイタルサインは正常範囲内であった．同日（治験 26 日目），脳 MRI 検査を行ったところ，右前頭葉に 2～3 個点状の病巣が認められたが，腫瘍進行の徴候はなかった．また，頭部 CT スキャンも実施されたが，結果は正常であった．脳梗塞は Grade 1 で治験薬とは関連なしと判断された（報告された事象名は右前頭葉 2 カ所の小さな皮質梗塞）．D5 1/2 生理食塩水を点滴静注した．口唇腫脹，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，眼部腫脹，そう痒症，顔面腫脹，紅斑，発疹により治験薬は中断された． 治験 27 日目（20[redacted] 年 5 月 21 日），口腔内潰瘍形成は Grade 1 に改善，脱水は静脈内輸液の投与により改善，頻脈，疲労，嗜眠，過小食，傾眠は回復したと判断された．同日（治験 27 日目），退院した． 治験 29 日目（20[redacted] 年 5 月 23 日），口唇腫脹，粘膜の炎症，顔面腫脹，脱水は，治療することなく回復したと判断された．治験 30 日目（20[redacted] 年 5 月 24 日），口腔内潰瘍形成は回復したとみなされた．治験 31 日目（20[redacted] 年 5 月 25 日），プレドニゾンの用量を 10 mg に増量した．同日，眼部腫脹は回復した．治験 32 日目（20[redacted] 年 5 月 26 日），プレドニゾンの用量を 5 mg に減量し，治験 36 日目（20[redacted] 年 5 月 30 日）まで継続投与した．治験 37 日目（20[redacted] 年 5 月 31 日），そう痒症，紅斑，発疹は回

	復したとみなされ，同日 nivolumab の 3 回目の投与で治験薬を再開した．脳梗塞は本報告時点では継続していた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
体重	69.4 kg
重篤な有害事象名	腎損傷（グレード 2） 尿細管間質性腎炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者 3-[redacted] は 7[redacted] 歳男性，リンパ節転移を認める非小細胞肺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 主な既往歴は，高血圧，II 型糖尿病，労作性呼吸困難，足首浮腫，両側腎嚢胞であった． 治験 205 日目（20[redacted] 年 11 月 1 日），Grade 1 の血中クレアチニン増加と診断され，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された．本事象は翌日には回復したと判断された． 治験 463 日目（20[redacted] 年 7 月 16 日），Grade 2 の着色尿と診断されたが，治療することなく治験 471 日目（20[redacted] 年 7 月 24 日）に回復した．治験責任医師は本事象を治験薬と関連なしと判断した．治験 492 日目（20[redacted] 年 8 月 14 日），34 回目の nivolumab 投与から 14 日後，血清クレアチニンが 1.6 mg/dL に増加し，SAE である Grade 2 の腎障害と診断された．水分補給を行ったが，クレアチニン値は増加したままであり，治験 478 日目（20[redacted] 年 7 月 31 日）に nivolumab を投与したのを最後に，腎障害により治験薬を中止した．治験 506 日目（20[redacted] 年 8 月 28 日），34 回目の nivolumab 投与（最終投与）から 28 日後，血清クレアチニンが更に 1.9 mg/dL まで増加した．同日行った腎生検の結果，Grade 2 の尿細管間質性腎炎が認められ，重篤な有害事象として報告された．治験 507 日目（20[redacted] 年 8 月 29 日）に，プレドニゾン 60 mg /日の投与が開始された．治験 514 日目（20[redacted] 年 9 月 5 日），腎障害は消失したと判断された．治験 518 日目（20[redacted] 年 9 月 9 日），プレドニゾンを 40 mg に増量した．治験 520 日目（20[redacted] 年 9 月 11 日），尿細管間質性腎炎は回復したと判断された．治験 522 日目（20[redacted] 年 9 月 13 日）にプレドニゾンを 30 mg/日，治験 529 日目（20[redacted] 年 9 月 20 日）に 20 mg/日，治験 536 日目（20[redacted] 年 9 月 27 日）に 10 mg/日に漸減した．治験 538 日目（20[redacted] 年 9 月 29 日），プレドニゾン 10 mg の最終投与を行い，プレドニゾンの総投与期間は 31 日であった．治験責任医師は，腎障害及び尿細管間質性腎炎を治験薬と関連ありと判断した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	6[redacted] 歳
体重	67.2 kg
重篤な有害事象名	下痢（グレード 2） 肺臓炎（グレード 1）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者 3-[redacted] は 6[redacted] 歳女性，肝臓及びリンパ節転移を認める非小細胞肺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 投与後 167 日目（20[redacted] 年 6 月 13 日），12 回目の治験薬投与から 11 日後，Grade 1 の腹部不快感，重篤な有害事象である Grade 2 の下痢を発現

	し，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．ロペラミドが投与され，これらの事象により治験薬は中断した．腹部不快感は2日後の投与後169日目（20[redacted]年6月15日）に消失したが，下痢は投与後173日目（20[redacted]年6月19日）までGrade 2のまま推移し，3日間で消失した．投与後176日目（20[redacted]年6月22日），Grade 1の下痢が再発し，4日後の投与後180日目（20[redacted]年6月26日）にロペラミド投与により消失した．したがって，本被験者は20[redacted]年6月に計10日間下痢が認められた． 投与後183日目（20[redacted]年6月29日），13回目のnivolumab投与で治験薬を再開した． 投与後194日目（20[redacted]年7月10日），Grade 1の口内乾燥が認められたが，治験薬と関連なしと判断された．投与後197日目（20[redacted]年7月13日），口内乾燥は消失したが，Grade 1の粘膜の炎症が認められた．本事象は治験薬と関連なしと判断された．同日（20[redacted]年7月13日），14回目の治験薬投与を行い，投与後211日目（20[redacted]年7月27日）に18回目の治験薬投与を行った．Grade 1の粘膜の炎症は計21日間持続したが，治療の必要はなく，投与後218日目（20[redacted]年8月3日）に消失した． 投与後220日目（20[redacted]年8月5日），15回目のnivolumab投与から9日後，通常の病期診断のためのCTで，両側に無症候性の陰影が認められた．感染性の病因特定のための気管支肺胞洗浄の結果は陰性であり，経気管支生検でのみ非特異的炎症が認められた．同日，重篤な有害事象であるGrade 1の肺臓炎が認められ，治験薬と関連ありと判断され，同日（20[redacted]年8月5日）に報告された．肺臓炎の発症により，治験薬は中断した．投与後231日目（20[redacted]年8月16日），Grade 2の咳嗽が発現したが，治験薬とは関連なしと判断された．肺臓炎に対し，プレドニゾン60 mg/日の投与を7日間（投与後232～239日目，20[redacted]年8月17～24日）行い，その後用量を漸減した．投与後335日目（20[redacted]年11月28日），プレドニゾン投与を中止した． 肺臓炎は投与後273日目（20[redacted]年9月27日）に回復したと判断され，翌日（投与後274日目，20[redacted]年9月28日）に治験薬を再開した．投与後288日目（20[redacted]年10月12日）及び投与後302日目（20[redacted]年10月26日），治験実施計画書に従って2回のnivolumab投与を行った． 投与後310日目（20[redacted]年11月3日）に行ったCTスキャンの結果，肝臓に新たな転移性病変が認められ，治験責任医師は病勢進行と報告した．投与後302日目（20[redacted]年10月26日）の治験薬投与を最後に，病勢進行により治験薬を中止した． 投与後367日目（20[redacted]年12月30日），治験薬と関連があるGrade 1の肺臓炎が再発し，プレドニゾン60 mg/日の投与を1カ月間（投与後372～403日目，20[redacted]年1月4日～20[redacted]年2月4日）行った． 投与後603日目（20[redacted]年8月23日），悪性腫瘍の進行により本被験者は死亡した．剖検が行われたかどうかは不明である．肺臓炎は死亡時点で継続していた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted]歳
体重	53.6 kg
重篤な有害事象名	腹痛（グレード3） 側腹部痛（グレード3） 腹痛（グレード3） 下痢（グレード3） 悪心（グレード2） 嘔吐（グレード2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）

経緯	被験者番号 3-[redacted]は非小細胞肺がんを有する 4[redacted]歳の女性であり，右副腎及びリンパ節への転移が認められた．20[redacted]年 12 月 6 日，脳への転移が初めて確認された．患者は nivolumab 10 mg/kg の投与群に割り付けられた． その他の既往歴は，喫煙歴（60 箱/1 年），カルボプラチン，パクリタキセル及び 61 Gy の放射線照射を用いた術前化学放射線療法後の副腎摘出術による右肺下部の切除，ガンマナイフを用いた放射線手術，シスプラチン／ゲムシタビン，第 I 相試験においてタンパク質結合パクリタキセルとラパマイシンの併用，エルロチニブ，ペメトレキセド単剤投与，持続性の少数転移性疾患に対する右副腎摘出術後に集中治療室において 1 カ月に及ぶ治療，副腎摘出後に再発性疾患に対する定位的放射線療法，再発性小腸閉塞であった． 20[redacted]年 4 月 27 日，nivolumab の初回投与が実施された．8 日後（20[redacted]年 5 月 4 日），患者は治験薬の投与と関連がないグレード 1 の左胸部不快感を発現した． 投与後 15 日目（20[redacted]年 5 月 11 日），nivolumab の 2 回目の投与が実施された．翌日（投与後 16 日目，20[redacted]年 5 月 12 日），患者は 2 週間前から排便がないため，golytely（塩化ナトリウム，炭酸水素及び硫酸塩と使用するポリエチレングリコール）による治療を受けた．投与後 17 日目（20[redacted]年 5 月 13 日），治験薬の投与に関連があると思われるグレード 3 の心窩部痛が治験責任医師によって報告された．nivolumab の 2 回目の投与から 3 日後である投与後 18 日目（20[redacted]年 5 月 14 日），患者はグレード 3 の側腹部痛及びグレード 3 の腹痛のため入院し，これらの事象は治験薬の投与に関連があると思われる重篤な有害事象として報告された．入院時，患者は臍周囲の局所的な痛みを訴えており，悪心又は嘔吐を伴わないものの，背部痛が 2 日間続いたことも報告した．被験者はオキシモルフォン，ビサコジル及びオンダンセトロンによる治療を受けた．翌日（投与後 19 日目，20[redacted]年 5 月 15 日），CT スキャンを実施し，軽度のびまん性結腸壁肥厚が認められ，左右の結腸における液体の量がグレード 3 相当の大腸炎の状態であった．治験責任医師は，大腸炎は治験薬の投与と関連があると判断した．投与後 29 日目（20[redacted]年 5 月 25 日）に予定されていた nivolumab の次の投与は大腸炎のため実施されなかった．投与後 25 日目（20[redacted]年 5 月 21 日），腹痛は消失し，患者は退院した．投与後 36 日目（20[redacted]年 6 月 1 日）に CT スキャンを再度実施し，結腸壁肥厚が消失していることを確認し，大腸炎は同日回復したと判断された．大腸炎の治療のために全身性の副腎皮質ステロイド剤は投与されなかった． 20[redacted]年 6 月 6 日から 20[redacted]年 6 月 25 日までデキサメタゾン（4 mg，1 日 2 回経口投与）が投与された．投与後 47 日目（20[redacted]年 6 月 12 日），nivolumab の 3 回目の投与から 4 日後，重篤な有害事象であるグレード 3 の下痢，グレード 3 の腹痛，グレード 2 の悪心及びグレード 2 の嘔吐が報告され，すべての事象が治験薬の投与と関連があると判断された．患者は投与後 48 日目（20[redacted]年 6 月 13 日）に 1 日間入院し，スコポラミン，オキシモルフォン，局所投与のフェンタニル，メサゾン及びセフトリアキソンによる治療を受けた． 投与後 48 日目（20[redacted]年 6 月 13 日），患者は下痢が回復（治療の必要なし）したこと，及び嘔吐はスコポラミンのパッチを貼付後，同日に回復したことを報告した．腹痛のために治験薬の投与は中止された．治験薬の最終投与日は投与後 43 日目であった（20[redacted]年 6 月 8 日）． 投与後 55 日目（20[redacted]年 7 月 20 日）から投与後 58 日目（20[redacted]年 7 月 23 日）まで，患者はグレード 4 の腹痛，グレード 2 の悪心及びグレード 2 の嘔吐により入院した：すべての事象は便秘治療のために投与したメチルナルトレキソンと関連があると判断された．実施された処置は，ジラウジットを用いた疼痛管理，及び腹部 X 線撮影後に上行結腸から直腸に便が確認された後の積極的な便秘治療であった．退院時，被験者は外来による疼痛治療を再開した．
	投与後 93 日目（20[redacted]年 7 月 28 日），患者はグレード 4 の腹痛，グレー

	ド2の悪心，及びグレード2の嘔吐のため再度入院し，これらの事象は治験薬の投与とは関連がないと判断された．CTスキャンの結果，後腹膜リンパ節腫脹の増強及び中～広範囲に及ぶ左胸水が認められ，いずれも疾患進行の症状と考えられた．腹腔神経叢ブロックによる疼痛管理が実施され，投与後99日目（20[redacted]年8月3日）に患者は退院し自宅に戻った投与後218日目（20[redacted]年11月30日），患者は悪性疾患のため死亡した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-5-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	5[redacted]歳
体重	76.7 kg
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者番号5-[redacted]は非小細胞肺がんを有する56歳の女性であり，リンパ節への転移が認められ，nivolumab 10 mg/kg投与群に割り付けられた．患者の関連する病歴は咳嗽，鼻閉，呼吸困難，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺炎であった．患者は，治験薬投与開始前にアルブテロール／イプラトロピウム，ベンゾナテート，フルチカゾン吸入剤及び酸素吸入（間欠的に2 L）による治療を受けた． 20[redacted]年6月8日，治験薬による治療を開始した．投与後38日目（20[redacted]年7月15日），nivolumabの3回目の投与（20[redacted]年7月6日）から9日後，患者は非常に短い距離を歩いた後に呼吸困難が悪化した（酸素飽和度88%，歩行時は82%に低下）．呼吸困難はその後5日間悪化し続け，患者は日常生活動作（ADL）において酸素補給が必要となった．投与後42日目（20[redacted]年7月19日），グレード1の発熱が報告されたが，治験責任医師により治験薬との関連はないと判断された．投与後43日目（20[redacted]年7月20日），nivolumabの3回目の投与から14日後，患者は呼吸困難の悪化，発熱及び必要な酸素補給量が増加したために入院した．入院時に気管支鏡検査を実施し，反応性肺細胞，気管支の円柱細胞，肺マクロファージを確認したが，悪性細胞は確認されなかった．同日，コンピュータ断層撮影（CT）を実施したところ，既に確認されている多発性腺がんと一致しており，複数の縦隔リンパ節のサイズの増大，左下肺葉における新たなすりガラス陰影及び左下肺葉の複数の陰影のサイズが増大していることが確認された．投与後43日目（20[redacted]年7月20日）白血球数は14300であった．気管支鏡検査を含むすべての培養組織検査の結果は陰性であった．投与後43日目（20[redacted]年7月20日），グレード3の肺臓炎が重篤な有害事象として報告され，治験責任医師によって治験薬との関連があると判断された．入院中，患者はセフタジジム，メトロニダゾール，レボフロキサシン，バンコマイシン，アルブテロール吸入剤，インフリキシマブ［投与後48日目（20[redacted]年7月25日～投与終了日不明）］，及び静脈内投与のメチルプレドニゾロン［投与後43日目（20[redacted]年7月20日）～投与後49日目（20[redacted]年7月26日）］による治療を受けた．患者は症状及びX線画像上で改善が認められ，9日後に酸素補給を継続した状態で退院した．肺臓炎の発現後，治験薬の投与を中止し，最終投与日は投与後29日目（20[redacted]年7月6日）であった．患者はプレドニゾン60 mgを1日2回服用し［投与後50日目（20[redacted]年7月27日）～投与後65日目（20[redacted]年8月11日）］，スルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を受けた．患者の自宅での状態は良好であったが，次第に呼吸困難の状態になり，必要とする酸素補給量が増加し，咳が悪化した．投与後64日目（20[redacted]年8月10日），患者は再度入院した．患者の酸素飽和度は1.5 Lの酸素吸入で84%，非再呼吸（NRB）マスク装着時は96%，取り外すと8 Lの酸素吸入で93%であった．患者の静脈血ガスは7.43/44/31（単位は報告されず）であった．CT

	スキャンを再度実施し（日付不明），肺塞栓症（PE）は陰性であったが，左下肺葉のすりガラス陰影は悪化していた．進行中の強化療法は患者の右肺上葉（RUL），右肺下葉（RLL）及び左肺上葉（LUL）に既に確認されている細気管支上皮がん（BAC）に適していた．患者は息切れに対してイプラトロピウム＋サルブタモールをネブライザーにより吸入し，投与後 64 日目（20[redacted]年 8 月 10 日）にメチルプレドニゾロン 120 mg の静脈内投与を受けた．投与後 110 日目（20[redacted]年 9 月 25 日），患者はホスピスに転院した．投与後 112 日目（20[redacted]年 9 月 27 日），患者は疾患進行のため死亡し，治験薬との関連がないと判断された．剖検は実施されなかった．肺臓炎は死亡時に回復していなかった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-10-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	8[redacted]歳
体重	69.2 kg
重篤な有害事象名	過敏症（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者番号 10-[redacted]は非小細胞肺がんを有する 80 歳の女性であり，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 投与後 456 日目（20[redacted]年 8 月 22 日），nivolumab の 33 回目の投与後，患者はグレード 1 の発疹（脚及び前腕）を発現し，治験薬との関連があると判断された．患者は局所的にコルチゾンクリームを使用する治療を受けた．投与後 561 日目（20[redacted]年 12 月 5 日），nivolumab の 40 回目の投与から 7 日後，治験薬との関連があると思われるグレード 1 のそう痒症が報告された． 投与後 568 日目（20[redacted]年 12 月 12 日），nivolumab の 41 回目の投与当日に，nivolumab の静脈内投与から約 30 分後，患者は寒気を訴え，悪寒を発現し，嚥下に影響を及ぼす舌腫脹を報告した．重篤な有害事象であるグレード 3 の過敏症（報告用語は “hypersensitivity infusion reaction”と記載）が報告され，治験薬との関連があると考えられた．患者はヒドロキシジン，静脈内投与のヒドロコルチゾン，静脈内投与のジフェンヒドラミン及びメペリジンによる治療を受けた．症状は回復し，バイタルサインは正常に戻り，過敏症は同日（投与後 568 日目）に回復した．過敏症の事象のため治験薬の投与を中止し，最終投与日は投与後 568 日目（20[redacted]年 12 月 12 日）であった．本報告の時点で，発疹及びそう痒症は継続していた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]（0.1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
体重	75.8 kg
重篤な有害事象名	腎不全（グレード 2） 尿細管間質性腎炎（グレード 2） 尿細管間質性腎炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（0.1 mg/kg）
経緯	被験者番号 1-[redacted]は粘膜黒色腫を有する 7[redacted]歳の男性で，腹膜，骨盤及びリンパ節への転移が認められ，nivolumab 0.1 mg/kg の投与群に割り付けられた． 患者の病歴には，甲状腺機能低下症，右腎門から右腎静脈及び下大静脈へ広がる腫瘍，及び顎顔面への放射線療法が含まれた．

	投与後 1 日目（20[redacted] 年 9 月 6 日），nivolumab 0.1 mg/kg の初回投与前の臨床検査結果は，クレアチニン 1.3 mg/dL（0.6-1.4 mg/dL）であった． 投与後 225 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日，nivolumab の 16 回目の投与当日における投与前）に測定した血清クレアチニン値は 1.7 mg/dL（グレード 2）であり，患者は静脈内投与にてハイドレーションを受けた．投与後 235 日目（20[redacted] 年 4 月 27 日），再度 MRI 及び CT スキャンを実施した結果，前回確認された非閉塞性の下大静脈腫瘍血栓及び腎傍の移植組織の縮小を確認した． 投与後 239 日目（20[redacted] 年 5 月 1 日），nivolumab の 16 回目の投与から 14 日後，治験責任医師が治験薬との関連があると判断したグレード 3 のクレアチニン増加（3.1 mg/dL）のため，計画通りには治験薬は投与されなかった．投与後 239 日目から 241 日目にかけて，生理食塩水約 7 L を静脈内投与したところ，クレアチニンは 2.85 mg/dL に下がった．クレアチニンの増加は，造影剤によって誘発された腎症に関連があると考えられたが，クレアチニンは投与後 246 日目（20[redacted] 年 5 月 8 日）に 3.8 mg/dL まで増加を続けた．同日，腎臓超音波検査をした結果，閉塞は陰性であった． 翌日，患者はグレード 2 の腎不全及びグレート 2 の間質性腎炎のために入院し（投与後 247 日目から 249 日目：20[redacted] 年 5 月 9 日～20[redacted] 年 5 月 11 日），いずれの事象も重篤な有害事象として報告され，治験責任医師により治験薬の投与と関連があると判断された．静脈内投与によるハイドレーションを行うとクレアチニンは 3.7 mg/dL に減少し，患者は排尿を継続した．腎臓超音波検査を再度実施したところ，腎臓の大きさは正常であり，尿検査の結果，蛋白尿又は血尿は確認されなかった． 投与後 248 日目（20[redacted] 年 5 月 10 日），腎生検を実施したところ，急性及び進行性の慢性間質性炎症が確認され，腎不全及び間質性腎炎であると診断された．治験薬の投与を中止し，最終投与日は投与後 225 日目（20[redacted] 年 4 月 17 日）であった．投与後 249 日目（20[redacted] 年 5 月 11 日），患者は退院した．入院中に，医学的介入なしでクレアチニンが 3.0 mg/dL に減少したことから，投与後 253 日目（20[redacted] 年 5 月 15 日）にクレアチニンが再度 3.5 mg/dL に増加するまで，腎炎に対して，外来患者向けの副腎皮質ステロイド剤を用いた治療は実施されなかった．投与後 253 日目，患者は経口のプレドニゾンによる治療を開始し，70 mg を 1 日 2 回，計 6 日間服用し，その後漸減スケジュールに基づき，3 日ごとに 10 mg ずつ減量した．投与後 278 日目（20[redacted] 年 6 月 9 日），プレドニゾンを中止した．プレドニゾンは 20[redacted] 年 5 月 15 日から 20[redacted] 年 6 月 9 日まで投与され，全投与期間は 25 日であった． 投与後 276 日目に血清クレアチニンは最も低い値で 1.4 mg/dL にまで減少し，腎不全の事象は投与後 276 日（20[redacted] 年 6 月 7 日）に回復したと考えられた．投与後 283 日目（20[redacted] 年 6 月 14 日），血清クレアチニンは 1.6 mg/dL に上昇した．投与後 287 日目（20[redacted] 年 6 月 18 日），クレアチニンは更に 1.7 mg/dL に上昇し，プレドニゾン 10 mg の 1 日 1 回投与が開始された．
	10 日後（投与後 297 日目，20[redacted] 年 6 月 28 日），クレアチニンは 1.6 mg/dL であり，同日実施された身体検査の結果，無症候性の瞳孔不同が確認された．局所神経学的検査では特に異常は認められず，脳 MRI でも頭蓋内腫瘤又は転移性病変も確認されなかった．投与後 305 日目（20[redacted] 年 7 月 6 日），クレアチニンは引き続き 1.6 mg/dL であった．投与後 308 日目（20[redacted] 年 7 月 9 日），プレドニゾンの投与量を 9 mg に減量し，1 日 1 回，計 3 日間投与した．投与後 311 日目（20[redacted] 年 7 月 12 日），経過観察のための腎臓超音波検査を実施したところ，左腎のわずかな腎杯拡張症，左腎の上方に不変又はわずかに肥大した軟組織塊及び安定状態の非閉塞性下大静脈血栓が確認された．翌日，プレドニゾンの投与量を 1 日 1 回 8 mg に減量し，その後 3 日ごとに 1 mg ずつ減量し，投与後 327 日目（20[redacted] 年 7 月 28 日）から投与後 459 日目（20[redacted] 年 12 月 7 日）まで，プレドニゾン 5 mg の 1 日 1 回投与を継続した．プレドニゾン 5 mg の 1 日 1 回投与期間は合計 132 日であり，プレドニゾンによる 2 サイク

	ル目の全治療期間は合計 172 日であった． 投与後 360 日目（20[redacted]年 8 月 30 日），間質性腎炎は回復した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-10-[redacted]（0.1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
体重	103.1 kg
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（0.1 mg/kg）
経緯	被験者番号 10-[redacted]は IV 期の悪性黒色腫を有する 5[redacted]歳の男性で，肺（標的病変は右肺及び左肺）及び副腎への転移が認められ，nivolumab 0.1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 患者の関連する病歴は，水疱性肺気腫（1997 年 5 月 6 日～）及び肺膿瘍（2009 年 2 月 20 日～）であった． 20[redacted]年 2 月 14 日，治験薬の投与を開始した．投与後 480 日目（20[redacted]年 6 月 7 日），nivolumab の 33 回目の投与から 7 日後，食欲減退，疲労，発熱（体温は 101°F）及び多汗症が報告され，すべての事象はグレード 1 であり，治験責任医師によって治験薬との関連はないと判断された．患者は寝汗も発現した．血液及び尿培養の結果，増殖はみられず，患者は経験に基づいた抗生物質治療としてレボフロキサシンによる治療を開始し，発熱に関しては必要に応じてアセトアミノフェンによる治療を受けた．投与後 487 日目（20[redacted]年 6 月 14 日），治験薬の投与を中断した．投与後 499 日目（20[redacted]年 6 月 26 日），nivolumab の 33 回目の投与から 26 日後，CT スキャンを実施し，肺に新たに複数の陰影を確認し（20[redacted]年 5 月 11 日に撮影した CT 画像と比較），多病巣性肺臓炎及び肺尖の水疱性疾患を伴う重度の肺気腫と一致していた．グレード 2 の肺臓炎が重篤な有害事象として報告された．投与後 501 日目（20[redacted]年 6 月 28 日），患者の酸素飽和度は 92%であった．同日（投与後 501 日目），プレドニゾン 60 mg の経口投与を開始した．投与後 503 日目（20[redacted]年 6 月 30 日），発熱，食欲減退及び多汗症は回復したと判断された．投与後 508 日目（20[redacted]年 7 月 5 日），胸部 X 線により，慢性間質性肺疾患，肉芽腫性疾患の後遺症，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び左下肺葉の陰影が確認された．同日（投与後 508 日目），グレード 1 の好中球数増加が報告され（投与後 508 日目，臨床検査値は入手できず），治験薬との関連なしと判断された．投与後 509 日目（20[redacted]年 7 月 6 日），患者は気管支鏡検査を受けたところ肺臓炎が確認され，喉頭蓋，声門上構造，声帯，気管及びすべての区気管支は分泌物がわずかに認められる程度で正常であるように思われた．同日（投与後 509 日目），肺及び右下肺葉の経気管支生検を実施し，人為的な出血を伴う蜂の巣状の肺実質，気管支壁及び気管支上皮の分離を確認したが，重要な組織病理学的変化は認められず，悪性度は陰性であった．投与後 510 日目（20[redacted]年 7 月 7 日），好中球数増加は回復した．投与後 522 日目（20[redacted]年 7 月 19 日），胸部 X 線を撮影したところ，依然として間質性肺疾患が確認され，左鎖骨上部には肺転移の証拠となる X 線画像は確認されなかった．投与後 534 日目（20[redacted]年 7 月 31 日），CT スキャンの結果，肺の炎症過程に有意な改善，安定状態の右及び左肺上葉の腫瘤病変及び水疱性肺気腫が確認された．投与後 536 日目（20[redacted]年 8 月 2 日），肺臓炎は回復したと判断された．プレドニゾンの投与量を 2.5 mg に減量し（日付不明），投与後 546 日目（20[redacted]年 8 月 12 日）の時点で，患者はプレドニゾン 2.5 mg による治療を継続していた．肺臓炎は治験責任医師により治験薬との関連があると判断されたため，nivolumab を中止し，治験薬の最終投与日は（投与 33 回目）投与後 473 日目（20[redacted]年 5 月 31 日）であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-10-[redacted]（0.1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	3[redacted]歳
体重	51.4 kg
重篤な有害事象名	慢性骨髄性白血病（グレード 4）
投与群	ONO-4538（0.1 mg/kg）
経緯	被験者番号 10-[redacted] は IV 期の悪性黒色腫を有する 3[redacted] 歳の女性でリンパ節への転移が認められ，nivolumab 0.1 mg/kg 投与群へ割り付けられた． 20[redacted] 年 5 月 31 日，治験薬の投与を開始した． 投与後 225 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日），nivolumab の 16 回目の投与から 14 日後，患者は主に下肢近位部に重症の脱力感を訴え，症状は 4 日前（20[redacted] 年 1 月 6 日）から現れていた．患者には感覚障害はみられず，上肢に良性腫瘍はなく，骨又は中枢神経系の疾患はなかった．症状は治験薬の投与から約 7 日後に発現し，数日間継続したが，その後回復したと患者は述べた．治験薬の投与はこの事象のために中断した．投与後 225 日目（20[redacted] 年 1 月 10 日），白血球（WBC）数増加及び好中球数増加（いずれもグレード 1）が報告された．治験責任医師はこれらの 2 事象は治験薬との関連があると判断した． 投与後 233 日目（20[redacted] 年 1 月 18 日），nivolumab の 16 回目の投与から 22 日後，患者は神経科を受診した．筋結合及び筋調節に関与するアセチルコリン受容体抗体及び横紋筋抗体の臨床検査結果は陰性であった． 20[redacted] 年 1 月 23 日に筋電図を実施し，ミオパチー，ニューロパチー又は重症筋無力症は確認されず正常であった．20[redacted] 年 1 月 24 日，患者はメチルプレドニゾロンの投与期間を完了し，脱力感に改善がみられたものの，ゆっくりとしか歩けなかった．患者は両足にしびれを感じたが，新たに出現した症状は他になく，腕又は上肢に脱力感はなかった． 投与後 247 日目（20[redacted]年 2 月 1 日），脳及び脊椎の磁気共鳴画像（MRI）を撮影したところ，背部の硬膜外腫瘤を確認し，腫瘤は胸椎の T4 下部から T5 下部に広がっており，硬膜外転移及び軽度の脊髄浮腫が疑われる T5 レベルの脊髄圧迫の状態と一致していた．胸椎に複数の局所性病変が認められ，転移性疾患の状態と一致していた．T6-T7，T7-T8 及び T8-T9 にわずかな椎間板の異常が認められた．脳又は脊椎にその他の増強病変は認められなかった． 投与後 254 日目（20[redacted] 年 2 月 7 日），患者は脱力感の悪化を含む症状の悪化のためクリニックを再度受診した．患者は歩行が不安定で，反射亢進が認められ，歩行時に介助を必要とした．患者は神経腫瘍学科を受診し，印象としては脊髄症を伴う脊髄腫瘤であった．投与後 255 日目（20[redacted] 年 2 月 8 日），患者は硬膜外転移病変の切除のために椎弓切除術を受けた．胸髄腫瘤の病状は転移性黒色腫と一致していた．患者は，術後にデキサメタゾンの投与を開始し，MRI を再度撮影したところ，病変の切除が成功したことが確認された． 患者は理学療法及び作業療法によるリハビリを受け，その後患者の筋力は完全に近い状態まで回復したと報告された．投与後 282 日目（20[redacted] 年 2 月 28 日），PET スキャンを再度実施したところ，前回撮影時（PET：20[redacted] 年 12 月 15 日，CT：20[redacted] 年 1 月 6 日）からサイズが大きくなっていた下頸部の古い病変のみが確認された．また，前回は確認されなかった（ただし前回は PET を実施せず）骨盤腔内の腫瘤が確認された．CT 画像では腫瘤が確認できた可能性が高いが，大きさは変化していなかった．患者は治験薬の投与を再開した． 投与後 309 日目（20[redacted] 年 4 月 3 日），nivolumab の 17 回目の投与当日，好中球数増加及び白血球数増加の事象がグレード 2 に悪化し，治験薬との関連がないと判断された． 投与後 323 日目（20[redacted]年 4 月 17 日），nivolumab の 18 回目の投与当日に患者の臨床検査結果は好塩基球及び好酸球数の増加を示した．投与後

	337 日目（20[redacted]年 5 月 1 日），nivolumab の 19 回目の投与当日，臨床検査の結果，白血球数の大幅な増加（最大 43000）が認められた．投与後 351 日目（20[redacted] 年 5 月 15 日），患者は BCR-Abl 分子診断検査を受け，血液培養及び尿培養の結果，増殖は認められなかった．20[redacted] 年 5 月 15 日，治療を中断した．投与後 361 日目（20[redacted] 年 5 月 25 日），スキャンを実施し，黒色腫の安定状態を確認した．
経緯	投与後 365 日目（20[redacted] 年 5 月 29 日），nivolumab の 19 回目の投与から 28 日後，白血球数の増加が継続していたため，骨髄生検を実施した結果，患者はグレード 4 の慢性骨髄性白血病（CML）と診断され重篤な有害事象として報告された．CML は治験責任医師により治験薬との関連があると判断された．CML の発現により治験薬の投与を中止し，最終投与日は投与後 337 日目（20[redacted] 年 5 月 1 日）であった．発現した事象に関して実施された治療の情報は提供されておらず，CML，白血球数増加及び好中球数増加は本報告時に継続していた．臨床検査値の異常は投与後 491 日目の臨床検査結果から回復したと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
体重	116.5 kg
重篤な有害事象名	発熱（グレード 1） 頭痛（グレード 1） リパーゼ増加（グレード 4） リパーゼ増加（グレード 4）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	被験者番号 3-[redacted] は悪性黒色腫を有する 4[redacted]歳の男性で肺への転移が認められ，nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 病歴は甲状腺機能低下症，高血圧，不眠症，疼痛，悪心及び嘔吐であった．アルコール摂取歴は不明である． 投与後 98 日目（20[redacted] 年 5 月 11 日），患者はグレード 1 の悪寒を発現したと記録されており，治験責任医師によって治験薬の投与とは関連なしと判断された．同日（投与後 98 日目），悪寒は医学的介入なしに回復した．投与後 99 日目（20[redacted] 年 5 月 2 日），患者はグレード 1 の腹部ヘルニアを発現したと記録されており，事象は治験薬との関連なしと判断された．疼痛に対してモルヒネの投与を受けた．
経緯	投与後 100 日目（20[redacted] 年 5 月 3 日），nivolumab の 8 回目の投与から 1 日後，患者は悪寒，重度の頭痛及び発熱のため入院し，体温は 101.6°F であった．治験責任医師はグレード 1 の頭痛及びグレード 1 の発熱を重篤な有害事象として報告し，治験薬の投与と関連があると判断された． 入院中の患者のバイタルサインは，体温が 98.5°F，脈拍 112 bpm，呼吸速度 18/分，酸素飽和度 98%（room air），運動時は 92%にであった． 患者の脳の磁気共鳴画像（MRI）を撮影したところ，治療された転移病変は安定しており，急性の変化は認められなかった． CT 血管造影の結果，肺臓炎は確認されなかった．投与後 103 日目（20[redacted] 年 5 月 6 日），発熱及び頭痛は回復したと判断され，患者は退院した．治験薬の投与について，措置は実施されなかった． 投与後 136 日目（20[redacted] 年 6 月 8 日），患者はグレード 2 の胃食道逆流性疾患（GERD）を発現した．患者はエソメプラゾールによる治療を受けた．投与後 139 日目（20[redacted] 年 7 月 11 日），患者はグレード 1 の腹痛を発現した．患者はオキシコドンによる治療も開始した．投与後 212 日目（20[redacted] 年 8 月 23 日），GERD は回復した．治験責任医師は GERD 及び腹痛は治験薬との関連がないと判断した． 投与後 233 日目（20[redacted] 年 9 月 13 日），患者はグレード 1 の関節痛（報告用語は “knee pain” と記載）を発現した．投与後 236 日目（20[redacted] 年 9

	月 16 日），nivolumab の 17 回目の投与から 9 日後，患者は持続性の腹痛を発現し，痛みは胸部及び側腹部に広がっていった．患者に熱，悪寒，胸痛，息切れ，咳嗽，悪心又は嘔吐はみられなかった．ストレス心エコー検査，胸部 X 線及び胆道シンチグラフィー（HIDA スキャン）を実施し，結果は正常であった．投与後 236 日目（20[redacted]年 9 月 16 日），グレード 4 のリパーゼ増加を発現し，重篤な有害事象として報告され，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された．また，グレード 2 の膵炎も報告された．投与後 241 日目（20[redacted]年 9 月 21 日），nivolumab の 17 回目の投与から 14 日後，グレード 4 のリパーゼ増加は継続していた．身体検査の結果，腹部が柔らかく，臍ヘルニアによる圧痛はなく（容易に縮小），ヘルニア部位に痛みが確認された．治験責任医師は膵炎及びリパーゼ増加は治験薬との関連があると判断した． 患者は，ケトロラク，塩化ナトリウム，静脈内投与の生理食塩水及び食事療法を用いた治療を受けた．リパーゼ増加及び膵炎が発現したため，治験薬の投与は中断した． 投与後 253 日目（20[redacted]年 10 月 3 日），患者は治験薬との関連があるグレード 2 の疲労及び治験薬との関連がないグレード 1 の末梢浮腫を発現した．投与後 255 日目（20[redacted]年 10 月 5 日），リパーゼ増加はグレード 3 に改善した．投与後 262 日目（20[redacted]年 10 月 12 日），リパーゼ増加はグレード 2 に改善し，同日（投与後 262 日目），治験薬の投与を再開した． 投与後 269 日目（20[redacted]年 10 月 19 日），nivolumab の 18 回目の投与から 7 日後，関節痛はグレード 2 へ悪化し，治験薬との関連があると判断された．関節痛が悪化したため，治験薬の投与を中止し，最終投与日（18 回目）は投与後 262 日目（20[redacted]年 10 月 12 日）であった．投与後 269 日目（20[redacted]年 10 月 19 日），患者はプレドニゾン 50 mg を開始し，投与後 273 日目（20[redacted]円 10 月 23 日）にかけて 10 mg まで投与量を漸減した． 投与後 276 日目（20[redacted]年 10 月 26 日），nivolumab の最終投与から 14 日後，リパーゼ増加はグレード 1 に改善した． 患者はイブプロフェンによる治療を開始した．投与後 285 日目（20[redacted]年 11 月 4 日），患者はプレドニゾン 10 mg の投与を受けた．同日（投与後 285 日目），疲労は回復した．投与後 290 日目（20[redacted]年 11 月 9 日），リパーゼ増加，膵炎，便秘及び末梢浮腫は回復した．患者は投与後 290 日目（20[redacted]年 11 月 9 日）までプレドニゾン 10 mg の連日投与を受けた．投与後 298 日目（20[redacted]年 11 月 17 日），患者はヒドロモルフォンによる治療を受けた．投与後 311 日目（20[redacted]年 11 月 30 日），腹部ヘルニア，腹痛及び悪心は回復したと判断された．本報告時，関節痛は継続していた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-5-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
体重	115.8 kg
重篤な有害事象名	肺浸潤（グレード 2）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	被験者番号 5-[redacted]は 5[redacted]歳男性，肺転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 被験者の既往歴は乾性咳嗽（アレルギーによる）であった． 投与後 53 日目（20[redacted]年 2 月 24 日），4 回目の nivolumab 投与から 10 日後，スキャン所見で肺臓炎を示唆する新たな及び／又は肥大した肺小結節が認められた．咳に変化が認められ，呼吸器科医が被験者のスキャン所見及び症状を評価するまで治験薬は中断された（咳は異なり，CT 所見と一致していた）．被験者は症状（深吸気時及びジムでの運動時の

	咳嗽）による制限を受けなかった．安静時又は階段昇降後，低酸素症は認められなかった．同日（投与後 53 日目），重篤な有害事象としてグレード 2 の肺浸潤が報告され，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された．肺浸潤により治験薬の投与は中断された．投与後 57 日目（20[redacted] 年 2 月 28 日），治験薬との関連なしと判断されたグレード 1 の頭痛が報告され，被験者はアセトアミノフェンの投与を受けた．咳嗽の改善はみられず，投与後 59 日目（20[redacted] 年 3 月 1 日）にプレドニゾン 60 mg 1 日 2 回の投与が開始されたが，漸減された．投与後 65 日目（20[redacted] 年 3 月 7 日），スキャン（詳細不明）で肺浸潤の改善が認められた．投与後 107 日目（20[redacted] 年 4 月 18 日）までプレドニゾン 10 mg の投与を受け，同日に肺浸潤が回復したと判断された．投与後 113 日目（20[redacted] 年 4 月 24 日），頭痛は回復した．投与後 113 日目（20[redacted] 年 4 月 24 日），治験薬の投与は再開され，継続中である．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-5-[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted] 歳
体重	78 kg
重篤な有害事象名	血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 3）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	被験者 5-[redacted] は 8[redacted] 歳男性，縦隔，肺及び肝に転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 投与 7 日前（20[redacted] 年 10 月 13 日）及び投与後 1 日目（20[redacted] 年 10 月 20 日）の臨床検査結果は，血中アルカリホスファターゼ（ALP）値上昇を示し，それぞれ 379 U/L 及び 342 U/L であった．ベースライン時の腹部 CT スキャンでは多発性肝病変が認められた（20[redacted] 年 10 月 13 日）． 投与後 15 日目（20[redacted] 年 11 月 3 日），2 回目の nivolumab 投与の当日，治験薬の投与と関連ありと判断されたグレード 2 の血中 ALP 増加（448 U/L）が報告された．投与後 43 日目（20[redacted] 年 12 月 1 日），3 回目の nivolumab 投与から 14 日後，血中 ALP はグレード 3 に悪化し（785 U/L），治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象として報告され，治験薬の投与は中断された．その後の ALP の臨床検査結果は以下のようであった：投与後 44 日目 746 U/L（20[redacted] 年 12 月 2 日），投与後 46 日目 804 U/L（20[redacted] 年 12 月 4 日），投与後 50 日目 648 U/L（20[redacted] 年 12 月 8 日）及び投与後 57 日目 469 U/L（20[redacted] 年 12 月 15 日）．投与後 64 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），4 回目の nivolumab 投与当日，ALP はグレード 2 に改善し（392 U/L），同日治験薬の投与は再開された．投与後 113 日目（20[redacted] 年 2 月 9 日），ALP は 831 U/L に増加し（グレード 3），治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された．同日（投与後 113 日目），被験者は治験参加の同意を撤回した．治験薬の最終投与は投与後 78 日目（20[redacted] 年 1 月 5 日）であった．本報告時点で，ALP 増加の事象は未回復のままであった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	4[redacted] 歳
体重	48.9 kg
重篤な有害事象名	ブドウ膜炎（グレード 2）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 3-[redacted] は 4[redacted] 歳女性，肝転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 3

	mg/kg 群に割り付けられた. 77 日目（20[redacted] 年 12 月 17 日），6 回目の nivolumab の投与 9 日後，被験者は感染性結膜炎と考えられる 1 日にわたる眼の発赤，触れたときの圧痛，浮腫状及び滲出性の透明な液により来院した．このグレード 1 の眼感染は治験薬の投与とは関連なしと判断され，ポリミキシン B-トリメトプリム点眼液を 7 日間投与され，112 日目（20[redacted] 年 1 月 21 日）に回復した. 82 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），7 回目の nivolumab の投与が行われた．グレード 2 の蕁麻疹が報告され，同日ジフェンヒドラミンにて回復した．蕁麻疹は nivolumab と関連ありと判断されなかった．翌来院時の 93 日目（20[redacted] 年 1 月 2 日），被験者は新たな視覚症状（外側周辺視野の「銀様閃光」と記載されていた）の発現を報告した．中心視覚は正常であった．96 日目（20[redacted] 年 1 月 5 日），8 回目の nivolumab の投与が行われた．106 日目（20[redacted] 年 1 月 15 日），被験者は両眼霧視の評価のため眼科医による診察を受けた．眼科医の所見は両側肉芽腫性ブドウ膜炎であり，左視神経周辺の浮腫も認められた．ブドウ膜炎により nivolumab は中断された．同日（106 日目），治験責任医師はグレード 2 のブドウ膜炎を nivolumab と関連ありと考えられる重篤な有害事象として報告した. 被験者はプレドニゾロン点眼液及びシクロペントラートの投与を受けた．110 日目（20[redacted] 年 1 月 19 日），脳及び眼窩の MRI では左近位視神経に及ぶ腫瘤が前回スキャン時（1.7 x 1.2 cm）から減少し（1.3 x 0.7 cm），その他の眼窩内腫瘤は認められなかった．123 日目（20[redacted] 年 2 月 1 日），ブドウ膜炎は回復した. 126 日目（20[redacted] 年 2 月 4 日），nivolumab は再開された.
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-6-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	黒人
性別	男性
年齢	7[redacted] 歳
体重	83.2 kg
重篤な有害事象名	肝炎（グレード 4）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 6-[redacted] は 7[redacted] 歳男性，肝及び肺に転移を認めるステージⅣの悪性黒色腫で，nivolumab 3 mg/kg 群に割り付けられた．20[redacted] 年 11 月 9 日，治験薬投与が開始された. 被験者の関連する既往歴にはグレード 2 のアミノトランスフェラーゼの増加及び高コレステロール血症があった. 投与 7 日前（20[redacted] 年 11 月 2 日），スパイラル CT を実施したところ右肝病変が認められ，肝トランスアミナーゼ値は増加していた（アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値 190 IU/L 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値 122 IU/L）. 15 日目（20[redacted] 年 11 月 23 日），被験者は 2 回目の投与のため再来院し，グレード 4 のトランスアミナーゼ上昇が認められた（ALT 値 1499 IU/L（正常：0～40）及び AST 値 1192 IU/L（正常：0～40））．また，乳酸脱水素酵素（LDH）値は 464 IU/L（正常：94～250）であった．治験薬は中断され，被験者は更なる精密検査及びこれらの異常値をモニタリングし，肝機能検査値上昇の原因を確認するための検査入院をした．15 日目に実施された腹部及び骨盤のドップラー超音波検査では，ベースライン時の CT スキャンで描出された拡張した肝脈管及び肝病変が認められた．15 日目，グレード 4 の肝炎が治験薬の投与に関連した重篤な有害事象として報告された．当日夕方及び翌朝の肝機能検査の再検査ではほとんど変化はみられなかった．HBc 抗原，HBc 抗体，HAV 抗体及び HCV 抗体を含む肝炎に関する臨床検査は陰性であった．アルコール及びアセトアミノフェンに対する毒性スクリーニング検査は陰性であった．最終投与 1 日後（20[redacted] 年 11 月 9 日）に肝炎により治験薬の投与は中止され

	た．17 日目（20[redacted] 年 11 月 25 日），肝臓のコア針生検を実施したところ，門脈及び小葉の炎症を伴う中等度の活動性肝炎が示された． トリクロム染色で軽度の門脈及び限局性の類洞線維症が示され，鉄染色では可染鉄の増加は認められなかった．サイトメガロウイルス（CMV）並びに単純ヘルペスウイルス（HSV）1 及び 2 の免疫染色は陰性であった．ウイルス性の細胞変性変化はみられなかった．同日（17 日目），経口プレドニゾンを 40 mg/日で開始し，48 時間後に 20 mg/日及びその後一定期間をかけて 10 mg/日に漸減された．同日（17 日目），被験者は退院した．48 時間後，トランスアミナーゼ値は改善し（ALT 1196 IU/L 及び AST 685 IU/L），プレドニゾンは 20 mg/日に減量された． 94 日目（20[redacted] 年 2 月 10 日），肝炎は回復したと判断された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（3 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted] 歳
体重	110.1 kg
重篤な有害事象名	悪性新生物進行（グレード 4）
投与群	ONO-4538（3 mg/kg）
経緯	被験者 8-[redacted] は 4[redacted] 歳男性，肝及びリンパ節に転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 3 mg/kg 群に割り付けられた． 治験開始前から脳転移が認められていたが，安定していた．投与 113 日前（20[redacted] 年 7 月 6 日），被験者は脳への放射線療法を受けた． 20[redacted] 年 10 月 27 日，治験薬の投与が開始された． 57 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），5 回目の nivolumab の投与当日，左腕不快感，左肋骨下不快感及び胸骨中央部の痛みが発現し，いずれもグレード 1 で治験薬との関連はなしと報告された．63 日目（20[redacted] 年 12 月 28 日），5 回目の nivolumab 投与 6 日後，脳の MRI で右前頭葉転移の進行（1.6 x 1.5 x 1.6 cm（前回 20[redacted] 年 10 月 1 日は 1.1 x 1.0 x 1.1 cm であった））が認められ，新たな病変は認められなかった．71 日目（20[redacted] 年 1 月 5 日），6 回目の nivolumab の投与当日，グレード 1 の間欠的疲労が発現し，治験薬との関連はなしと考えられた．85 日目（20[redacted] 年 1 月 19 日），7 回目の nivolumab の投与当日，疲労が悪化し（ただし，グレード 1 のままであった），霧視，筋骨格痛（報告者が使用した用語：びまん性疼痛，間欠性胸部不快感並びに間欠性右側上部肩及び頸部痛），軽度のびまん性頭痛及び喀血が訴えられ，いずれもグレード 1 で治験薬との関連はなしと判断された． 109 日目（20[redacted] 年 2 月 12 日），7 回目の nivolumab の投与 24 日後，被験者は入院し，重篤な有害事象であるグレード 4 の悪性新生物が報告され，治験責任医師によって治験薬との関連はありと判断された．同日（109 日目），被験者は脳病変の外科的切除（開頭術）を受けた．合併症はなく，112 日目（20[redacted] 年 2 月 15 日），被験者は退院した．117 日目（20[redacted] 年 2 月 20 日），術後痙攣発作（グレード 2）が 1 回発現した．痙攣発作は治験薬と関連なしであったが，最近の開頭術に関連している可能性が最も高い． 136 日目（20[redacted] 年 3 月 11 日），治験薬の投与は再開された．164 日目（20[redacted] 年 4 月 8 日），疲労は回復した．本報告時点で，間欠性胸部不快感，右側上部肩及び頸部痛並びに頭痛は持続していた．
治験薬との関連性	関連あり

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

被験者識別コード MDX1106-03-1-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	95.3 kg
重篤な有害事象名	骨髄異形成症候群（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者は 6[redacted] 歳男性，皮膚／軟部組織及びリンパ節に転移を認める悪性黒色腫で，ONO-4538 10 mg/kg 投与群に割付けられた． 被験者の病歴としては，血小板減少症，LDH 増加及びカリウム増加があった． 29 日目（20[redacted] 年 6 月 16 日），被験者はグレード 1 の貧血，グレード 1 の白血球減少症，グレード 1 の好中球減少症，グレード 1 の血小板減少症及びグレード 1 の白血球数減少と診断された．治験責任医師はこれらの事象は治験薬投与との関連ありと判断した．43 日目（20[redacted] 年 6 月 30 日），グレード 1 の労作性呼吸困難及びグレード 1 の蜂巣炎が報告され，いずれも ONO-4538 との関連はなしと判断された．グレード 1 の疲労については治験薬との関連ありと判断された．被験者はセファレキシンの投与を受けた．同日（43 日目）の臨床検査結果でグレード 2 の貧血，グレード 2 の白血球減少症及びグレード 2 の好中球減少症が認められた．被験者の 4 回目の ONO-4538 投与を延期することが決定された．50 日目（20[redacted] 年 7 月 7 日），臨床検査において汎血球減少症の悪化が認められ，ヘモグロビン：7.7 g/dL，血小板数：38000/mm^3 及び白血球数：2100/mm^3 であった．被験者は 2 単位の濃厚赤血球の投与を受けた．50 日目（20[redacted] 年 7 月 7 日），骨髄生検が実施されたが，診断に十分な骨髄組織が得られなかった．フローサイトメトリーによる分析の結果は反応性赤血球増加症と一致しており，ヘモグロビン染色では島状の赤血球前駆細胞が認められた． 53 日目（20[redacted] 年 7 月 10 日），すなわち 3 回目の ONO-4538 投与から 24 日後に再び骨髄生検を実施したところ，多数の核型異常を伴う高悪性度の骨髄異形成症候群（MDS）が認められた．被験者はグレード 3 の MDS と診断され，重篤な有害事象として報告され，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された．被験者はアザシチジンの投与を受け，MDS を理由に ONO-4538 投与は中止されたため最終投与は 29 日目（20[redacted] 年 6 月 16 日）であった．57 日目（20[redacted] 年 7 月 14 日），臨床検査結果は白血球数：1970/mm^3，血小板数：44000/mm^3 及びヘモグロビン：9.7 g/dL であった．77 日目（20[redacted] 年 8 月 3 日），臨床検査結果は血小板数：68000/mm^3，ヘモグロビン：8.8 g/dL，白血球数：2390/mm^3 及び芽球：2%（正常：0%）で，血清 LDH は 1465 U/L に増加した．被験者は 2 単位の濃厚赤血球の投与を受けた．血清 LDH は増加し続けた．CT で両肺，右肺門及び左胸壁の疾患進行が認められた．80 日目（20[redacted] 年 8 月 6 日），被験者はグレード 2 の喀血及び上大静脈症候群の可能性のため入院した．治験責任医師は，喀血は治験薬の投与との関連なしと判断した．被験者の血液学的検査は安定しており，ヘマトクリット：28.7%（基準値：41.0～53.0%）及び血小板数：53000/mm^3 であった．胸部 CT では直近の検査以降，大きな変化はみられず，上大静脈及び右肺動脈のインピンジメントを伴う右肺門部腫瘤を含む肺転移が認められた．咳嗽に対して benzonatate，グアイフェネシン及びデキストロメトルファンが投与され，また，2 単位の濃厚赤血球が投与された．82 日目（20[redacted] 年 8 月 8 日），2 単位の血小板輸血が行われた．83 日目（20[redacted] 年 8 月 9 日），ヘモグロビンが 7.7 g/dL に減少し，3 単位の濃厚赤血球（PRBC）が投与された．84 日目（20[redacted] 年 8 月 10 日），被験者は気管支鏡検査を受け，腫瘍切除，腫瘍破壊及び経気管支的針吸引生検を行った．術後診断は左披裂軟骨の腫瘍小結節を伴う腫瘍による右肺上葉のほぼ完全な閉塞で，腫瘍の外科病理診断は転移性悪性黒色腫と一致していた．入院中，咳嗽は改善し，喀血は回復した．85 日目（20[redacted] 年 8 月 11 日），被験者は退

	院した． 91 日目（20[redacted]年 8 月 17 日），臨床検査は白血球数：2500/mm^3，ヘモグロビン：9.2 g/dL，血小板数：42000/mm^3 及び LDH：1203 U/L であった． 92 日目（20[redacted]年 8 月 18 日），93 日目（20[redacted]年 8 月 19 日），99 日目（20[redacted]年 8 月 25 日）及び 101 日目（20[redacted]年 8 月 27 日），被験者は 2 単位の濃厚赤血球輸血を必要とした．101 日目（20[redacted]年 8 月 27 日），血小板数が 7000/mm^3 となり，血小板輸血が行われた． 132 日目（20[redacted]年 9 月 27 日），被験者は息切れの悪化により入院した．画像検査では新たな脳転移が認められ，悪性黒色腫の進行が確認された．同日，多臓器不全が発現したが，治験責任医師は ONO-4538 との関連はないと判断した．136 日目（20[redacted]年 10 月 1 日），リンパ球数減少は回復と判断された．137 日目（20[redacted]年 10 月 2 日），被験者は悪性新生物の進行及び多臓器不全により死亡した．治験責任医師は，疾患進行と ONO-4538 の関連はないと判断した．剖検の実施については不明である． 死亡時，好中球数減少，労作性呼吸困難，白血球数減少，蜂巣炎，疲労及び骨髄異形成症候群は継続していた．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-4-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
体重	93.7 kg
重篤な有害事象名	発熱（グレード 2） 低血圧（グレード 2） 副腎機能不全（グレード 3） 下痢（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者は 7[redacted]歳男性，リンパ節転移を認める悪性黒色腫で，ONO-4538 10 mg/kg 投与群に割付けられた． 被験者の病歴としては，狭心症，冠動脈疾患，高血圧，冠動脈バイパス術（CABG），高コレステロール血症，心筋梗塞，ステント留置を伴う心臓カテーテル検査，不定期の下肢痙攣，II 型糖尿病及び高カリウム血症などがあった． 23 日目（20[redacted]年 10 月 9 日），すなわち 2 回目の治験薬投与（20[redacted]年 10 月 2 日）から 7 日後，グレード 2 の発熱及びグレード 1 の無力症が認められ，治験薬との関連なしと判断された．治験薬の投与に関する措置はとられなかった．24 日目（20[redacted]年 10 月 10 日），発熱は回復した． 26 日目（20[redacted]年 10 月 12 日），すなわち 2 回目の治験薬投与から 10 日後，重篤な有害事象であるグレード 2 の発熱，グレード 2 の低血圧及びグレード 3 の心筋梗塞が報告された．治験責任医師は，発熱及び低血圧は治験薬との関連あり，心筋梗塞は治験薬との関連なしと判断した．これらの事象により治験薬は休薬となり，被験者はヘパリン，カルベジロール，ニトログリセリン，塩化ナトリウム，ピペラシリン／タゾバクタム，バンコマイシン，フロセミド，アセトアミノフェン及びインスリンの投与を受けた．30 日目（20[redacted]年 10 月 16 日），発熱，低血圧及び心筋梗塞は回復した．治験薬の投与は 43 日目（20[redacted]年 10 月 29 日）に再開された． 393 日目（20[redacted]年 10 月 14 日），28 回目の ONO-4538 投与前，臨床検査結果は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）：22.8 μU/mL（投与前値：1.5 μU/mL，基準値：0.4～4 μU/mL）及び遊離サイロキシン（FT4）：0.7 ng/dL（投与前値は得られていない，基準値：0.9～1.8 ng/dL）であった． 427 日目（20[redacted]年 11 月 17 日），すなわち 30 回目の ONO-4538 投与から 6 日後，無力症はグレード 2 に悪化し，グレード 1 の寝汗，グレード 2 の筋痙縮（報告者が使用した用語である下肢痙攣として記録された）

	及びグレード1の腎不全（報告者が使用した用語である腎機能不全として記録された）が報告され，いずれも治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された． 434日目（20[redacted]年11月24日），すなわち30回目の治験薬投与から13日後，被験者は重篤な有害事象であるグレード3の副腎機能不全（434日目のコルチゾールの臨床検査結果は報告されず）及びグレード3の甲状腺機能低下症により入院し，両事象とも治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された．脳のMRI検査で転移は認められず，甲状腺の超音波検査では甲状腺実質内はびまん性で不均一に観察され，右甲状腺に孤立性小結節が認められた．臨床検査結果は甲状腺刺激ホルモン（TSH）：55.6 mIU/L（投与前値：1.5 μU/mL，基準値：0.4～4 μU/mL）及び遊離サイロキシン（FT4）：0.26 ng/dL（投与前値は得られていない，基準値：0.76～1.70 ng/dL）であった．副腎機能不全により治験薬は休薬となり，434日目（20[redacted]年11月24日），レボチロキシン75 μgの1日1回投与が開始された．435日目（20[redacted]年11月25日）から436日目（20[redacted]年11月26日）まで，被験者はヒドロコルチゾンの静脈内投与を受けた．437日目（20[redacted]年11月27日），無力症，寝汗，筋痙縮，腎不全，副腎機能不全及び甲状腺機能低下症は回復と判断され，被験者は退院した． 437日目（20[redacted]年11月27日），ヒドロコルチゾン50 mg（朝）及び20 mg（夕）が経口投与された． 438日目（20[redacted]年11月28日），ヒドロコルチゾン30 mg（朝）及び10 mg（夕）が経口投与された． 439日目（20[redacted]年11月29日），ヒドロコルチゾン20 mg（朝）及び5 mg（夕）が投与された．440日目（20[redacted]年11月30日）からヒドロコルチゾン15 mg（朝）及び5 mg（夕方）の投与が開始され，本用量は内分泌科医による更なる経過観察があるまで継続された．449日目（20[redacted]年12月9日），治験薬の投与が再開された．477日目（20[redacted]年1月6日），33回目の治験薬投与当日，グレード3の血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加が報告され，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された．491日目（20[redacted]年1月20日），被験者は経過観察のため来院し，経過は良好で，ヒドロコルチゾン15 mg（午前）及び5 mg（午後）の投与を継続していた．コルチゾール値：1.0 μg/dL（基準値：7.0～22.0）及びACTH：5 pg/mL未満（基準値：5～52）であった．レボチロキシンの用量は88 μg/日から125 μg/日に増量された．505日目（20[redacted]年2月3日），TSH値は28.69 mIU/Lであった（基準値：0.30～5.50）．治験責任医師及び内分泌科医師は，TSH増加は原発性甲状腺機能低下症と一致しており，副腎機能不全は下垂体機能不全に伴うものと考えられると結論付けた． 503日目（20[redacted]年2月1日），胸部CTで転移を示す小結節が認められた． 506日目（20[redacted]年2月4日），すなわち35回目の治験薬投与（20[redacted]年2月3日）の1日後，被験者は重篤な有害事象であるグレード3の下痢（治験薬との関連ありと判断された）及びグレード3の嘔吐（治験薬との関連なしと判断された）により入院した．静脈内輸液（1 L）が投与され，同日（506日目），被験者は退院した． 507日目（20[redacted]年2月5日），グレード2の発熱及びグレード3の精神状態の変化が報告され，いずれも治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された．被験者の収縮期血圧は60 mmHgであった（拡張期血圧は報告されなかった）．508日目（20[redacted]年2月6日），被験者は自己免疫性大腸炎の疑い及び非ST部分上昇型心筋梗塞により入院した．脳脊髄液培養では菌の増殖はみられなかった．胸部X線では低換気変化を伴う肺容量低下が認められたが，胸水は認められなかった．腹部X線では小腸閉塞が認められ，頭部CTスキャンで腫瘤又は病変は認められなかった．心電図検査では洞性頻脈（106拍／分）が認められた．尿検査は正常，臨床検査結果はトロポニン：51.78 ng/mL（基準値：0～0.29 ng/mL）及びクレアチンホスホキナーゼ：382 U/L（基準値：38～240 U/L）であった（投与前値は得られていない）．低カルシウム血症及びビタミ

	ンD欠乏も認められた. 509日目（20[redacted]年2月7日），臨床検査結果はトロポニン：55.57 ng/mL及びクレアチンキナーゼMB型（CKMB）：7.9%（投与前値は得られていない，基準値：0.1～1.0%）であった．心電図検査で洞性頻脈（117拍／分）及び非ST部分上昇型心筋梗塞が認められた．509日目（20[redacted]年2月7日），グレード2の低血圧及びグレード4の急性心筋梗塞が報告され，いずれも治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された．静脈内輸液，抗生物質（詳細不明）及びヒドロコルチゾン100 mgが投与された．嘔吐，精神状態の変化，発熱，低血圧及び急性心筋梗塞により治験薬は休薬となった. 511日目（20[redacted]年2月9日），被験者は左心カテーテル検査を受け，第一中隔及び左回旋枝入口の2カ所のステント留置による経皮的冠動脈形成術（PCI）が無事行われた．511日目（20[redacted]年2月9日），ヒドロコルチゾンからプレドニゾン40 mgの1日2回投与に変更され，漸減された. エルゴカルシフェロール及びカルシウムサプリメントも投与された. 512日目（20[redacted]年2月10日），臨床検査結果はトロポニン：12.90 ng/mL，クレアチンホスホキナーゼ：109 U/L及びCKMB：6.1 ng/mLであった．また，512日目（20[redacted]年2月10日），下痢，嘔吐，発熱，精神状態の変化，低血圧及び急性心筋梗塞は回復し，被験者は退院した. 513日目（20[redacted]年2月11日），硫酸クロピドグレルの投与が開始された. 581日目（20[redacted]年4月20日），血中TSH増加により治験薬の投与は中止され，最終（35回目）投与は505日目（20[redacted]年2月3日）であった．同日（581日目），血中TSH増加は回復と判断された.
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-4-[redacted]（10 mg/kg群）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted]歳
体重	62.1 kg
重篤な有害事象名	悪心（グレード3） 下痢（グレード3） 嘔吐（グレード3） 脱水（グレード3） 大腸炎（グレード3） 大腸炎（グレード3） 下痢（グレード3） 悪心（グレード3） 嘔吐（グレード3） リパーゼ増加（グレード4）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者は7[redacted]歳女性，リンパ節転移を認める悪性黒色腫で，ONO-4538 10 mg/kg投与群に割付けられた. 85日目（20[redacted]年12月18日），被験者は7回目のONO-4538投与を受けた．治験薬投与後，軟便，悪心及び嘔吐が発現した．89日目（20[redacted]年12月22日），腹部及び骨盤のCTで軽度の十二指腸球部の小腸拡張が認められたが，機械的閉塞，遊離ガスや腫瘤病変又は結腸肥厚や浮腫の所見は認められなかった．被験者の糞便中に白血球が認められた．90日目（20[redacted]年12月23日），すなわち7回目のONO-4538投与から5日後，治験薬との関連ありと考えられるグレード3の腹痛が報告された．本事象発現後，治験薬は休薬となった. 91日目（20[redacted]年12月24日），すなわち7回目のONO-4538投与から6日後，治験責任医師は治験薬との関連ありと考えられる重篤な有害事象であるグレード3の悪心を報告した．悪心により治験薬の投与は中止さ

	れ，最終投与（7回目）は85日目（20[redacted]年12月18日）であった． 92日目（20[redacted]年12月25日），すなわち7回目のONO-4538投与から7日後，被験者はグレード3の嘔吐，グレード3の下痢，グレード3の脱水及びグレード3の悪心（いずれも重篤な有害事象として報告され，治験責任医師によって治験薬との関連ありと判断された）により入院した．腹部及び骨盤のCTスキャンではいくぶん肥大した十二指腸が認められ，機械的腸閉塞の所見は認められなかった．臨床検査結果はリパーゼ：119，ナトリウム：133，カリウム：3.3，クロール：98，重炭酸塩：27，血中尿素窒素（BUN）：14及びクレアチニン：0.7であった（基準値及び単位は記載されていなかった）．糞便検査で糞便中白血球増加症が認められたが，クロストリジウム・ディフィシル，ジアルジア属，赤痢菌属，サルモネラ，カンピロバクター及び大腸菌に関する便検査は陰性であった．94日目（20[redacted]年12月27日），結腸内視鏡検査及び生検で偽膜性大腸炎が示唆された．被験者はメトロニダゾール，静脈内輸液，インフリキシマブ（95日目）及び経口デキサメタゾン12 mg/日の投与を受けた（92日目（20[redacted]年12月25日）～95日目（20[redacted]年12月28日））．98日目（20[redacted]年12月31日），腹痛，悪心，脱水，嘔吐及び下痢は回復した．112日目（20[redacted]年1月14日）から115日目（20[redacted]年1月17日）まで，プレドニゾンの経口投与が短期間行われ，40 mgから10 mgに急速に漸減された． 治験125日目（20[redacted]年1月27日），すなわち7回目のONO-4538投与から40日後，被験者は下痢，悪心及び嘔吐（いずれもグレード3）並びにグレード4のリパーゼ増加（リパーゼ値：1878 U/L）により入院した．これらの事象はいずれも重篤な有害事象として報告された．結腸内視鏡検査及び生検で大腸炎を示唆する結腸の異常及び炎症が認められた．被験者はグレード3の大腸炎と診断され，重篤な有害事象として報告された．治験責任医師は，悪心，嘔吐，下痢並びに大腸炎及びリパーゼ増加は治験薬との関連ありと判断した．126日目（20[redacted]年1月28日），クロストリジウム・ディフィシル，サルモネラ，赤痢菌属，カンピロバクター及び大腸菌に関する便検査は陰性で，リパーゼ値は1531 U/Lであった．被験者はアトロピン／ジフェノキシラート，静脈内輸液，オンダンセトロン，ロペラミド及びブデソニドの投与を受けた（3 mg/日，経口，129日目（20[redacted]年1月31日）～131日目（20[redacted]年2月2日））．136日目（20[redacted]年2月7日），悪心，嘔吐及び下痢は回復し，大腸炎は回復したが後遺症が残った．被験者は退院した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-5-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
体重	82.6 kg
重篤な有害事象名	肺炎（グレード3） 呼吸困難（グレード2） 気管支肺アスペルギルス症（グレード3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（5-[redacted]）は6[redacted]歳男性，肺，膵臓及びリンパ節に転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 10 mg/kg投与群へ割り付けられた．20[redacted]年9月24日，治験薬の投与を開始した． 既往歴は喘息，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の疑い（1970年）であり，アスベストを取り扱う会社での勤務経験を有していた． ベースライン時（治験16日目，20[redacted]年9月24日）のスパイラルCTスキャンでは，多発性肺結節が認められた． 404日目（20[redacted]年11月1日），nivolumabの29回目の投与11日後，グレード2の喘鳴が発現し，アルブテロールによる処置を受けた．421日目（20[redacted]年11月18日），nivolumabの30回目の投与日にグレード1

	の呼吸困難が発現したが，喘鳴はグレード1に改善した．434日目（20[redacted]年12月1日），nivolumabの31回目の投与日に呼吸困難は回復したが，グレード1の咳嗽を認めた．喘息，呼吸困難及び咳嗽は治験薬との関連はないと判断された．被験者は，アジスロマイシン及びフルチカゾンによる処置を受けた．490日目（20[redacted]年1月26日），喘息は回復したと判断された． 573日目（20[redacted]年4月19日），nivolumabの41回目の投与13日後に，グレード1の好酸球数増加が報告された．［好酸球数0.48x10^9 c/L（ベースライン：0.09 x10^9 c/L，基準範囲：0-0.5x10^9 c/L）］．好酸球数増加は治験薬との関連ありと判断された． 659日目（20[redacted]年7月14日），nivolumabの48回目の投与2日後に，被験者は左胸膜痛を発現し，グレード2の呼吸困難のため救急救命室に入室したと報告された．治験責任医師は治験薬との関連があるSAEとして報告した．心電図は正常であったが，CTでは，肺炎又は胸膜炎の疑いを示唆する左下葉の浸潤影が確認され，肺塞栓は否定された．同日（659日目），グレード3の肺炎は治験薬との関連があるSAEとして治験責任医師は報告した．660日目（20[redacted]年7月15日），被験者はクリニックで評価を受けた．発熱はなかったが，被験者は吸入時の疼痛及び呼吸困難を訴えていた．同日，被験者は入院した．末梢血好酸球数増加（最大13%）を認め，尿検査ではレジオネラ菌陰性であった．そして，メチルプレドニゾロン60 mg（6時間ごと）の静脈内投与を開始したところ，呼吸症状が改善した．また，被験者は，広域抗生物質（バンコマイシン，セフタジジム及びアジスロマイシン）による処置を受けた． 661日目（20[redacted]年7月16日），尿培養の結果は陰性であった．663日目（20[redacted]年7月18日）に実施した臨床検査の結果は，白血球数が13.69，ヘマトクリットが37.9，ヘモグロビンが13.1であった．その他の臨床検査値は正常範囲内であった．血液培養では増殖は認められず，β-D-グルカンの血清培養の結果は不明であった．胸部CTスキャンでは，胸膜痛に一致する左下葉の浸潤影が認められた．鑑別診断は新たな転移病変，無期肺及び感染プロセスに対して行った．しかし，肺臓炎の疑いは高かった．663日目（20[redacted]年7月18日）に気管支鏡検査を実施したところ，左下葉の前部が粘性の高い粘液で満たされていることが確認され，真菌の増殖の疑いが示唆されたため，吸引及び気管支肺胞洗浄を実施した． 血液によるβ-D-グルカン［67（不確定）］及びガラクトマンナン（0.14）の測定は，いずれも陰性を示したが，気管支肺胞洗浄でガラクトマンナンが陽性を示し（3.16），コロニー形成及び／又はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症に一致していた．血液培養で増殖は認められなかった． 666日目（20[redacted]年7月21日），気管支鏡検査から感染性の病因（肺炎）が示唆されたため，メチルプレドニゾロン60 mgの静脈内投与を中止した．同日（666日目，20[redacted]年7月21日），気管支肺胞洗浄時の細胞診報告から，アスペルギルス・フミガーツス陽性が示された．また，気管支肺胞洗浄の細胞診では，壊死性デブリを伴う分岐有隔菌糸体が確認された．呼吸困難及び肺炎は666日目に回復したと判断されて被験者は退院し，市中肺炎に対する7日間の抗生物質治療を完了するために高用量のレボフロキサシンを服用した．退院時の酸素飽和度は96～98%（room air）と高くなっていた．息切れや胸膜痛の症状はみられなかった．入院中に発熱はなく，血圧は正常であった．667日目（20[redacted]年7月22日），グレード3の気管支肺アスペルギルス症がSAE（報告用語はアスペルギルス症に合併した肺炎）として報告され，治験責任医師は治験薬との関連ありと判断した．被験者はボリコナゾールによる処置を受けた． 671日目（20[redacted]年7月26日），被験者の症状は退院後に顕著に改善した．被験者の既往歴に感染症があることを考慮すると，医師は，アスペルギルス症を伴う気管支閉塞の結果，細菌性肺炎を発症したと判断した．気管支鏡検査を実施したことにより，アスペルギルス症及び粘性の高い分泌物による閉塞を緩和し，その結果，被験者がその他の分泌物を

	排出できたと考えられた．671 日目（20[redacted]年 7 月 26 日）の好酸球数は $0.41x10^9$ c/L であり，672 日目（20[redacted]年 7 月 27 日）に好酸球数増加は回復したと判断された．その後（日付不明），CT スキャンから，左下葉の浸潤影のほぼ完全な消失及び感染症の消失が確認された．705 日目（20[redacted]年 8 月 29 日），気管支肺アスペルギルス症，左胸膜痛，呼吸困難，肺炎の再発及び咳嗽は回復したと判断された．治験薬に対する措置はとられなかった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-6-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	7[redacted]歳
体重	78.1 kg
重篤な有害事象名	下垂体炎（グレード 3） 続発性副腎皮質機能不全（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（6-[redacted]）は 7[redacted]歳男性，肺，及びリンパ節に転移を認める悪性黒色腫で，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，インスリン依存性糖尿病，高コレステロール血症，胆石症及び浮腫であった． 参考として，1 日目（20[redacted]年 5 月 27 日）の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は 13.8 pg/mL（基準範囲：0～46 50 pg/mL）であった．2 日目（20[redacted]年 5 月 28 日），グレード 1 の疲労が発現し，治験薬との関連ありと判断された． 4 日目（20[redacted]年 5 月 30 日），疲労は介入なしで回復したと判断された．19 日目（20[redacted]年 6 月 14 日），治験薬の 2 回目の投与 4 日後，グレード 1 の疲労が再び発現し，治験薬との関連ありと判断された．293 日目（20[redacted]年 3 月 15 日），nivolumab の 21 回目の投与 7 日後，被験者は疲労の悪化（グレード 3），グレード 3 の無力症のため地域の診療所を訪れたが，両事象は治験薬との関連なしと判断された．臨床検査の結果は，血清コルチゾール値は検出できず，赤血球沈降速度（ESR）が 75 mm/時（基準範囲：0～15 mm/時）及びクレアチンキナーゼが 97 u/L（基準範囲：24～195 u/L）であった．脳 MRI からは腫瘤や病変は認められなかった． 293 日目（20[redacted]年 3 月 15 日），グレード 3 の下垂体炎及びグレード 3 の続発性副腎皮質機能不全が SAE として報告され，治験薬との関連ありと判断された．294 日目（20[redacted]年 3 月 16 日），被験者の臨床検査の結果は，ヒト成長ホルモン（HGH）が 0.34 ng/mL（基準範囲：0.01～0.97 ng/mL），コルチゾールが＜1.5 μg/dL（基準範囲：2～18 μg/dL），黄体化ホルモン（LH）が 13.6 mIU/mL（基準範囲：1.7～8.6 mIU/mL），遊離サイロキシン（FT4）が 1.02 ng/dL（基準範囲：0.90～1.70 ng/dL）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 2.78 μIU/mL（基準範囲：0.27～4.20 μIU/mL）であった．297 日目（20[redacted]年 3 月 19 日），nivolumab の 21 回目の投与 11 日後，被験者は入院した．入院時，立位時の収縮期血圧は 60 mmHg であった．同日（297 日目），グレード 3 の起立性低血圧が報告され（治験薬との関連ありと考えられた），被験者は輸液の処置を受けた．297 日目（20[redacted]年 3 月 19 日），無力症は回復したと判断された．同日（297 日目）実施した臨床検査の結果は，副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が＜5 pg/mL（基準範囲：7～50 pg/mL），卵胞刺激ホルモン（FSH）が 9.1 mIU/mL（基準範囲：1.5～12.4 mIU/mL），LH が 11 mIU/dL 及び TSH が 6.4 μIU/mL であった．ACTH 刺激試験を実施したところ，コルチゾール値は 10 時 40 分に 0.9 μg/dL，11 時 10 分に 8.6 μg/dL（ACTH 刺激試験後 30 分）及び 12 時 15 分に 10.8 μg/dL（ACTH 刺激試験後 60 分）であった．αサブユニットは 1.2 ng/mL（基準範囲：0.6 ng/mL 以下）であった．臨床検査値に基づき，内分泌科医はグレード 3 の下垂体炎及びグレード 3 の続発性副腎皮質機能不全の診断を確認し，両事象は治験

	薬との関連がある SAE として報告した．下垂体炎及び続発性副腎皮質機能不全の発現のため，治験薬の投与を中断した．298 日目（20[redacted] 年 3 月 20 日），起立性低血圧は回復したと判断され，疲労はグレード 2 に改善した．299 日目（20[redacted] 年 3 月 21 日），グレード 2 の無力症が報告されたが，治験薬との関連なしと判断された．同日（299 日目），ヒドロコルチゾン 50 mg/日の服用を開始し，被験者は退院した．304 日目（20[redacted] 年 3 月 26 日），ステロイド治療をプレドニゾン 5 mg（1 日 4 回）に切り替えた．309 日目（20[redacted] 年 3 月 31 日），疲労及び無力症は回復したと判断された． 517 日目（20[redacted] 年 10 月 25 日），治験薬の投与を再開した．839 日目（20[redacted] 年 9 月 12 日），被験者は最終投与である 43 回目の治験薬の投与を受けた．本報告時，事象である下垂体炎及び続発性副腎皮質機能不全は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-4[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	136.1 kg
重篤な有害事象名	急性呼吸不全（グレード 3） 急性呼吸不全（グレード 3） 高炭酸ガス血症（グレード 3） 低酸素症（グレード 3）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	被験者（4-[redacted]）は 6[redacted] 歳男性，試験登録時に肺門，気管分岐部及び気管傍リンパ節に転移を認める腎細胞がんであり，nivolumab 1 mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，喫煙，息切れ及び高血圧であった． 317 日目（20[redacted] 年 1 月 11 日），nivolumab の 22 回目の投与 8 日後，被験者は息切れのため入院した．グレード 3 の急性呼吸不全，グレード 3 の高炭酸ガス血症及びグレード 3 の低酸素症が SAE として報告され，治験責任医師はこれらの事象は治験薬との関連ありと判断した．胸部 X 線検査から肺炎は否定された．323 日目（20[redacted] 年 1 月 17 日），プレドニゾン 20 mg 1 日 2 回投与が開始され，327 日目（20[redacted] 年 1 月 21 日）まで継続された．被験者はセフポドキシム，イプラトロピウム及びアルブテロールを投与され，夜間に BiPAP，日中は酸素療法を必要とした．高炭酸ガス血症及び低酸素症は 323 日目（20[redacted] 年 1 月 17 日）に回復し，被験者は退院した．332 日目（20[redacted] 年 1 月 26 日）に急性呼吸不全の症状は回復した．急性呼吸不全，高炭酸ガス血症及び低酸素血症の発現のため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は 309 日目（20[redacted] 年 1 月 3 日）であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-6[redacted]（1 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	94.4 kg
重篤な有害事象名	大腸炎（グレード 2） 下痢（グレード 2）
投与群	ONO-4538（1 mg/kg）
経緯	被験者（6-[redacted]）は 6[redacted] 歳男性，肺及びリンパ節に転移を認める腎細胞がんで，nivolumab 1 mg /kg 投与群へ割り付けられた．被験者は試験参

	加前より下痢の既往を有していた． 20 日目（20[redacted]年 7 月 3 日，nivolumab の 2 回目の投与 5 日後）から 22 日目（20[redacted]年 7 月 5 日）まで，グレード 1 の下痢が発現し，治験薬とは関連なしと判断されたが，37 日目（20[redacted]年 7 月 20 日，nivolumab の 3 回目の投与 6 日後）から 80 日目（20[redacted]年 9 月 1 日）までのグレード 1 の下痢は，治験薬との関連ありと判断された．これらのエピソードに対してロペラミドによる処置を行い，治験薬の投与は継続した． 529 日目（20[redacted]年 11 月 23 日），nivolumab の 37 回目の投与の 10 日後，グレード 1 の下痢が発現したが，治験薬との関連なしと判断された．被験者はロペラミドによる処置を受けた．533 日目（20[redacted]年 11 月 27 日），nivolumab の 38 回目の投与日，グレード 1 の低血圧が発現したが，治験薬との関連なしと判断された．542 日目（20[redacted]年 12 月 6 日），nivolumab の 38 回目の投与 9 日後，グレード 1 の腹痛の症状が認められた．下痢はグレード 2 に悪化し，治験薬との関連ありと判断された．被験者はジフェノキシレート/アトロピンによる処置を受けた．555 日目（20[redacted]年 12 月 19 日），大腸内視鏡検査及び生検から，局所性大腸炎（focal colitis）のエビデンスが示された．同日（nivolumab の 38 回目の投与 22 日後），グレード 2 の大腸炎は SAE として報告され，治験薬との関連ありと判断された．557 日目（20[redacted]年 12 月 21 日）から，プレドニゾン 60 mg の経口投与が開始され，571 日目（20[redacted]年 1 月 4 日）には 50 mg に減量した．下痢及び大腸炎の発現のため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は 533 日目（20[redacted]年 11 月 27 日）であった．571 日目（20[redacted]年 1 月 4 日），腹痛は回復したと判断された．575 日目（20[redacted]年 1 月 8 日），下痢及び大腸炎は回復したと判断された． 612 日目（20[redacted]年 2 月 14 日）まで，プレドニゾンの漸減投与を継続した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	4[redacted]歳
体重	79.7 kg
重篤な有害事象名	末梢神経障害（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（3-[redacted]）は 4[redacted]歳男性，肺，腎及びリンパ節に転移を認める腎細胞がんで，nivolumab 10 mg /kg 投与群へ割り付けられた． 既往歴は，高用量の IL-2 投与による指先の神経障害及び下肢の脱力であった． 16 日目（20[redacted]年 10 月 15 日）～18 日目（20[redacted]年 10 月 17 日）及び 128 日目（20[redacted]年 2 月 4 日）に筋けいれん（2 エピソード）が発現したが，nivolumab とは関連なしと判断された． 188 日目（20[redacted]年 4 月 5 日），nivolumab の 15 回目の投与 14 日後，被験者はグレード 2 の神経障害と診断された．痛みの程度は 10 段階中 8 であり，両手の指先のしびれを伴っていた．ガバペンチン 300 mg（1 日 3 回）の投与を開始し，被験者が指先の痛みの増強を報告したため，203 日目（20[redacted]年 4 月 20 日）には 600 mg（1 日 3 回）まで増量した． 212 日目（20[redacted]年 4 月 29 日），神経障害の発現のため nivolumab の投与は中断され，ガバペンチンを午前及び午後には 600 mg に，夜は 900 mg に増量した．226 日目（20[redacted]年 5 月 13 日），治験薬の投与を再開した．240 日目（20[redacted]年 5 月 27 日），神経学的検査では特に異常はなく，ガバペンチンの投与を中止し，プレガバリンの投与を開始した．2 日後に，被験者は末梢神経障害の顕著な改善を報告した．274 日目（20[redacted]年 6 月 30 日）にプレガバリンの投与を中止し，282 日目（20[redacted]年 7 月 8 日）には，末梢神経障害は完全に消失した．治験責任医師は，ニューロパチーは治験薬との関連ありと判断した．310～336 日目（20[redacted]年 8 月 5 日～

	31 日），グレード 1 の末梢神経障害が再び報告されたが，治験薬の投与は継続された．被験者は合計 46 回 nivolumab の投与を受け，最終投与日は 666 日目であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-4-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
体重	79.4 kg
重篤な有害事象名	そう痒症（グレード 3） 斑状皮疹（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（4-[redacted]）は 7[redacted] 歳女性，肝臓及び肺への転移を認める腎細胞がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群へ割り付けられた． 既往歴は，甲状腺機能低下症，スニチニブによる発疹（2008 年 4 月），造影剤アレルギー及び糖尿病であった． 596 日目（20[redacted] 年 6 月 21 日），被験者は上気道感染に対する 10 日間のセファレキシンによる治療が最近完了したことを報告した．592 日目（20[redacted] 年 6 月 17 日），nivolumab の 42 回目の投与 10 日後（セファレキシンの最終投与 3 日後），両大腿部及び両脚上の斑状発疹及びそう痒が発現した．ジフェンヒドラミンの投与を一度行った．発疹は臀部，胸部，両腕及び頸部まで広がり，両脚，両腕及び胸部上で融合，更に隆起し，背部及び両脚下部では発赤及びそう痒が認められた．上唇の腫脹，乾性咳及び夜間頻尿が発現した．グレード 3 のそう痒症及びグレード 3 の斑状発疹が SAE として報告され，治験責任医師はこれらの事象は nivolumab と関連していると判断した．そう痒症の発現のため治験薬の投与を中断した． 596 日目（20[redacted] 年 6 月 21 日），皮膚のパンチ生検において，わずかな好酸球，薬疹の発現しやすい局所性の空胞性表皮真皮境界部の変化を伴う軽度の表在性血管周囲性皮膚炎が確認され，被験者はトリアムシノロンアセトニド 1%クリーム（1 日 2 回）の局所投与を指示された． 625 日目（20[redacted] 年 7 月 20 日）に治験薬の投与を再開し，654 日目（20[redacted] 年 8 月 18 日）に，そう痒症及び斑状発疹は消失した．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-6-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted] 歳
体重	73.7 kg
重篤な有害事象名	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 3） アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（グレード 2） 血中アルカリホスファターゼ増加（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（6-[redacted]）は 6[redacted] 歳男性，膵臓，リンパ節，副腎，肺，甲状腺，骨及び軟組織に転移を認める腎細胞がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴は，甲状腺機能低下症（2007 年 3 月 31 日），胆嚢摘出（2006 年 5 月 11 日），胃炎（2006 年）及び胃リンパ球浸潤（2006 年 2 月 23 日）であった．20[redacted] 年 5 月 3 日，ヒドロコルチゾンによる治療を開始した（～日付不明）． 155 日目（20[redacted] 年 5 月 17 日），nivolumab の 11 回目の投与 14 日後，臨床検査の結果から，グレード 3 の ALT，グレード 2 の AST 及びグレー

	ド2のALPが明らかになり，SAEとして報告された．治験責任医師は，これらの事象は治験薬と関連ありと判断した．ALT増加，AST増加，血中ALP増加のため，治験薬を中断した．170日目（20[redacted]年6月1日）のALP値は769 U/Lと報告された． 197日目（20[redacted]年6月28日），nivolumabの11回目の投与56日後，腹痛，約17ポンドの体重減少及び粘土状の便が発現した．臨床検査の結果から，総ビリルビン値の上昇［15（単位は不明）］が明らかになり，被験者はグレード4の胆汁うっ滞性黄疸と診断された（報告用語は閉塞性黄疸であった）．本事象はSAEと報告されたが，治験薬とは関連なしと判断された．198日目（20[redacted]年6月29日），超音波検査を実施し，総胆管拡張を伴う膵頭の腫瘤が確認された．事象である胆汁うっ滞性黄疸が発現したため，治験薬を中止した．治験薬の最終投与日は141日目（20[redacted]年5月3日）であった． 200日目（20[redacted]年7月1日），グレード3の血中ALPの増加が認められた（数値の報告なし）．本報告時，事象である疲労，ALT増加，AST増加，血中ALP増加及び胆汁うっ滞性黄疸は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-1-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
体重	82.4 kg
重篤な有害事象名	肺臓炎（グレード3） 急性呼吸窮迫症候群（グレード4） 敗血症（グレード5）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（1-[redacted]）は5[redacted]歳男性，肝臓，肺及びリンパ節に転移を認める結腸直腸腺がんで，nivolumab 10 mg/kg投与群に割り付けられた． 関連する既往歴は，直腸S字結腸がんの低位前方切除術（2002年），左側部肺葉切除及び肝臓の右側部病変の楔状切除術（2004年），良性腎腫瘍の切除，喫煙及び労作性呼吸困難であった． 89日目（20[redacted]年5月28日），グレード1の胸痛（報告用語は右側の胸痛）が発現したが，治験責任医師は治験薬とは関連なしと判断した．症状はその日のうちに消失した．胸部X線検査から，左側の肺浸潤が明らかになった．90日目（20[redacted]年5月29日），被験者は緊急治療室を受診し，2～3日間の息切れを訴え，症状はタイル張付け材を混ぜていたときに，パウダーを吸入した後から始まったと報告した．酸素飽和度は90%と低かった．胸部CTスキャンから，浸潤，右側の肺基底部の無気肺を伴う基底空間疾患，右側の微量の胸水及び舌区の結節が確認された．肺塞栓症は否定された．91日目（20[redacted]年5月30日），治験薬の7回目の投与6日後，被験者は，グレード3の肺臓炎の診断を受け，SAEと報告された．治験責任医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．92日目（20[redacted]年5月31日），被験者は他院に搬送され，胸部CTを実施し，左肺の異型肺炎が確認された．同日の鼻咽頭スワブでは，RSウイルス陰性であった．血液培養及び尿培養では増殖は認められなかった．被験者はセフトリアキソンの静脈内投与，アジスロマイシン，レボフロキサシン，ヒドロモルフォン，エノキサパリン，フロセミド，硫酸マグネシウム，塩化カリウム，酸素補給及びブドウ糖の静脈内投与による処置を受けた． 94日目（20[redacted]年6月2日），経気管支生検を実施したが，増殖は認められなかった．また，気管支肺胞洗浄も実施したところ，ウイルス，寄生虫及び細菌性生物に対する抗体価は陰性で，これらの培養も陰性であった．95日目（20[redacted]年6月3日），経胸壁心エコーから駆出率は55%であり，グレード1の拡張機能障害（弛緩障害）に一致していた．入院中の臨床検査及び診断結果から，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）

	の上昇（340）が明らかになった．被験者の状態は入院中安定していたが，継続的な酸素治療を必要とした．96 日目（20[redacted]年 6 月 4 日），被験者は退院し，必要時に間欠的な酸素補給を受けた．98 日目（20[redacted]年 6 月 6 日），安静時の呼吸困難のため再入院した．酸素飽和度は 92%であった．99 日目（20[redacted]年 6 月 7 日）の胸部造影 CT スキャンから，間隔進行（interval progression）が確認され，両側肺で間質性肥厚及びスリガラス状陰影が認められ，斑状の基底浸潤影を伴っていた． 同日の（99 日目）臨床検査結果は，白血球が 16,880 /mm^3（ベースライン：4.51x10^3 c/uL，基準範囲：3.5～11.1x10^3 c/uL）及びヘモグロビンが 10.2 g/dL（ベースライン：13.6 g/dL，基準範囲：13.2～17 g/dL）であった．被験者は，グルカゴン，レボフロキサシン，アセチルシステイン，デキサメタゾン 10 mg（99 日目に 1 回），フロセミド，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，アルブテロール／イプラトロピウム，インスリン及びフルコナゾールによる処置を受けた．また，メチルプレドニゾン 500 mg OD の静脈内投与［99 日目（20[redacted]年 6 月 7 日）から 101 日目（20[redacted]年 6 月 9 日）］及びプレドニゾン 60 mg の経口投与［102 日目（20[redacted]年 6 月 10 日）から 103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日）］を行った． 103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），治験薬の 7 回目の投与 18 日後，被験者はグレード 4 の急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の診断を受け，SAE として報告された．治験責任医師は，本事象は治験薬と関連ありと判断した．ARDS の発現のため，治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与日は 85 日目（20[redacted]年 5 月 24 日）であった．103 日目（20[redacted]年 6 月 11 日），メチルプレドニゾン 250 mg 1 日 1 回投与を再開した．105 日目（20[redacted]年 6 月 13 日），被験者はグレード 2 の間欠性胸痛を訴えた．104 日目（20[redacted]年 6 月 12 日）から 113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日）にメチルプレドニゾン 250 mg（1 日 2 回），及び 106 日目（20[redacted]年 6 月 14 日）から 120 日目（20[redacted]年 6 月 28 日）にミコフェノール酸モフェチル 1 g（1 日 2 回）の投与を実施した．その後，109 日目（20[redacted]年 6 月 17 日）に，インフリキシマブを 1 回投与した．113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日），呼吸状態が悪化したため，被験者は挿管され，補助換気下に置かれた．113 日目（20[redacted]年 6 月 21 日），メチルプレドニゾンは 200 mg（1 日 2 回）まで漸減された．114 日目（20[redacted]年 6 月 22 日），胸部 CT スキャンから，間質性融合性浸潤の顕著な間隔上昇（interval increase）が確認された．同日（114 日目），グレード 1 の気胸（報告用語は右側の気胸）が報告されたが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．関連する臨床検査結果は，白血球が 28880/mm^3，ヘモグロビンが 11.5 g/dL 及び血小板数が 196000/mm^3 であった．20[redacted]年 6 月 22 日の動脈血ガスの pH は 7.33，PCO_2 が 54，PO_2 が 69，HCO_3 が 28 であった．115 日目（20[redacted]年 6 月 23 日），気胸がグレード 2 に悪化した．116 日目（20[redacted]年 6 月 24 日）及び 117 日目（20[redacted]年 6 月 25 日），被験者はメチルプレドニゾン 150 mg（1 日 2 回），その後 117 日目（20[redacted]年 6 月 25 日）から 120 日目（20[redacted]年 6 月 28 日）に 100 mg（1 日 2 回）の投与を受けた． 118 日目（20[redacted]年 6 月 26 日），グレード 2 の発熱（報告用語は間欠性発熱）の症状を呈したが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．同日（118 日目），喀痰培養では，エンテロコッカス・ラフィノーサス陽性であった．119 日目（20[redacted]年 6 月 27 日），頭部及び洞（sinuses）CT スキャンからは両側の乳突洞滲出液が，胸部 CT スキャンからは気縦隔の増加が確認された．被験者は，グレード 1 の乳突洞滲出液（報告用語は両側の乳突洞滲出液）の診断を受けたが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．120 日目（20[redacted]年 6 月 28 日）から 123 日目（20[redacted]年 7 月 1 日），被験者はメチルプレドニゾン 50 mg（1 日 2 回）の投与を受けた．124 日目（20[redacted]年 7 月 2 日），喀痰培養では，再度エンテロコッカス・ラフィノーサスは陽性であり，血液培養では，グラム陽性エンテロコッカス・フェシウム（バンコマイシン耐性）陽性であった．同日（124 日目），治験薬の 7 回目の投与 40 日後，重篤な有害事象である敗血症が発現したと報告された．治験責任医師は，治験薬と関連ありと判断した．125 日目（20[redacted]年 7 月 3 日），発熱はグレード 3 に悪

	化し，グレード4の低血圧が報告された．治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．グレード1のしゃっくり（吃逆）も発現したが，治験責任医師は治験薬とは関連なしと判断した．124日目（20[redacted]年7月2日）及び125日目（20[redacted]年7月3日）に，メチルプレドニゾン80 mg OD（1日1回）の投与を実施した．また，被験者はランソプラゾール，ヒドロコルチゾン（100 mgの静脈内投与，125日目及び126日目），リネゾリド，ノルエピネフリン，ミカファンギン，アミカシン及びメロペネムによる処置を受けた．126日目（20[redacted]年7月4日），被験者は黒い便を排出し，血小板減少症及び貧血が認められた．被験者は血小板，新鮮凍結血漿及び赤血球の輸血を受けたが，奏効しなかった．播種性血管内凝固症候群（DIC）を発症し，グレード3の消化管出血が発現したが，治験責任医師は，治験薬とは関連なしと判断した．126日目（20[redacted]年7月4日），肝臓の超音波検査の結果は，既知の肝臓への転移及び胆石症に適合していたが，胆嚢炎のエビデンスは認められなかった．胸部X線検査から，間質性肺疾患による肺気量の低下，微量の胸水，左基底浸潤／粗瘢痕化（coarse scarring）が確認されたが，気胸は認められなかった．肝機能は顕著に上昇しており，腎機能は悪化していた．被験者の家族は，被験者の状態が悪化しているため，治験薬の投与中止を決断した．126日目（20[redacted]年7月4日），治験薬の7回目の投与42日後，被験者は死亡，死因は敗血症であった．家族は剖検を拒否した．死亡時，事象である肺臓炎，ARDS，気胸，胸痛，乳突洞滲出液，敗血症及び消化管出血は未回復であった．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コードMDX1106-03-1-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	5[redacted]歳
体重	67.5 kg
重篤な有害事象名	過敏症（グレード3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（1-[redacted]）は5[redacted]歳男性，肺転移を認める結腸がんで，nivolumab 10 mg/kg投与群に割り付けられた． 既往歴は咳嗽，頭痛及び時折の間欠性の喘鳴，労作性呼吸困難及び疲労であった． 1日目（20[redacted]年3月29日），nivolumabの初回投与18分後，被験者は息切れ，咳嗽及び顔面潮紅の症状を訴え，両眼は赤く痒みがあった．治験責任医師は，SAEであるグレード3の過敏症を報告し（報告用語は過敏性反応と記録されていた），治験薬と関連ありと判断した．同日（1日目）に，グレード1の頭痛が発現したが，治験薬とは関連なしと判断された．過敏症の発現後，治験薬の投与を中止した．被験者は生理食塩水，ジフェンヒドラミン50 mg，ヒドロコルチゾン100 mg，ファモチジン20 mg，及びアセトアミノフェン650 mg/日による処置を受けた． 酸素飽和度は87%であった．被験者はアルブテロール（サルブタモール）ネブライザー25 mg/3ccによる処置を受け，100%酸素マスクを装着された．その後（1日目），被験者のバイタルサインは安定し，酸素飽和度は99%に改善した．聴診時に喘鳴は確認されなかった．その後2時間で，過敏症は改善し，酸素供給は中止された．同日（1日目），過敏症は回復したと判断され，被験者は退院した．頭痛は7日目に消失した（20[redacted]年4月4日）．
治験薬との関連性	関連あり

2.7.6 個々の試験のまとめ
ニボルマブ（RCC）

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	女性
年齢	7[redacted] 歳
体重	66.2 kg
重篤な有害事象名	甲状腺機能亢進症（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（8-[redacted]）は 7[redacted] 歳女性，肺，肝臓及び副腎に転移を認める結腸直腸腺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた．20[redacted] 年 11 月 12 日，治験薬を開始した． 関連する既往歴は高血圧及び頻脈であった． 27 日目（20[redacted] 年 12 月 8 日），nivolumab の 3 回目の投与日，グレード 1 の食欲不振及びグレード 2 の下痢が報告された．事象である食欲不振は治験薬とは関連なし，下痢は関連ありと判断された．臨床検査の結果は，甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.04 mU/L［1 日目（ベースライン，20[redacted] 年 11 月 12 日）：1.44 mU/L，基準範囲：0.4～4 mU/L］及び遊離サイロキシンが 1.94 pmol/L（ベースライン：1.11 pmol/L，基準範囲：0.9～1.8 pmol/L）であった．下痢に対してはロペラミドによる処置を行った．下痢の発現のため，治験薬を中断した． 40 日目（20[redacted] 年 12 月 21 日），nivolumab の 3 回目の投与 13 日後，被験者は，下痢及び頭部ふらふら感のため緊急治療センター（Urgent Care Center）を受診した．1.5 リットルの輸液による処置を受けた．グレード 1 の浮動性めまい（報告用語は頭部ふらふら感），グレード 1 の無力症（報告用語は脱力）及びグレード 3 の脱水が報告された．治験責任医師は，全事象は治験薬とは関連なしと判断した．41 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），被験者は nivolumab の 4 回目の投与のため，診療所を受診した．被験者は，ロペラミド耐性の 3～4 エピソードの水様，非血性下痢（グレード 2）を報告し，症状は nivolumab の 3 回目の投与数日後に始まったと述べた．同日，心拍数は正常（77）であったが，頭部ふらふら感が持続していたため，被験者は 1 リットルの輸液による処置を受けた［血圧は収縮期血圧が上昇し，拡張期血圧がわずかに低下した（145/66）］．下痢が続いていたため，治験薬の投与を保留した． 41 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），下痢が続くため，腹部及び骨盤の CT 検査を実施したところ，結腸炎は否定されたが，疾患進行を示唆する新規の肝病変が確認された．便培養検査では，サルモネラ属菌 B 群陽性であった．グレード 2 の高血圧症（治験薬とは関連なしと判断された），グレード 2 のサルモネラ症（報告用語はサルモネラ）及びグレード 1 の悪心のエピソード（治験薬とは関連なしと判断された）の症状を呈した．悪心はその日のうちに回復した． 心電図検査を実施したところ，洞調律は正常であり，心拍数は 72 であった．同日（41 日目），臨床検査値は TSH が 0.02 mU/L，遊離サイロキシンが 1.56 pmol/L，T3 が 132（単位は不明）及び T4 が 10.1（単位は不明）（ベースライン及び基準範囲は不明）であり，41 日目（20[redacted] 年 12 月 22 日），nivolumab の 3 回目の投与 14 日後，グレード 3 の甲状腺機能亢進症が SAE として報告され，治験薬と関連ありと判断された．その日の午後，被験者は 1 週間後の経過観察 Visit を予定して帰宅した． 翌日（42 日目，20[redacted] 年 12 月 23 日），被験者から診療所に連絡があり，動悸を訴えた（グレード 1）．緊急評価のため緊急治療室を受診するように指示され，その後症候性甲状腺機能亢進症の緊急の精密検査のため入院となった．臨床検査結果は，TSH が 0.02（単位は不明），T3 が 123（単位は不明）及び遊離サイロキシンが 1.56（単位は不明）であった．被験者はアムロジピン（カルシウム拮抗剤），メトプロロール（β遮断薬）及びシプロフロキサシン（便培養でサルモネラ陽性），電解質補正（カリウム）及び悪心の対症療法（メトクロプロミド）による処置を受けた．甲状腺機能亢進症の発現のため，治験薬を中止した．治験薬の最終投与日は 27 日目（20[redacted] 年 12 月 8 日）であった．治験責任医師は，動

	悸及びサルモネラ症は，治験薬とは関連なしと判断した．42 日目（20[redacted]年 12 月 23 日），脱水，浮動性めまい及び無力症は回復した．46 日目（20[redacted]年 12 月 27 日），下痢が回復した． 48 日目（20[redacted]年 12 月 29 日），TSH が 0.09 mU/L，遊離サイロキシンが 1.3（単位は不明），T3 が 116（単位は不明）及び T4 が 8.8 pmol/L であった．甲状腺抗体検査の結果は正常であった［サイログロブリン抗体（Ab）が＜20（基準範囲：0～40），サイロイドペルオキシダーゼ Ab が 14（基準範囲：0～35）及び甲状腺刺激免疫グロブリンが 120（基準範囲：＜125）（単位は不明）であった．49 日目（20[redacted]年 12 月 30 日），甲状腺超音波検査を実施したところ，甲状腺炎を示唆するびまん性の不均一な実質及び両側の低エコーマイクロノジュールが認められた．治験責任医師及び内分泌医は，甲状腺機能亢進症が，亜急性甲状腺炎よりも薬剤誘発事象に一致している可能性が高いと判断した．更に，被験者はβ遮断薬のみで，容態が改善していた．ステロイド治療は実施されなかった．48 日目（20[redacted]年 12 月 29 日），動悸は回復した．49 日目（20[redacted]年 12 月 30 日），サルモネラ症は回復した．50 日目（20[redacted]年 12 月 31 日），甲状腺機能検査を実施したところ，遊離サイロキシンが 1.27 及び TSH が 0.21 mU/L（TFT の正常化）であった．高血圧症に対してラベタロールによる処置を行った． 50 日目（20[redacted]年 12 月 31 日），動悸及び高血圧症は回復した．146 日目（20[redacted]年 4 月 16 日），甲状腺機能亢進症は回復した．146 日目に実施した甲状腺機能検査の結果は入手不能であった． 治験責任医師は，治療と TSH の低値の発現の時間的関連性から，甲状腺機能亢進症は治療と関連ありと判断した（抗体価は正常であったため，自己免疫性甲状腺炎は否定できる）．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-3-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	6[redacted]歳
体重	105.3 kg
重篤な有害事象名	肺浸潤（グレード 3）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（3-[redacted]）は 6[redacted]歳男性，転移性去勢抵抗性前立腺がんで，nivolumab 10mg/kg 投与群に割り付けられた． 既往歴は，呼吸困難，両側骨盤内リンパ節郭清，陰茎生検，経直腸ガイド下生検及び経尿道的切除であった．試験組入れ時，被験者はプレドニゾン 5 mg（1 日 1 回）の投与を受けていた． 治験薬投与開始前，被験者は，遠位閉塞症状を示唆する慢性の排尿困難状態であった． 177 日目（20[redacted]年 5 月 27 日），グレード 1 の咳嗽が発現したが，治験薬とは関連なしと判断された．220 日目（20[redacted]年 7 月 9 日），nivolumab の 15 回目の投与 8 日後，労作時の呼吸困難が増強し，黄色の痰を伴う咳嗽が持続し，乾性咳嗽となった．発熱，悪寒，鼻汁や咽頭痛の症状は認められなかった．同日（220 日目）に CT スキャンを実施したところ，両肺全体に複数の肺結節が認められ，分布状況は気管支中心性であった． 220 日目（20[redacted]年 7 月 9 日）のグレード 3 の肺浸潤は SAE と報告された［報告用語は肺浸潤（pulmonary infiltrates）と記録された］．治験責任医師は，この肺浸潤は治験薬と関連ありと判断し，治験薬の投与を中断した．224 日目（20[redacted]年 7 月 13 日），プレドニゾン 60 mg/日による治療を開始した．2 日後（226 日目，20[redacted]年 7 月 15 日）の気管支鏡検査

	において，両肺の体液貯留が認められ，悪性細胞はなかったが，培養検査では黄色ブドウ球菌の増殖が認められた．230 日目（20[redacted]年 7 月 19 日），プレドニゾンの用量を 50 mg/日に減量した．翌日，呼吸困難は改善し，パルスオキシメーターによる労作時の動脈血酸素飽和度は 93～97%となり，スルファメトキサゾール／トリメトプリムによる処置を開始した．232 日目（20[redacted]年 7 月 21 日），プレドニゾンは 40 mg/日に減量され，その後，隔日に 10 mg ずつ減量し，240 日目（20[redacted]年 7 月 29 日）には 10 mg/日になった．240 日目（20[redacted]年 7 月 29 日）に実施した尿検査の結果は陰性であり，CT スキャンからは複数のすりガラス様結節が認められたが，前回の検査と比較して縮小していた．240 日目（20[redacted]年 7 月 29 日），治験薬の投与を再開した．事象である肺浸潤は 310 日目（20[redacted]年 10 月 7 日）に回復したと判断された． 496 日目（20[redacted]年 4 月 11 日），治験薬の 32 回目の投与 18 日後，グレード 3 の陰茎への転移が SAE として報告された．治験薬の投与は中止され（治験責任医師は，この転移は治験薬と関連ありとは判断しなかった），被験者は，会陰的尿道造瘻術を伴う選択的陰茎切断術のため入院となった．陰茎，尿道縁及び近位尿道の病理報告から，広範囲の血管リンパ組織及び神経線維周囲浸潤を伴う前立腺腺がんが確認された．術後，発熱，精神状態の変化及び尿路感染症が合併したため，バンコマイシン，ナロキソン，アセトアミノフェン及びシプロフロキサシンによる処置が行われた．被験者の体調は回復し，退院となった［502 日目（20[redacted]年 4 月 17 日）］． 574 日目（20[redacted]年 6 月 28 日），咳嗽及び労作性呼吸困難は未回復であり，試験に関連した目的での被験者の追跡は中止された．
治験薬との関連性	関連あり

被験者識別コード MDX1106-03-8-[redacted]（10 mg/kg 群）

人種	白人
性別	男性
年齢	8[redacted]歳
体重	63.9 kg
重篤な有害事象名	疲労（グレード 2）
投与群	ONO-4538（10 mg/kg）
経緯	被験者（8-[redacted]）は 8[redacted]歳男性，骨転移を認める去勢抵抗性前立腺がんで，nivolumab 10 mg/kg 投与群に割り付けられた． 関連する既往歴は，糖尿病，心疾患，末梢血管疾患，結腸がん（1998 年 3 月 12 日），副腎機能不全（2007 年 5 月 25 日），右尿管ステント留置［2005 年 5 月 20 日，2 回のステントの取替え（2006 年 1 月 13 日及び 2006 年 6 月 23 日）］，血中クレアチニン増加（2005 年 4 月 5 日），中等度の右水腎症（2005 年 5 月 6 日），右腎瘻造設チューブ留置［2007 年，チューブの取替え（2007 年 12 月 17 日，2008 年 3 月，2008 年 9 月 9 日及び 2009 年 6 月 20 日）］，微量の蛋白尿（2007 年 3 月 2 日），右側の腎盂腎杯拡張症を伴う水腎症の悪化（2007 年 9 月 10 日），細胞診での尿路上皮がん陽性（2007 年 12 月 14 日），経皮的腎瘻造設チューブからの尿中コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（2007 年 12 月 17 日及び 2008 年 3 月 6 日），クレブシエラ尿路感染症及び尿路感染症（2008 年 8 月，2 エピソード），軽度の高カリウム血症（2009 年 12 月 7 日）及び血尿であった（2009 年 12 月 31 日）． 20[redacted]年 12 月 17 日，被験者は試験に組み入れられた．合併症として血尿，尿中バクテリア 4+及び貧血（ヘモグロビン値 9.4 g/dL：1 日目に 8.9 g/dL へ減少）． 20[redacted]年 1 月 28 日，治験薬の投与を開始した．15 日目（20[redacted]年 2 月 11 日），nivolumab の 2 回目の投与日，グレード 2 の疲労の発現が報告され，治験薬と関連ありと判断された．同日（15 日目）のヘモグロビン値は 9.8 g/dL であったが，29 日目（20[redacted]年 2 月 25 日）には 9.2 g/dL に減少した．35 日目（20[redacted]年 3 月 3 日），nivolumab の 3 回目投与 6 日後，

	疲労が悪化し（グレード2を維持し，報告用語は疲労の増加），治験薬と関連するSAEと報告された．同日（35日目），被験者は入院した．足浮腫及び尿量減少が認められ，グレード1の尿路感染症の発現が報告された． グレード1の発熱，グレード2の嘔吐，グレード2の胸痛及びグレード3の悪心が報告された．治験責任医師は，事象である発熱，尿路感染症，嘔吐，胸痛及び悪心はすべて治験薬とは関連なしと判断した．尿路感染症に対して，被験者はレボフロキサシン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムによる処置を受けた．治験薬の投与は，疲労の発現のため中断された．36日目（20[redacted]年3月4日），グレード3のヘモグロビン減少（ヘモグロビン値は入手されていない），グレード2のクレアチニンの増加及びグレード1の高カリウム血症が発現したが，全事象は治験薬とは関連なしと判断された．29日目以降（20[redacted]年3月25日）の臨床検査値は入手不能であった．被験者は，赤血球濃厚液の投与を受けた．同日（36日目），高カリウム血症は回復した．37日目（20[redacted]年3月5日），ヘモグロビン減少及びクレアチニン増加は回復した．43日目（20[redacted]年3月11日），被験者は退院し，酸素補給によるホスピスケアを受けた．48日目（20[redacted]年3月16日），被験者は疾患進行のため死亡した．剖検の実施の有無は不明である．死亡時，事象である疲労，発熱，胸痛，悪心及び嘔吐は未回復であった．治験薬の最終投与日は29日目（20[redacted]年2月25日）であった．
治験薬との関連性	関連あり

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	59		59		59		59		59		59	
全体	58	(98.3)	25	(42.4)	6	(10.2)	45	(76.3)	4	(6.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(59.3)	4	(6.8)	2	(3.4)	19	(32.2)				
疲労	24	(40.7)	4	(6.8)			14	(23.7)				
末梢性浮腫	13	(22.0)					4	(6.8)				
発熱	6	(10.2)					2	(3.4)				
悪寒	4	(6.8)					2	(3.4)				
疼痛	5	(8.5)	3	(5.1)			1	(1.7)				
無力症	1	(1.7)										
浮腫	2	(3.4)										
胸痛	1	(1.7)										
インフルエンザ様疾患												
粘膜の炎症	2	(3.4)					1	(1.7)				
胸部不快感	1	(1.7)					1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 1）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
歩行障害												
倦怠感	1	(1.7)										
顔面浮腫												
全身性浮腫												
限局性浮腫												
末梢腫脹												
有害事象												
腋窩痛												
医療機器不具合												
疾患進行	1	(1.7)			1	(1.7)						
全身健康状態低下	1	(1.7)			1	(1.7)						
埋込み部位疼痛												
医療機器による疼痛												
多臓器不全												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 2）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
非心臓性胸痛												
腫脹												
温度変化不耐症												
口渇												
胃腸障害	34	(57.6)	3	(5.1)			16	(27.1)	1	(1.7)		
悪心	16	(27.1)	2	(3.4)			6	(10.2)	1	(1.7)		
便秘	13	(22.0)	1	(1.7)			3	(5.1)				
下痢	8	(13.6)					3	(5.1)				
嘔吐	11	(18.6)					1	(1.7)				
腹痛	5	(8.5)										
口内乾燥	3	(5.1)					2	(3.4)				
上腹部痛	1	(1.7)										
消化不良	2	(3.4)										
口内炎	3	(5.1)					2	(3.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 3）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腹部膨満	3	(5.1)					2	(3.4)				
歯痛	2	(3.4)										
嚥下障害												
放屁	1	(1.7)										
下腹部痛												
胃食道逆流性疾患												
血便排泄	2	(3.4)										
口唇浮腫	1	(1.7)										
腹部不快感												
肛門直腸不快感	1	(1.7)										
大腸炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
大腸ポリープ												
膵炎												
直腸炎	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 4）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
小腸閉塞												
腹部症状												
腹部圧痛												
裂肛	1	(1.7)										
肛門そう痒症												
肛門直腸障害	1	(1.7)										
腹水												
口唇炎	1	(1.7)										
齲歯												
憩室												
腸炎												
心窩部不快感												
便失禁												
変色便	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 5）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
胃出血												
胃炎												
胃腸障害	1	(1.7)										
消化器痛												
歯肉の炎症												
歯肉痛	1	(1.7)										
痔出血												
痔核	1	(1.7)										
口の感覚鈍麻												
口唇乾燥												
口唇潰瘍												
口腔嚢胞												
口腔内潰瘍形成												
嚥下痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 6）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
食道刺激症状												
口腔内不快感												
口腔知覚不全												
口腔内痛												
歯周病												
肛門周囲痛	1	(1.7)										
直腸出血	1	(1.7)										
小腸潰瘍												
上部消化管出血												
口蓋垂炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
筋骨格系および結合組織障害	31	(52.5)	5	(8.5)			10	(16.9)	1	(1.7)		
背部痛	10	(16.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
関節痛	8	(13.6)					1	(1.7)				
四肢痛	5	(8.5)					1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 7）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋肉痛	8	(13.6)					4	(6.8)				
筋力低下	3	(5.1)	2	(3.4)			1	(1.7)				
筋骨格痛	4	(6.8)					1	(1.7)				
筋痙縮	5	(8.5)										
筋骨格系胸痛	2	(3.4)										
側腹部痛	2	(3.4)										
関節腫脹	1	(1.7)										
頚部痛	1	(1.7)										
骨痛	2	(3.4)	1	(1.7)			1	(1.7)				
鼡径部痛	2	(3.4)										
関節硬直	1	(1.7)					1	(1.7)				
顎痛	1	(1.7)					1	(1.7)				
関節炎	2	(3.4)	1	(1.7)			1	(1.7)	1	(1.7)		
四肢不快感	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 8）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋骨格不快感												
筋骨格硬直												
胸壁腫瘤	1	(1.7)										
関節可動域低下												
単関節炎	1	(1.7)										
頚部腫瘤	1	(1.7)										
病的骨折												
脊椎痛	1	(1.7)										
滑液嚢腫												
腱痛												
腱炎	1	(1.7)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	(55.9)	8	(13.6)			11	(18.6)				
咳嗽	19	(32.2)	1	(1.7)			4	(6.8)				
呼吸困難	16	(27.1)	5	(8.5)			3	(5.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 9）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
鼻閉	4	(6.8)										
喀血	5	(8.5)					1	(1.7)				
胸水	4	(6.8)	1	(1.7)								
肺臓炎	3	(5.1)					3	(5.1)				
口腔咽頭痛	1	(1.7)										
上気道咳症候群	2	(3.4)										
喘鳴	5	(8.5)	1	(1.7)								
発声障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
肺塞栓症	3	(5.1)	2	(3.4)								
鼻漏	2	(3.4)					1	(1.7)				
鼻出血	1	(1.7)										
副鼻腔うっ血	2	(3.4)										
労作性呼吸困難	2	(3.4)					2	(3.4)				
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 10）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
くしゃみ												
低酸素症												
湿性咳嗽												
アレルギー性鼻炎												
気管支痙攣												
間質性肺疾患												
副鼻腔分泌過多	1	(1.7)										
誤嚥性肺炎												
肺出血	1	(1.7)										
気道うっ血												
副鼻腔障害												
誤嚥												
慢性閉塞性肺疾患												
減呼吸												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 11）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
喉頭痛	1	(1.7)										
器質化肺炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
起坐呼吸												
胸膜炎												
胸膜痛												
気胸	1	(1.7)										
肺うっ血												
肺梗塞	1	(1.7)										
気道出血	1	(1.7)										
咽喉刺激感												
咽喉絞扼感												
上気道うっ血												
皮膚および皮下組織障害	27	(45.8)					18	(30.5)				
発疹	8	(13.6)					6	(10.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 12）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
そう痒症	8	(13.6)					6	(10.2)				
皮膚乾燥	3	(5.1)					2	(3.4)				
斑状丘疹状皮疹	3	(5.1)					1	(1.7)				
寝汗	4	(6.8)					1	(1.7)				
多汗症												
脱毛症	1	(1.7)					1	(1.7)				
蕁麻疹												
紅斑												
日光角化症	1	(1.7)										
斑状皮疹	1	(1.7)					1	(1.7)				
皮膚変色	1	(1.7)										
皮膚炎												
湿疹												
爪破損	1	(1.7)					1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 13）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群												
丘疹												
全身性そう痒症	1	(1.7)										
そう痒性皮疹	2	(3.4)					2	(3.4)				
皮膚病変	1	(1.7)					1	(1.7)				
皮膚潰瘍	2	(3.4)					1	(1.7)				
顔面腫脹	1	(1.7)										
ざ瘡												
頭部粃糠疹												
皮膚嚢腫	1	(1.7)										
ざ瘡様皮膚炎												
剥脱性皮膚炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
斑状出血	1	(1.7)										
毛髪変色												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 14）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
多毛症												
内方発育毛	1	(1.7)										
爪の障害												
点状出血	1	(1.7)										
乾癬												
丘疹性皮疹												
皮膚障害												
皮膚剥脱												
皮膚色素過剰	1	(1.7)					1	(1.7)				
皮膚硬結	1	(1.7)					1	(1.7)				
皮膚刺激												
皮膚腫瘤	1	(1.7)										
神経系障害	23	(39.0)	7	(11.9)			7	(11.9)				
頭痛	6	(10.2)	1	(1.7)			1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 15）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
浮動性めまい	7	(11.9)	1	(1.7)			2	(3.4)				
味覚異常	2	(3.4)										
錯感覚	2	(3.4)										
末梢性ニューロパチー	3	(5.1)					1	(1.7)				
末梢性感覚ニューロパチー	1	(1.7)										
感覚鈍麻	1	(1.7)					1	(1.7)				
脊髄圧迫	2	(3.4)	2	(3.4)								
構語障害												
平衡障害												
痙攣	2	(3.4)	1	(1.7)								
失神												
振戦												
失行症	1	(1.7)										
頭蓋内出血	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 16）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
記憶障害	1	(1.7)										
失神寸前の状態	1	(1.7)					1	(1.7)				
運動失調												
脳浮腫												
灼熱感												
手根管症候群	1	(1.7)										
中枢神経系病変	1	(1.7)	1	(1.7)								
脳血管発作	1	(1.7)										
意識レベルの低下												
脳症												
錐体外路障害												
顔面不全麻痺												
同名性半盲												
髄膜症	1	(1.7)	1	(1.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 17）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
片頭痛												
パーキンソン病												
部分発作												
末梢性運動ニューロパチー												
下肢静止不能症候群	1	(1.7)					1	(1.7)				
感覚運動障害	1	(1.7)										
副鼻腔炎に伴う頭痛												
言語緩慢												
傾眠	1	(1.7)					1	(1.7)				
椎骨動脈血栓症												
声帯麻痺	1	(1.7)	1	(1.7)								
代謝および栄養障害	18	(30.5)	6	(10.2)			4	(6.8)				
食欲減退	6	(10.2)					2	(3.4)				
脱水	3	(5.1)	2	(3.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 18）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
高血糖	3	(5.1)										
高カリウム血症	3	(5.1)	1	(1.7)								
高カルシウム血症	5	(8.5)	3	(5.1)								
低ナトリウム血症	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)				
低アルブミン血症	2	(3.4)					2	(3.4)				
低血糖症	2	(3.4)					1	(1.7)				
低カリウム血症	1	(1.7)										
糖尿病	1	(1.7)										
成長障害												
痛風												
高リン酸塩血症												
高トリグリセリド血症												
高尿酸血症												
低マグネシウム血症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 19）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過小食												
鉄欠乏												
１型糖尿病												
感染症および寄生虫症	21	(35.6)	4	(6.8)			4	(6.8)				
上気道感染	7	(11.9)					1	(1.7)				
副鼻腔炎	7	(11.9)										
尿路感染	2	(3.4)										
肺炎	2	(3.4)	1	(1.7)								
気管支炎	3	(5.1)					1	(1.7)				
鼻咽頭炎	1	(1.7)										
鼻炎	3	(5.1)					1	(1.7)				
カンジダ感染	1	(1.7)										
結膜炎	1	(1.7)										
皮膚真菌感染	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 20）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
帯状疱疹												
口腔カンジダ症	1	(1.7)					1	(1.7)				
敗血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
皮膚感染	2	(3.4)										
腹部感染												
四肢膿瘍												
口腔膿瘍												
虫垂炎	1	(1.7)	1	(1.7)								
感染性関節炎	1	(1.7)										
胆道性敗血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
胆道感染												
蜂巣炎												
感染性胆嚢炎												
クロストリジウム・ディフィシレ感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 21）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
憩室炎												
せつ												
消化管感染												
歯肉炎	1	(1.7)										
麦粒腫												
感染	1	(1.7)										
インフルエンザ	1	(1.7)										
クレブシエラ性菌血症	1	(1.7)	1	(1.7)								
下気道感染												
肺感染												
粘膜感染												
食道カンジダ症												
外耳炎												
中耳炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 22）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腎盂腎炎												
ウイルス性気道感染												
歯膿瘍												
歯感染	1	(1.7)										
ウイルス感染												
外陰腟真菌感染	1	(1.7)										
臨床検査	20	(33.9)	3	(5.1)			5	(8.5)	1	(1.7)		
体重減少	7	(11.9)										
体重増加	6	(10.2)					1	(1.7)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.8)	1	(1.7)			2	(3.4)	1	(1.7)		
血中クレアチニン増加	7	(11.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(6.8)	1	(1.7)			2	(3.4)	1	(1.7)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.7)										
リンパ球数減少	1	(1.7)					1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 23）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
血中カリウム増加	1	(1.7)	1	(1.7)								
血中尿素増加												
ヘモグロビン減少	1	(1.7)										
血小板数減少	1	(1.7)					1	(1.7)				
トランスアミナーゼ上昇												
血中ビリルビン増加	1	(1.7)					1	(1.7)				
血中カルシウム減少												
血中カルシウム増加												
血中クレアチン増加												
血中ブドウ糖減少												
血中ブドウ糖増加												
尿中血陽性												
呼吸音異常												
心雑音												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 24）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心電図ＱＴ延長	1	(1.7)					1	(1.7)				
国際標準比増加												
眼圧上昇												
肝機能検査異常												
リンパ球数増加	1	(1.7)										
好中球数増加	1	(1.7)					1	(1.7)				
白血球数増加	1	(1.7)					1	(1.7)				
血液およびリンパ系障害	13	(22.0)	7	(11.9)			7	(11.9)	1	(1.7)		
貧血	11	(18.6)	5	(8.5)			4	(6.8)				
血小板減少症	1	(1.7)					1	(1.7)				
リンパ球減少症	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)				
好中球減少症	1	(1.7)	1	(1.7)								
好酸球増加症												
出血性貧血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 25）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
白血球増加症												
白血球減少症												
リンパ節症												
小球性貧血	1	(1.7)	1	(1.7)			1	(1.7)	1	(1.7)		
血管障害	6	(10.2)	1	(1.7)			2	(3.4)				
低血圧	1	(1.7)					1	(1.7)				
高血圧	2	(3.4)	1	(1.7)								
潮紅												
ほてり												
深部静脈血栓症	3	(5.1)					1	(1.7)				
塞栓症												
血腫												
末梢冷感												
頚静脈血栓症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 26）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
静脈炎												
精神障害	10	(16.9)	1	(1.7)			1	(1.7)				
不眠症	5	(8.5)										
不安	3	(5.1)	1	(1.7)								
うつ病	2	(3.4)										
錯乱状態	1	(1.7)										
抑うつ気分	1	(1.7)										
激越												
易刺激性												
精神状態変化												
パニック発作												
落ち着きのなさ	1	(1.7)					1	(1.7)				
傷害、中毒および処置合併症	11	(18.6)	4	(6.8)								
転倒	3	(5.1)	1	(1.7)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 27）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
挫傷	3	(5.1)										
注入に伴う反応												
関節損傷	1	(1.7)										
歯牙破折	1	(1.7)										
節足動物咬傷												
鎖骨骨折												
造影剤反応												
眼瞼挫傷												
顔面骨骨折	1	(1.7)										
骨折												
上腕骨骨折												
靭帯損傷												
肉離れ												
処置後出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 28）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
処置合併症												
処置による頭痛												
処置による疼痛	1	(1.7)										
放射線性肺臓炎												
肋骨骨折												
皮膚擦過傷												
硬膜下血腫	1	(1.7)	1	(1.7)								
胸椎骨折	1	(1.7)	1	(1.7)								
輸血反応	1	(1.7)										
上肢骨折	1	(1.7)	1	(1.7)								
静脈損傷												
創離開												
腎および尿路障害	11	(18.6)	2	(3.4)								
血尿	2	(3.4)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 29）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
頻尿	3	(5.1)										
急性腎不全	2	(3.4)	1	(1.7)								
腎不全	1	(1.7)	1	(1.7)								
排尿困難	1	(1.7)										
尿路痛	1	(1.7)										
着色尿												
尿意切迫	1	(1.7)										
蛋白尿												
慢性腎不全												
尿閉												
尿流量減少												
尿臭異常	1	(1.7)										
尿生殖器出血	1	(1.7)	1	(1.7)								
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10	(16.9)	3	(5.1)	4	(6.8)						

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 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 30）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
悪性新生物進行	4	(6.8)	1	(1.7)	2	(3.4)						
中枢神経系転移	1	(1.7)	1	(1.7)								
腎細胞癌	2	(3.4)			2	(3.4)						
アクロコルドン	1	(1.7)										
腺癌	1	(1.7)	1	(1.7)								
結腸腺癌	1	(1.7)	1	(1.7)								
基底細胞癌												
脳新生物												
慢性骨髄性白血病												
結腸癌												
悪性新生物												
神経線維腫												
遠隔転移を伴う腎癌												
扁平上皮癌	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 31）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腫瘍疼痛												
内分泌障害	5	(8.5)					4	(6.8)				
甲状腺機能低下症	3	(5.1)					2	(3.4)				
副腎機能不全												
甲状腺機能亢進症	1	(1.7)					1	(1.7)				
副腎抑制												
自己免疫性甲状腺炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
グルココルチコイド欠乏症												
甲状腺腫												
性腺機能低下												
甲状腺炎												
心臓障害	9	(15.3)	1	(1.7)			3	(5.1)				
頻脈	3	(5.1)										
動悸	3	(5.1)					2	(3.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 32）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心嚢液貯留	2	(3.4)	1	(1.7)								
心房細動												
うっ血性心不全	1	(1.7)										
洞性頻脈												
急性心筋梗塞												
冠動脈硬化症												
心房粗動												
徐脈												
心不全												
心筋虚血												
心膜炎	1	(1.7)					1	(1.7)				
洞性徐脈												
上室性頻脈												
免疫系障害	3	(5.1)					1	(1.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 33）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）	発現者数　発現率（%）
過敏症	3　(5.1)			1　(1.7)		
食物アレルギー						
眼障害	2　(3.4)					
眼乾燥						
霧視						
流涙増加						
眼充血						
白内障						
結膜嚢胞						
眼そう痒症						
眼瞼障害						
動揺視						
眼窩周囲浮腫	1　(1.7)					
閃輝暗点						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 34）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
視力低下	1	(1.7)										
硝子体出血												
耳および迷路障害	4	(6.8)										
難聴												
耳痛	1	(1.7)										
耳鳴												
回転性めまい	1	(1.7)										
片耳難聴	1	(1.7)										
耳不快感												
鼓膜穿孔	1	(1.7)										
生殖系および乳房障害	5	(8.5)										
乳頭痛	1	(1.7)										
無月経	1	(1.7)										
子宮頚管ポリープ	1	(1.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 35）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 0.3 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
骨盤痛												
性機能不全												
精巣痛	1	(1.7)										
外陰腟乾燥	1	(1.7)										
肝胆道系障害	1	(1.7)	1	(1.7)								
高ビリルビン血症												
胆管炎	1	(1.7)	1	(1.7)								
胆嚢炎												
胆嚢閉塞												
肝腫大												
外科および内科処置												
腸切除												
膝関節形成												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 36）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	54		54		54		54		54		54	
全体	54	(100.0)	33	(61.1)	5	(9.3)	36	(66.7)	9	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	34	(63.0)	7	(13.0)	1	(1.9)	17	(31.5)	1	(1.9)		
疲労	24	(44.4)	3	(5.6)			13	(24.1)	1	(1.9)		
末梢性浮腫	12	(22.2)	2	(3.7)			2	(3.7)				
発熱	10	(18.5)					2	(3.7)				
悪寒	5	(9.3)					3	(5.6)				
疼痛	4	(7.4)					1	(1.9)				
無力症	3	(5.6)	1	(1.9)								
浮腫	3	(5.6)										
胸痛	3	(5.6)	1	(1.9)								
インフルエンザ様疾患	2	(3.7)					1	(1.9)				
粘膜の炎症												
胸部不快感												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 37）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
歩行障害	2	(3.7)										
倦怠感	1	(1.9)										
顔面浮腫												
全身性浮腫	1	(1.9)	1	(1.9)								
限局性浮腫	2	(3.7)	1	(1.9)			1	(1.9)				
末梢腫脹												
有害事象	1	(1.9)			1	(1.9)						
腋窩痛												
医療機器不具合	1	(1.9)										
疾患進行												
全身健康状態低下												
埋込み部位疼痛	1	(1.9)										
医療機器による疼痛												
多臓器不全												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 38）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
非心臓性胸痛	1	(1.9)										
腫脹	1	(1.9)										
温度変化不耐症												
口渇												
胃腸障害	38	(70.4)	9	(16.7)			17	(31.5)	2	(3.7)		
悪心	16	(29.6)	2	(3.7)			7	(13.0)	1	(1.9)		
便秘	19	(35.2)					2	(3.7)				
下痢	10	(18.5)					7	(13.0)				
嘔吐	8	(14.8)					3	(5.6)				
腹痛	5	(9.3)	2	(3.7)								
口内乾燥	3	(5.6)					3	(5.6)				
上腹部痛	4	(7.4)	1	(1.9)								
消化不良	3	(5.6)					1	(1.9)				
口内炎	4	(7.4)					3	(5.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 39）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腹部膨満	2	(3.7)					1	(1.9)				
歯痛	1	(1.9)										
嚥下障害	3	(5.6)										
放屁												
下腹部痛	2	(3.7)										
胃食道逆流性疾患												
血便排泄	1	(1.9)										
口唇浮腫	1	(1.9)					1	(1.9)				
腹部不快感	1	(1.9)										
肛門直腸不快感												
大腸炎												
大腸ポリープ	1	(1.9)										
膵炎	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
直腸炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 40）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
小腸閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
腹部症状												
腹部圧痛	1	(1.9)										
裂肛												
肛門そう痒症												
肛門直腸障害												
腹水	1	(1.9)										
口唇炎												
齲歯	1	(1.9)										
憩室												
腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
心窩部不快感												
便失禁	1	(1.9)										
変色便												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 41）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
胃出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
胃炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
胃腸障害												
消化器痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
歯肉の炎症												
歯肉痛												
痔出血												
痔核												
口の感覚鈍麻												
口唇乾燥	1	(1.9)					1	(1.9)				
口唇潰瘍	1	(1.9)										
口腔嚢胞												
口腔内潰瘍形成												
嚥下痛	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 42）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
食道刺激症状												
口腔内不快感	1	(1.9)										
口腔知覚不全	1	(1.9)					1	(1.9)				
口腔内痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
歯周病												
肛門周囲痛												
直腸出血												
小腸潰瘍	1	(1.9)										
上部消化管出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
口蓋垂炎												
筋骨格系および結合組織障害	37	(68.5)	4	(7.4)			10	(18.5)				
背部痛	16	(29.6)	2	(3.7)			1	(1.9)				
関節痛	16	(29.6)	1	(1.9)			4	(7.4)				
四肢痛	15	(27.8)	1	(1.9)			2	(3.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 43）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋肉痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
筋力低下	8	(14.8)	1	(1.9)								
筋骨格痛	5	(9.3)					2	(3.7)				
筋痙縮	2	(3.7)					1	(1.9)				
筋骨格系胸痛	4	(7.4)										
側腹部痛	3	(5.6)	1	(1.9)			1	(1.9)				
関節腫脹	2	(3.7)										
頚部痛												
骨痛	1	(1.9)										
末梢部痛												
関節硬直	1	(1.9)					1	(1.9)				
顎痛	1	(1.9)										
関節炎												
四肢不快感												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 44）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋骨格不快感	1	(1.9)										
筋骨格硬直	1	(1.9)										
胸壁腫瘤												
関節可動域低下												
単関節炎												
頚部腫瘤												
病的骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
脊椎痛												
滑液嚢腫												
腱痛	1	(1.9)										
腱炎												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(64.8)	10	(18.5)			9	(16.7)				
咳嗽	20	(37.0)					4	(7.4)				
呼吸困難	11	(20.4)	3	(5.6)			1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 45）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
鼻閉	5	(9.3)					3	(5.6)				
喀血	3	(5.6)	2	(3.7)								
胸水	4	(7.4)	2	(3.7)								
肺臓炎	3	(5.6)					3	(5.6)				
口腔咽頭痛	4	(7.4)										
上気道咳症候群	2	(3.7)										
喘鳴	3	(5.6)					1	(1.9)				
発声障害	2	(3.7)										
肺塞栓症	1	(1.9)	1	(1.9)								
鼻漏	2	(3.7)										
鼻出血	2	(3.7)					1	(1.9)				
副鼻腔うっ血	2	(3.7)										
労作性呼吸困難	1	(1.9)										
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 46）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
くしゃみ	1	(1.9)										
低酸素症	2	(3.7)	1	(1.9)								
湿性咳嗽	2	(3.7)										
アレルギー性鼻炎	3	(5.6)										
気管支痙攣												
間質性肺疾患												
副鼻腔分泌過多												
誤嚥性肺炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
肺出血	1	(1.9)	1	(1.9)								
気道うっ血	2	(3.7)										
副鼻腔障害	2	(3.7)										
誤嚥	1	(1.9)	1	(1.9)								
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.9)										
減呼吸												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 47）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
喉頭痛												
器質化肺炎												
起坐呼吸	1	(1.9)										
胸膜炎												
胸膜痛												
気胸												
肺うっ血	1	(1.9)										
肺梗塞												
気道出血												
咽喉刺激感	1	(1.9)										
咽喉絞扼感												
上気道うっ血												
皮膚および皮下組織障害	28	(51.9)	2	(3.7)			15	(27.8)	2	(3.7)		
発疹	6	(11.1)					5	(9.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 48）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
そう痒症	6	(11.1)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
皮膚乾燥	6	(11.1)					3	(5.6)				
斑状丘疹状皮疹	4	(7.4)					3	(5.6)				
寝汗	1	(1.9)										
多汗症	4	(7.4)					1	(1.9)				
脱毛症	2	(3.7)										
蕁麻疹	2	(3.7)										
紅斑												
日光角化症	1	(1.9)										
斑状皮疹	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
皮膚変色												
皮膚炎	2	(3.7)					1	(1.9)				
湿疹	1	(1.9)										
爪破損												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 49）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群												
丘疹	1	(1.9)										
全身性そう痒症	1	(1.9)					1	(1.9)				
そう痒性皮疹												
皮膚病変												
皮膚潰瘍												
顔面腫脹												
ざ瘡	1	(1.9)					1	(1.9)				
頭部粃糠疹												
皮膚嚢腫												
ざ瘡様皮膚炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
剥脱性皮膚炎												
斑状出血												
毛髪変色												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 50）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
多毛症	1	(1.9)					1	(1.9)				
内方発育毛												
爪の障害	1	(1.9)										
点状出血												
乾癬												
丘疹性皮疹												
皮膚障害												
皮膚剥脱												
皮膚色素過剰												
皮膚硬結												
皮膚刺激												
皮膚腫瘤												
神経系障害	27	(50.0)	8	(14.8)			6	(11.1)	1	(1.9)		
頭痛	5	(9.3)					2	(3.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 51）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
浮動性めまい	5	(9.3)					2	(3.7)				
味覚異常	2	(3.7)										
錯感覚	4	(7.4)	1	(1.9)								
末梢性ニューロパチー	2	(3.7)					1	(1.9)				
末梢性感覚ニューロパチー	2	(3.7)										
感覚鈍麻	4	(7.4)					1	(1.9)				
脊髄圧迫	4	(7.4)	4	(7.4)								
構語障害	1	(1.9)										
平衡障害	1	(1.9)										
痙攣	1	(1.9)										
失神	1	(1.9)										
振戦	1	(1.9)										
失行症	1	(1.9)										
頭蓋内出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 52）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
記憶障害	1	(1.9)										
失神寸前の状態												
運動失調												
脳浮腫	1	(1.9)										
灼熱感												
手根管症候群												
中枢神経系病変												
脳血管発作												
意識レベルの低下												
脳症	1	(1.9)	1	(1.9)								
錐体外路障害	1	(1.9)										
顔面不全麻痺												
同名性半盲												
髄膜症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 53）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
片頭痛	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
パーキンソン病	1	(1.9)	1	(1.9)								
部分発作	1	(1.9)	1	(1.9)								
末梢性運動ニューロパチー												
下肢静止不能症候群												
感覚運動障害												
副鼻腔炎に伴う頭痛												
言語緩慢	1	(1.9)										
傾眠												
椎骨動脈血栓症	1	(1.9)										
声帯麻痺												
代謝および栄養障害	27	(50.0)	10	(18.5)			14	(25.9)	2	(3.7)		
食欲減退	15	(27.8)					9	(16.7)				
脱水	8	(14.8)	3	(5.6)			2	(3.7)	1	(1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 54）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
高血糖	8	(14.8)	3	(5.6)			3	(5.6)	1	(1.9)		
高カリウム血症	5	(9.3)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
高カルシウム血症	3	(5.6)	1	(1.9)								
低ナトリウム血症	5	(9.3)	3	(5.6)			2	(3.7)				
低アルブミン血症												
低血糖症	1	(1.9)										
低カリウム血症	2	(3.7)					1	(1.9)				
糖尿病	1	(1.9)										
成長障害	1	(1.9)	1	(1.9)								
痛風												
高リン酸塩血症	1	(1.9)										
高トリグリセリド血症	1	(1.9)										
高尿酸血症												
低マグネシウム血症	1	(1.9)					1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 55）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過小食	1	(1.9)	1	(1.9)								
鉄欠乏												
１型糖尿病	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
感染症および寄生虫症	25	(46.3)	5	(9.3)			2	(3.7)				
上気道感染	11	(20.4)										
副鼻腔炎	1	(1.9)										
尿路感染	4	(7.4)	1	(1.9)								
肺炎	3	(5.6)	2	(3.7)			1	(1.9)				
気管支炎	1	(1.9)										
鼻咽頭炎	1	(1.9)										
鼻炎	1	(1.9)										
カンジダ感染	2	(3.7)										
結膜炎	1	(1.9)										
皮膚真菌感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 56）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
帯状疱疹	2	(3.7)					1	(1.9)				
口腔カンジダ症	1	(1.9)										
敗血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
皮膚感染												
腹部感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
四肢膿瘍	1	(1.9)										
口腔膿瘍	1	(1.9)										
虫垂炎												
感染性関節炎												
胆道性敗血症												
胆道感染	1	(1.9)	1	(1.9)								
蜂巣炎												
感染性胆嚢炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 57）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
憩室炎	1	(1.9)										
せつ	1	(1.9)										
消化管感染												
歯肉炎												
麦粒腫	1	(1.9)										
感染												
インフルエンザ												
クレブシエラ性菌血症												
下気道感染	1	(1.9)										
肺感染	1	(1.9)										
粘膜感染												
食道カンジダ症	1	(1.9)										
外耳炎												
中耳炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 58）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腎盂腎炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
ウイルス性気道感染	1	(1.9)										
歯膿瘍												
歯感染												
ウイルス感染												
外陰膣真菌感染												
臨床検査	15	(27.8)	5	(9.3)			7	(13.0)	2	(3.7)		
体重減少	7	(13.0)	1	(1.9)								
体重増加	3	(5.6)	1	(1.9)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(9.3)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
血中クレアチニン増加	3	(5.6)										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(7.4)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.9)										
リンパ球数減少	2	(3.7)					2	(3.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 59）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
血中カリウム増加	1	(1.9)										
血中尿素増加	1	(1.9)										
ヘモグロビン減少	1	(1.9)										
血小板数減少	1	(1.9)					1	(1.9)				
トランスアミナーゼ上昇												
血中ビリルビン増加												
血中カルシウム減少	1	(1.9)										
血中カルシウム増加												
血中クレアチン増加	1	(1.9)										
血中ブドウ糖減少	1	(1.9)										
血中ブドウ糖増加	1	(1.9)										
尿中血陽性	1	(1.9)										
呼吸音異常												
心雑音												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 60）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心電図ＱＴ延長												
国際標準比増加	1	(1.9)										
眼圧上昇												
肝機能検査異常	1	(1.9)	1	(1.9)								
リンパ球数増加												
好中球数増加												
白血球数増加												
血液およびリンパ系障害	13	(24.1)	4	(7.4)			6	(11.1)	2	(3.7)		
貧血	9	(16.7)	3	(5.6)			5	(9.3)	1	(1.9)		
血小板減少症	3	(5.6)					2	(3.7)				
リンパ球減少症	1	(1.9)					1	(1.9)				
好中球減少症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
好酸球増加症	1	(1.9)					1	(1.9)				
出血性貧血	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 61）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
白血球増加症	1	(1.9)										
白血球減少症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
リンパ節症												
小球性貧血												
血管障害	14	(25.9)	2	(3.7)			6	(11.1)	1	(1.9)		
低血圧	7	(13.0)	2	(3.7)			2	(3.7)	1	(1.9)		
高血圧	3	(5.6)					1	(1.9)				
潮紅	3	(5.6)					1	(1.9)				
ほてり	3	(5.6)					2	(3.7)				
深部静脈血栓症												
塞栓症												
血腫												
末梢冷感												
頚静脈血栓症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 62）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
静脈炎												
精神障害	12	(22.2)	1	(1.9)			3	(5.6)				
不眠症	7	(13.0)					1	(1.9)				
不安	4	(7.4)					2	(3.7)				
うつ病	2	(3.7)										
錯乱状態	2	(3.7)	1	(1.9)								
抑うつ気分	1	(1.9)					1	(1.9)				
激越												
易刺激性												
精神状態変化	1	(1.9)	1	(1.9)								
パニック発作												
落ち着きのなさ												
傷害、中毒および処置合併症	9	(16.7)	2	(3.7)			1	(1.9)				
転倒	3	(5.6)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 63）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
挫傷												
注入に伴う反応	1	(1.9)					1	(1.9)				
関節損傷												
歯牙破折												
節足動物咬傷												
鎖骨骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
造影剤反応												
眼瞼挫傷												
顔面骨骨折												
骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
上腕骨骨折												
靭帯損傷												
肉離れ												
処置後出血	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 64）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
処置合併症												
処置による頭痛												
処置による疼痛												
放射線性肺臓炎	1	(1.9)										
肋骨骨折	1	(1.9)	1	(1.9)								
皮膚擦過傷	1	(1.9)										
硬膜下血腫												
胸椎骨折												
輸血反応												
上肢骨折												
静脈損傷												
創離開	1	(1.9)										
腎および尿路障害	9	(16.7)	3	(5.6)								
血尿	2	(3.7)	1	(1.9)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 65）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
頻尿	2	(3.7)										
急性腎不全	2	(3.7)	2	(3.7)								
腎不全	2	(3.7)										
排尿困難												
尿路痛												
着色尿												
尿意切迫												
蛋白尿												
慢性腎不全	1	(1.9)										
尿閉	1	(1.9)										
尿流量減少	1	(1.9)										
尿臭異常												
尿生殖器出血												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	(13.0)	3	(5.6)	4	(7.4)						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 66）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
悪性新生物進行	3	(5.6)	1	(1.9)	2	(3.7)						
中枢神経系転移												
腎細胞癌	1	(1.9)			1	(1.9)						
アクロコルドン												
腺癌												
結腸腺癌												
基底細胞癌												
脳新生物												
慢性骨髄性白血病												
結腸癌												
悪性新生物	1	(1.9)			1	(1.9)						
神経線維腫												
遠隔転移を伴う腎癌	1	(1.9)	1	(1.9)								
扁平上皮癌												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 67）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腫瘍疼痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
内分泌障害	9	(16.7)	3	(5.6)			8	(14.8)	2	(3.7)		
甲状腺機能低下症	4	(7.4)	1	(1.9)			4	(7.4)	1	(1.9)		
副腎機能不全	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
甲状腺機能亢進症	1	(1.9)					1	(1.9)				
副腎抑制												
自己免疫性甲状腺炎												
グルココルチコイド欠乏症	1	(1.9)					1	(1.9)				
甲状腺腫	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)				
性腺機能低下	1	(1.9)										
甲状腺炎												
心臓障害	7	(13.0)	3	(5.6)								
頻脈	1	(1.9)										
動悸												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 68）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心嚢液貯留	1	(1.9)										
心房細動	1	(1.9)										
うっ血性心不全	1	(1.9)										
洞性頻脈	1	(1.9)										
急性心筋梗塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
冠動脈硬化症	1	(1.9)										
心房粗動	1	(1.9)										
徐脈	1	(1.9)	1	(1.9)								
心不全	1	(1.9)	1	(1.9)								
心筋虚血	1	(1.9)	1	(1.9)								
心膜炎												
洞性徐脈												
上室性頻脈	1	(1.9)	1	(1.9)								
免疫系障害	1	(1.9)					1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 69）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過敏症	1	(1.9)					1	(1.9)				
食物アレルギー												
眼障害	4	(7.4)					1	(1.9)				
眼乾燥	2	(3.7)										
霧視												
流涙増加	1	(1.9)										
眼充血												
白内障												
結膜嚢胞												
眼そう痒症	1	(1.9)					1	(1.9)				
眼瞼障害	1	(1.9)										
動揺視	1	(1.9)										
眼窩周囲浮腫												
閃輝暗点												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 70）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
視力低下												
硝子体出血	1	(1.9)										
耳および迷路障害	3	(5.6)					1	(1.9)				
難聴	1	(1.9)										
耳痛	1	(1.9)										
耳鳴	1	(1.9)					1	(1.9)				
回転性めまい												
片耳難聴												
耳不快感	1	(1.9)										
鼓膜穿孔												
生殖系および乳房障害	1	(1.9)										
乳頭痛												
無月経												
子宮頸管ポリープ												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 71）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 2 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
骨盤痛												
性機能不全	1	(1.9)										
精巣痛												
外陰腟乾燥												
肝胆道系障害	3	(5.6)	1	(1.9)								
高ビリルビン血症	1	(1.9)										
胆管炎												
胆嚢炎												
胆嚢閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
肝腫大	1	(1.9)										
外科および内科処置												
腸切除												
膝関節形成												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 72）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
対象者数	54		54		54		54		54		54	
全体	53	(98.1)	26	(48.1)	3	(5.6)	41	(75.9)	9	(16.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	36	(66.7)	4	(7.4)	1	(1.9)	28	(51.9)	3	(5.6)		
疲労	28	(51.9)	2	(3.7)			20	(37.0)	1	(1.9)		
末梢性浮腫	10	(18.5)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
発熱	6	(11.1)					2	(3.7)				
悪寒	7	(13.0)					5	(9.3)				
疼痛	3	(5.6)					1	(1.9)				
無力症	3	(5.6)					2	(3.7)				
浮腫	2	(3.7)										
胸痛	2	(3.7)					2	(3.7)				
インフルエンザ様疾患	4	(7.4)					1	(1.9)				
粘膜の炎症	3	(5.6)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		
胸部不快感	3	(5.6)					3	(5.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 73）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
歩行障害	1	(1.9)					1	(1.9)				
倦怠感	1	(1.9)					1	(1.9)				
顔面浮腫	2	(3.7)					2	(3.7)				
全身性浮腫	1	(1.9)					1	(1.9)				
限局性浮腫												
末梢腫脹	2	(3.7)										
有害事象												
腋窩痛	1	(1.9)										
医療機器不具合												
疾患進行												
全身健康状態低下												
埋込み部位疼痛												
医療機器による疼痛	1	(1.9)										
多臓器不全	1	(1.9)			1	(1.9)						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 74）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
非心臓性胸痛												
腫脹												
温度変化不耐症	1	(1.9)					1	(1.9)				
口渇	1	(1.9)					1	(1.9)				
胃腸障害	32	(59.3)	5	(9.3)			18	(33.3)	1	(1.9)		
悪心	13	(24.1)					7	(13.0)				
便秘	10	(18.5)					3	(5.6)				
下痢	16	(29.6)	1	(1.9)			9	(16.7)	1	(1.9)		
嘔吐	11	(20.4)					4	(7.4)				
腹痛	6	(11.1)	3	(5.6)			2	(3.7)				
口内乾燥	7	(13.0)					6	(11.1)				
上腹部痛	5	(9.3)	2	(3.7)			3	(5.6)				
消化不良	2	(3.7)					2	(3.7)				
口内炎												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 75）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腹部膨満	1	(1.9)										
歯痛	3	(5.6)										
嚥下障害	2	(3.7)					1	(1.9)				
放屁	3	(5.6)					1	(1.9)				
下腹部痛	1	(1.9)	1	(1.9)								
胃食道逆流性疾患	3	(5.6)					2	(3.7)				
血便排泄												
口唇浮腫	1	(1.9)					1	(1.9)				
腹部不快感	1	(1.9)										
肛門直腸不快感	1	(1.9)										
大腸炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
大腸ポリープ	1	(1.9)										
膵炎												
直腸炎	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 76）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
小腸閉塞	1	(1.9)	1	(1.9)								
腹部症状	1	(1.9)										
腹部圧痛												
裂肛												
肛門そう痒症	1	(1.9)					1	(1.9)				
肛門直腸障害												
腹水												
口唇炎												
齲歯												
憩室	1	(1.9)					1	(1.9)				
腸炎												
心窩部不快感	1	(1.9)										
便失禁												
変色便												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 77）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
胃出血												
胃炎												
胃腸障害												
消化器痛												
歯肉の炎症	1	(1.9)					1	(1.9)				
歯肉痛												
痔出血	1	(1.9)										
痔核												
口の感覚鈍麻	1	(1.9)										
口唇乾燥												
口唇潰瘍												
口腔嚢胞	1	(1.9)										
口腔内潰瘍形成	1	(1.9)										
嚥下痛												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 78）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg					
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
食道刺激症状	1 (1.9)					
口腔内不快感						
口腔知覚不全						
口腔内痛						
歯周病	1 (1.9)					
肛門周囲痛						
直腸出血						
小腸潰瘍						
上部消化管出血						
口蓋垂炎						
筋骨格系および結合組織障害	32 (59.3)	2 (3.7)		14 (25.9)	1 (1.9)	
背部痛	17 (31.5)			3 (5.6)		
関節痛	15 (27.8)	1 (1.9)		8 (14.8)	1 (1.9)	
四肢痛	5 (9.3)			2 (3.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 79）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋肉痛	10	(18.5)	1	(1.9)			5	(9.3)	1	(1.9)		
筋力低下	6	(11.1)	1	(1.9)			2	(3.7)				
筋骨格痛	4	(7.4)					1	(1.9)				
筋痙縮	4	(7.4)					3	(5.6)				
筋骨格系胸痛	2	(3.7)					2	(3.7)				
側腹部痛	2	(3.7)					1	(1.9)				
関節腫脹	3	(5.6)					2	(3.7)				
頚部痛	5	(9.3)										
骨痛	2	(3.7)					2	(3.7)				
単径部痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
関節硬直	1	(1.9)					1	(1.9)				
顎痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
関節炎												
四肢不快感	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 80）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
筋骨格不快感	1	(1.9)										
筋骨格硬直	1	(1.9)					1	(1.9)				
胸壁腫瘤												
関節可動域低下	1	(1.9)					1	(1.9)				
単関節炎												
頚部腫瘤												
病的骨折												
脊椎痛												
滑液嚢腫	1	(1.9)										
腱痛												
腱炎												
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	(59.3)	8	(14.8)			16	(29.6)	1	(1.9)		
咳嗽	11	(20.4)					4	(7.4)				
呼吸困難	13	(24.1)	3	(5.6)			5	(9.3)	1	(1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 81）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
鼻閉	4	(7.4)					1	(1.9)				
喀血	3	(5.6)	1	(1.9)			1	(1.9)				
胸水	2	(3.7)					1	(1.9)				
肺臓炎	4	(7.4)					4	(7.4)				
口腔咽頭痛	4	(7.4)					2	(3.7)				
上気道咳症候群	5	(9.3)					3	(5.6)				
喘鳴												
発声障害	4	(7.4)					1	(1.9)				
肺塞栓症	3	(5.6)	3	(5.6)								
鼻漏	3	(5.6)					1	(1.9)				
鼻出血	3	(5.6)					1	(1.9)				
副鼻腔うっ血	2	(3.7)					1	(1.9)				
労作性呼吸困難	2	(3.7)					1	(1.9)				
睡眠時無呼吸症候群	2	(3.7)	1	(1.9)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 82）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
くしゃみ	3	(5.6)					1	(1.9)				
低酸素症	1	(1.9)										
湿性咳嗽	1	(1.9)										
アレルギー性鼻炎												
気管支痙攣	2	(3.7)					2	(3.7)				
間質性肺疾患	2	(3.7)					2	(3.7)				
副鼻腔分泌過多	1	(1.9)					1	(1.9)				
誤嚥性肺炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
肺出血												
気道うっ血												
副鼻腔障害												
誤嚥												
慢性閉塞性肺疾患												
減呼吸	1	(1.9)					1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 83）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
喉頭痛												
器質化肺炎												
起坐呼吸												
胸膜炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
胸膜痛	1	(1.9)										
気胸												
肺うっ血												
肺梗塞												
気道出血												
咽喉刺激感												
咽喉絞扼感	1	(1.9)					1	(1.9)				
上気道うっ血	1	(1.9)					1	(1.9)				
皮膚および皮下組織障害	29	(53.7)	1	(1.9)			18	(33.3)				
発疹	12	(22.2)					8	(14.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 84）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
そう痒症	8	(14.8)					7	(13.0)				
皮膚乾燥	10	(18.5)					7	(13.0)				
斑状丘疹状皮疹	3	(5.6)					1	(1.9)				
寝汗	4	(7.4)					2	(3.7)				
多汗症	3	(5.6)					1	(1.9)				
脱毛症	2	(3.7)					1	(1.9)				
蕁麻疹	3	(5.6)					2	(3.7)				
紅斑	4	(7.4)					4	(7.4)				
日光角化症	1	(1.9)										
斑状皮疹												
皮膚変色	2	(3.7)					1	(1.9)				
皮膚炎												
湿疹	1	(1.9)					1	(1.9)				
爪破損	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 85）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	(3.7)					2	(3.7)				
丘疹	1	(1.9)					1	(1.9)				
全身性そう痒症												
そう痒性皮疹												
皮膚病変	1	(1.9)										
皮膚潰瘍												
顔面腫脹	1	(1.9)										
ざ瘡												
頭部粃糠疹	1	(1.9)										
皮膚襞腫												
ざ瘡様皮膚炎												
剥脱性皮膚炎												
斑状出血												
毛髪変色	1	(1.9)					1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 86）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
多毛症												
内方発育毛												
爪の障害												
点状出血												
乾癬	1	(1.9)					1	(1.9)				
丘疹性皮疹	1	(1.9)	1	(1.9)								
皮膚障害	1	(1.9)										
皮膚剥脱	1	(1.9)										
皮膚色素過剰												
皮膚硬結												
皮膚刺激	1	(1.9)										
皮膚腫瘤												
神経系障害	26	(48.1)	4	(7.4)			11	(20.4)	1	(1.9)		
頭痛	9	(16.7)					4	(7.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 87）
解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
浮動性めまい	7	(13.0)					4	(7.4)				
味覚異常	6	(11.1)					6	(11.1)				
錯感覚	4	(7.4)					1	(1.9)				
末梢性ニューロパチー	4	(7.4)					2	(3.7)				
末梢性感覚ニューロパチー	5	(9.3)					1	(1.9)				
感覚鈍麻	1	(1.9)										
脊髄圧迫												
構語障害	3	(5.6)					2	(3.7)				
平衡障害	2	(3.7)					2	(3.7)				
痙攣												
失神	2	(3.7)					1	(1.9)				
振戦	2	(3.7)					1	(1.9)				
失行症												
頭蓋内出血	1	(1.9)	1	(1.9)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 88）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
記憶障害												
失神寸前の状態	1	(1.9)										
運動失調	1	(1.9)	1	(1.9)								
脳浮腫												
灼熱感	1	(1.9)										
手根管症候群												
中枢神経系病変												
脳血管発作												
意識レベルの低下	1	(1.9)	1	(1.9)								
脳症												
錐体外路障害												
顔面不全麻痺	1	(1.9)										
同名性半盲	1	(1.9)										
髄膜症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 89）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
片頭痛												
パーキンソン病												
部分発作												
末梢性運動ニューロパチー	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
下肢静止不能症候群												
感覚運動障害												
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
言語緩慢												
傾眠												
椎骨動脈血栓症												
声帯麻痺												
代謝および栄養障害	26	(48.1)	5	(9.3)			10	(18.5)	1	(1.9)		
食欲減退	11	(20.4)					3	(5.6)				
脱水	6	(11.1)					4	(7.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 90）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
高血糖	5	(9.3)										
高カリウム血症	5	(9.3)	1	(1.9)			1	(1.9)				
高カルシウム血症	2	(3.7)					1	(1.9)				
低ナトリウム血症	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
低アルブミン血症	3	(5.6)	1	(1.9)			1	(1.9)				
低血糖症	1	(1.9)										
低カリウム血症	1	(1.9)										
糖尿病	1	(1.9)					1	(1.9)				
成長障害												
痛風	1	(1.9)										
高リン酸塩血症												
高トリグリセリド血症												
高尿酸血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
低マグネシウム血症												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 91）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過小食												
鉄欠乏	1	(1.9)					1	(1.9)				
１型糖尿病												
感染症および寄生虫症	20	(37.0)	3	(5.6)			3	(5.6)				
上気道感染	8	(14.8)										
副鼻腔炎	3	(5.6)					1	(1.9)				
尿路感染	2	(3.7)	1	(1.9)								
肺炎	2	(3.7)	2	(3.7)								
気管支炎	2	(3.7)										
鼻咽頭炎	3	(5.6)					1	(1.9)				
鼻炎	1	(1.9)					1	(1.9)				
カンジダ感染	1	(1.9)										
結膜炎												
皮膚真菌感染	1	(1.9)					1	(1.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 92）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
帯状疱疹												
口腔カンジダ症												
敗血症												
皮膚感染												
腹部感染												
四肢膿瘍												
口腔膿瘍												
虫垂炎												
感染性関節炎												
胆道性敗血症												
胆道感染												
蜂巣炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
感染性胆嚢炎												
クロストリジウム・ディフィシレ感染												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 93）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
憩室炎												
せつ												
消化管感染	1	(1.9)										
歯肉炎												
麦粒腫												
感染												
インフルエンザ												
クレブシエラ性菌血症												
下気道感染												
肺感染												
粘膜感染	1	(1.9)										
食道カンジダ症												
外耳炎	1	(1.9)										
中耳炎	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 94）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腎盂腎炎												
ウイルス性気道感染												
歯膿瘍	1	(1.9)										
歯感染												
ウイルス感染	1	(1.9)										
外陰腟真菌感染												
臨床検査	23	(42.6)	3	(5.6)			10	(18.5)	2	(3.7)		
体重減少	9	(16.7)	1	(1.9)			2	(3.7)				
体重増加	5	(9.3)	1	(1.9)			3	(5.6)	1	(1.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(5.6)					2	(3.7)				
血中クレアチニン増加	2	(3.7)					1	(1.9)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(5.6)					3	(5.6)				
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(11.1)	1	(1.9)			2	(3.7)				
リンパ球数減少	2	(3.7)	1	(1.9)			2	(3.7)	1	(1.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 95）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
血中カリウム増加	1	(1.9)										
血中尿素増加	1	(1.9)										
ヘモグロビン減少												
血小板数減少												
トランスアミナーゼ上昇	2	(3.7)	1	(1.9)								
血中ビリルビン増加												
血中カルシウム減少												
血中カルシウム増加	1	(1.9)										
血中クレアチン増加												
血中ブドウ糖減少												
血中ブドウ糖増加												
尿中血陽性												
呼吸音異常	1	(1.9)										
心雑音	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 96）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心電図ＱＴ延長												
国際標準比増加												
眼圧上昇	1	(1.9)										
肝機能検査異常												
リンパ球数増加												
好中球数増加												
白血球数増加												
血液およびリンパ系障害	10	(18.5)	3	(5.6)			4	(7.4)				
貧血	8	(14.8)	3	(5.6)			3	(5.6)				
血小板減少症												
リンパ球減少症	1	(1.9)										
好中球減少症												
好酸球増加症												
出血性貧血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 97）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
白血球増加症												
白血球減少症												
リンパ節症	1	(1.9)					1	(1.9)				
小球性貧血												
血管障害	16	(29.6)	2	(3.7)			7	(13.0)	1	(1.9)		
低血圧	3	(5.6)										
高血圧	4	(7.4)					2	(3.7)				
潮紅	3	(5.6)					2	(3.7)				
ほてり	3	(5.6)					1	(1.9)				
深部静脈血栓症	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
塞栓症	2	(3.7)	2	(3.7)			1	(1.9)	1	(1.9)		
血腫	2	(3.7)										
末梢冷感	2	(3.7)					1	(1.9)				
頚静脈血栓症	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 98）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
静脈炎	1	(1.9)										
精神障害	13	(24.1)					1	(1.9)				
不眠症	3	(5.6)										
不安	4	(7.4)										
うつ病	5	(9.3)										
錯乱状態	2	(3.7)					1	(1.9)				
抑うつ気分												
激越	1	(1.9)										
易刺激性	1	(1.9)										
精神状態変化												
パニック発作	1	(1.9)										
落ち着きのなさ												
傷害、中毒および処置合併症	13	(24.1)	1	(1.9)			4	(7.4)	1	(1.9)		
転倒	2	(3.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 99）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
挫傷	2	(3.7)										
注入に伴う反応	2	(3.7)					2	(3.7)				
関節損傷	1	(1.9)										
歯牙破折	1	(1.9)										
節足動物咬傷	1	(1.9)										
鎖骨骨折												
造影剤反応	1	(1.9)										
眼瞼挫傷	1	(1.9)										
顔面骨骨折												
骨折												
上腕骨骨折	1	(1.9)	1	(1.9)			1	(1.9)	1	(1.9)		
靱帯損傷	1	(1.9)										
肉離れ	1	(1.9)										
処置後出血												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 100）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
処置合併症	1	(1.9)										
処置による頭痛	1	(1.9)					1	(1.9)				
処置による疼痛												
放射線性肺臓炎												
肋骨骨折												
皮膚擦過傷												
硬膜下血腫												
胸椎骨折												
輸血反応												
上肢骨折												
静脈損傷	1	(1.9)										
創離開												
腎および尿路障害	8	(14.8)										
血尿	3	(5.6)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 101）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
頻尿	2	(3.7)										
急性腎不全												
腎不全												
排尿困難	1	(1.9)										
尿路痛	1	(1.9)										
着色尿	1	(1.9)										
尿意切迫												
蛋白尿	1	(1.9)										
慢性腎不全												
尿閉												
尿流量減少												
尿臭異常												
尿生殖器出血												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(14.8)	4	(7.4)	2	(3.7)						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 102）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
悪性新生物進行	2	(3.7)			2	(3.7)						
中枢神経系転移	2	(3.7)	1	(1.9)								
腎細胞癌												
アクロコルドン												
腺癌												
結腸腺癌												
基底細胞癌	1	(1.9)	1	(1.9)								
脳新生物	1	(1.9)	1	(1.9)								
慢性骨髄性白血病	1	(1.9)	1	(1.9)								
結腸癌	1	(1.9)										
悪性新生物												
神経線維腫	1	(1.9)										
遠隔転移を伴う腎癌												
扁平上皮癌												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 103）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
腫瘍疼痛												
内分泌障害	8	(14.8)					6	(11.1)				
甲状腺機能低下症	5	(9.3)					5	(9.3)				
副腎機能不全	1	(1.9)										
甲状腺機能亢進症												
副腎抑制	1	(1.9)					1	(1.9)				
自己免疫性甲状腺炎												
グルココルチコイド欠乏症												
甲状腺腫												
性腺機能低下												
甲状腺炎	1	(1.9)										
心臓障害	4	(7.4)	1	(1.9)			1	(1.9)				
頻脈	3	(5.6)					1	(1.9)				
動悸	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 104）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
心嚢液貯留	1	(1.9)										
心房細動	2	(3.7)	1	(1.9)								
うっ血性心不全												
洞性頻脈	1	(1.9)										
急性心筋梗塞												
冠動脈硬化症												
心房粗動												
徐脈												
心不全												
心筋虚血												
心膜炎												
洞性徐脈	1	(1.9)										
上室性頻脈												
免疫系障害	10	(18.5)					9	(16.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 105）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg									
因果関係	有害事象						副作用			
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
過敏症	9	(16.7)					9	(16.7)				
食物アレルギー	1	(1.9)										
眼障害	7	(13.0)					3	(5.6)				
眼乾燥	2	(3.7)					1	(1.9)				
霧視	3	(5.6)					1	(1.9)				
流涙増加	1	(1.9)					1	(1.9)				
眼充血	2	(3.7)					1	(1.9)				
白内障	1	(1.9)										
結膜嚢胞	1	(1.9)										
眼そう痒症												
眼瞼障害												
動揺視												
眼窩周囲浮腫												
閃輝暗点	1	(1.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 106）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
視力低下												
硝子体出血												
耳および迷路障害	4	(7.4)					2	(3.7)				
難聴	2	(3.7)					2	(3.7)				
耳痛												
耳鳴	1	(1.9)										
回転性めまい	1	(1.9)										
片耳難聴												
耳不快感												
鼓膜穿孔												
生殖系および乳房障害	2	(3.7)										
乳頭痛	1	(1.9)										
無月経												
子宮頚管ポリープ												

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.6.8-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（CA209010 試験，Addendum 01）（続き 107）

解析対象集団：Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 10 mg/kg											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）	発現者数	発現率（%）
骨盤痛	1	(1.9)										
性機能不全												
精巣痛												
外陰腟乾燥												
肝胆道系障害	2	(3.7)	2	(3.7)								
高ビリルビン血症	1	(1.9)	1	(1.9)								
胆管炎												
胆嚢炎	1	(1.9)	1	(1.9)								
胆嚢閉塞												
肝腫大												
外科および内科処置	2	(3.7)	2	(3.7)								
腸切除	1	(1.9)	1	(1.9)								
膝関節形成	1	(1.9)	1	(1.9)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後100日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1.2（CA209010 試験，Addendum01）Table S 6.10 及び Table S 6.14 を改変］

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率	発現者数 (%) 発現率
対象者数	406	406	406	406	406	406	397	397	397	397	397	397
全体	397 (97.8)	216 (53.2)	14 (3.4)	319 (78.6)	76 (18.7)	0 (0.0)	386 (97.2)	224 (56.4)	27 (6.8)	349 (87.9)	145 (36.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	288 (70.9)	37 (9.1)	1 (0.2)	194 (47.8)	15 (3.7)		297 (74.8)	57 (14.4)		223 (56.2)	31 (7.8)	
疲労	195 (48.0)	18 (4.4)		134 (33.0)	10 (2.5)		178 (44.8)	19 (4.8)		134 (33.8)	11 (2.8)	
発熱	67 (16.5)	3 (0.7)		34 (8.4)			80 (20.2)	3 (0.8)		37 (9.3)	2 (0.5)	
末梢性浮腫	58 (14.3)	2 (0.5)		17 (4.2)			102 (25.7)	4 (1.0)		56 (14.1)	2 (0.5)	
無力症	36 (8.9)	6 (1.5)		18 (4.4)	1 (0.2)		65 (16.4)	11 (2.8)		33 (8.3)	7 (1.8)	
悪寒	29 (7.1)			20 (4.9)			23 (5.8)			11 (2.8)		
疼痛	23 (5.7)	7 (1.7)		5 (1.2)	2 (0.5)		19 (4.8)	2 (0.5)		3 (0.8)		
倦怠感	17 (4.2)			6 (1.5)			8 (2.0)			7 (1.8)		
粘膜の炎症	15 (3.7)			11 (2.7)			82 (20.7)	14 (3.5)		75 (18.9)	12 (3.0)	
胸痛	12 (3.0)			4 (1.0)			9 (2.3)	1 (0.3)		2 (0.5)		
非心臓性胸痛	12 (3.0)	1 (0.2)		4 (1.0)			11 (2.8)	2 (0.5)				
インフルエンザ様疾患	11 (2.7)	2 (0.5)		7 (1.7)	2 (0.5)		10 (2.5)			4 (1.0)		
末梢腫脹	9 (2.2)			3 (0.7)			7 (1.8)	1 (0.3)		2 (0.5)		
全身健康状態低下	6 (1.5)	5 (1.2)		2 (0.5)	2 (0.5)		6 (1.5)	6 (1.5)				
胸部不快感	4 (1.0)			3 (0.7)			7 (1.8)			4 (1.0)		
粘膜乾燥	4 (1.0)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
浮腫	4 (1.0)			2 (0.5)			5 (1.3)			4 (1.0)		
嚢胞	3 (0.7)						3 (0.8)			1 (0.3)		
顔面浮腫	3 (0.7)			2 (0.5)			5 (1.3)			2 (0.5)		
冷感	3 (0.7)						2 (0.5)			2 (0.5)		
歩行障害	3 (0.7)	1 (0.2)										
腋窩痛	2 (0.5)						1 (0.3)					
ヘルニア痛	2 (0.5)						2 (0.5)					
高熱	2 (0.5)											
注入部位血管外漏出	2 (0.5)											
局所腫脹	2 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.3)					
カテーテル留置部位内出血	1 (0.2)											
カテーテル留置部位炎症	1 (0.2)											
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)											
活動性低下	1 (0.2)											
熱感	1 (0.2)											
全身性浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)								
ヘルニア	1 (0.2)						1 (0.3)					
異常高熱	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
治癒不良	1 (0.2)						2 (0.5)			2 (0.5)		
注入部位反応	1 (0.2)											
注射部位反応	1 (0.2)											
医療機器による疼痛	1 (0.2)											
多臓器不全	1 (0.2)		1 (0.2)									
小結節	1 (0.2)											
活動状態低下	1 (0.2)						1 (0.3)	1 (0.3)				
先行疾患の改善	1 (0.2)			1 (0.2)								
異物感	1 (0.2)											
温度変化不耐症	1 (0.2)			1 (0.2)								
口渇	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
乾燥症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
適用部位内出血							1 (0.3)					
運動耐性低下							1 (0.3)					
顔面痛							3 (0.8)					
低体温							1 (0.3)					
限局性浮腫							1 (0.3)					
腫瘤							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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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（%）
分泌物分泌							2 (0.5)					
胃腸障害	263 (64.8)	27 (6.7)		130 (32.0)	10 (2.5)		291 (73.3)	44 (11.1)	1 (0.3)	232 (58.4)	28 (7.1)	1 (0.3)
悪心	115 (28.3)	2 (0.5)		57 (14.0)	1 (0.2)		114 (28.7)	5 (1.3)		66 (16.6)	3 (0.8)	
下痢	96 (23.6)	5 (1.2)		50 (12.3)	5 (1.2)		124 (31.2)	6 (1.5)		84 (21.2)	5 (1.3)	
便秘	92 (22.7)	2 (0.5)		24 (5.9)	1 (0.2)		73 (18.4)	2 (0.5)		21 (5.3)		
嘔吐	66 (16.3)	2 (0.5)		24 (5.9)			63 (15.9)	2 (0.5)		36 (9.1)	1 (0.3)	
腹痛	36 (8.9)	4 (1.0)		8 (2.0)			32 (8.1)	1 (0.3)		11 (2.8)		
口内乾燥	26 (6.4)			16 (3.9)			18 (4.5)			14 (3.5)		
上腹部痛	25 (6.2)	2 (0.5)		8 (2.0)			15 (3.8)	1 (0.3)		4 (1.0)		
口内炎	20 (4.9)			8 (2.0)			126 (31.7)	18 (4.5)		117 (29.5)	17 (4.3)	
消化不良	14 (3.4)			5 (1.2)			15 (3.8)			10 (2.5)		
腹部膨満	13 (3.2)			6 (1.5)			2 (0.5)					
歯痛	12 (3.0)			1 (0.2)			7 (1.8)			2 (0.5)		
胃食道逆流性疾患	11 (2.7)			3 (0.7)			3 (0.8)					
大腸炎	8 (2.0)	3 (0.7)		7 (1.7)	3 (0.7)							
齲歯	5 (1.2)						1 (0.3)					
放屁	5 (1.2)			3 (0.7)			3 (0.8)			2 (0.5)		
下腹部痛	4 (1.0)						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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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
嚥下障害	4 (1.0)	1 (0.2)					7 (1.8)			4 (1.0)		
腹部不快感	3 (0.7)						3 (0.8)			1 (0.3)		
アフタ性口内炎	3 (0.7)			2 (0.5)			4 (1.0)	1 (0.3)		4 (1.0)	1 (0.3)	
腹水	3 (0.7)	1 (0.2)					4 (1.0)	1 (0.3)				
痔核	3 (0.7)						8 (2.0)			2 (0.5)		
メレナ	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)								
嚥下痛	3 (0.7)						2 (0.5)					
食道炎	3 (0.7)						2 (0.5)			1 (0.3)		
口腔障害	3 (0.7)			2 (0.5)			1 (0.3)					
直腸出血	3 (0.7)						3 (0.8)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
裂肛	2 (0.5)						2 (0.5)			1 (0.3)		
肛門直腸不快感	2 (0.5)											
胃障害	2 (0.5)											
歯肉出血	2 (0.5)			2 (0.5)								
血便排泄	2 (0.5)						1 (0.3)			1 (0.3)		
大腸穿孔	2 (0.5)	2 (0.5)										
口腔内出血	2 (0.5)											
口腔粘膜紅斑	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．

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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（%）
膵炎	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)								
類粘膜のあれ	1 (0.2)											
口唇炎	1 (0.2)						3 (0.8)			3 (0.8)		
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)										
憩室	1 (0.2)											
腸炎	1 (0.2)											
便失禁	1 (0.2)						1 (0.3)					
変色便	1 (0.2)						1 (0.3)					
軟便	1 (0.2)											
食中毒	1 (0.2)											
胃腸障害	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)					
消化器痛	1 (0.2)											
歯肉痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
歯肉退縮	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
舌炎	1 (0.2)						2 (0.5)			1 (0.3)		
舌痛	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
吐血	1 (0.2)											
痔出血	1 (0.2)						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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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（%）
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)										
口唇乾燥	1 (0.2)											
口唇浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					
口唇潰瘍	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (1.3)			5 (1.3)		
食道閉塞症	1 (0.2)	1 (0.2)										
食道痙攣	1 (0.2)											
口腔知覚不全	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
口腔内痛	1 (0.2)						17 (4.3)			15 (3.8)		
膵機能不全	1 (0.2)			1 (0.2)								
口の錯感覚	1 (0.2)											
耳下腺腫大	1 (0.2)			1 (0.2)								
肛門周囲痛	1 (0.2)						4 (1.0)			1 (0.3)		
流涎過多	1 (0.2)											
歯の知覚過敏	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					5 (1.3)	5 (1.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
脂肪便	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
歯の障害	1 (0.2)											
臍ヘルニア	1 (0.2)											
上部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
食道静脈瘤	1 (0.2)											
腹部圧痛							1 (0.3)					
肛門出血							1 (0.3)					
肛門の炎症							3 (0.8)			1 (0.3)		
口唇のひび割れ							1 (0.3)					
十二指腸潰瘍							1 (0.3)					
おくび							1 (0.3)					
胃炎							7 (1.8)	1 (0.3)		2 (0.5)		
胃腸の炎症							1 (0.3)					
歯肉障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
歯肉腫脹							1 (0.3)					
歯肉潰瘍							1 (0.3)			1 (0.3)		
血栓性痔核							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
裂孔ヘルニア							2 (0.5)					
鼠径ヘルニア							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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
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)				
大腸出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
口唇水疱							3 (0.8)			3 (0.8)		
弛緩歯							1 (0.3)			1 (0.3)		
口腔瘻							1 (0.3)					
歯周病							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)				
直腸裂							1 (0.3)			1 (0.3)		
舌腫脹							2 (0.5)			1 (0.3)		
舌浮腫							1 (0.3)					
舌潰瘍							2 (0.5)			2 (0.5)		
口蓋垂炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
筋骨格系および結合組織障害	240 (59.1)	38 (9.4)		74 (18.2)	7 (1.7)		186 (46.9)	20 (5.0)		39 (9.8)		
背部痛	87 (21.4)	14 (3.4)		7 (1.7)	1 (0.2)		62 (15.6)	11 (2.8)		4 (1.0)		
関節痛	80 (19.7)	4 (1.0)		27 (6.7)	1 (0.2)		57 (14.4)	2 (0.5)		14 (3.5)		

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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（%）
四肢痛	49 (12.1)	5 (1.2)		8 (2.0)			35 (8.8)			8 (2.0)		
筋骨格痛	41 (10.1)	4 (1.0)		6 (1.5)	1 (0.2)		21 (5.3)	1 (0.3)		2 (0.5)		
筋肉痛	39 (9.6)			23 (5.7)			14 (3.5)			5 (1.3)		
筋骨格系胸痛	25 (6.2)						18 (4.5)			3 (0.8)		
側腹部痛	21 (5.2)			2 (0.5)			15 (3.8)					
筋痙縮	20 (4.9)			7 (1.7)			12 (3.0)			3 (0.8)		
骨痛	18 (4.4)	3 (0.7)		1 (0.2)			19 (4.8)	4 (1.0)		3 (0.8)		
筋力低下	18 (4.4)	6 (1.5)		4 (1.0)	1 (0.2)		11 (2.8)	2 (0.5)				
頚部痛	14 (3.4)			1 (0.2)			6 (1.5)					
関節腫脹	11 (2.7)			7 (1.7)			4 (1.0)			2 (0.5)		
筋骨格硬直	11 (2.7)	1 (0.2)		4 (1.0)	1 (0.2)							
関節炎	8 (2.0)			5 (1.2)			4 (1.0)			1 (0.3)		
末梢部痛	8 (2.0)						5 (1.3)					
病的骨折	7 (1.7)	3 (0.7)					2 (0.5)	1 (0.3)				
脊椎痛	5 (1.2)						1 (0.3)					
筋骨格不快感	4 (1.0)						1 (0.3)					
多発性関節炎	4 (1.0)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)							
腱炎	4 (1.0)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
関節硬直	3 (0.7)						2 (0.5)			2 (0.5)		
顎骨壊死	3 (0.7)	1 (0.2)					2 (0.5)			1 (0.3)		
顎痛	3 (0.7)						3 (0.8)					
頸部腫瘤	2 (0.5)											
関節周囲炎	2 (0.5)											
筋萎縮症	1 (0.2)											
骨障害	1 (0.2)											
尾骨痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
椎間板突出	1 (0.2)											
関節滲出液	1 (0.2)											
関節可動域低下	1 (0.2)											
脊柱後弯症	1 (0.2)	1 (0.2)										
四肢不快感	1 (0.2)											
筋炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
変形性関節症	1 (0.2)											
骨溶解	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
骨粗鬆症	1 (0.2)						1 (0.3)					
足底筋膜炎	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
乾癬性関節症	1 (0.2)			1 (0.2)								
シェーグレン症候群	1 (0.2)			1 (0.2)								
変形性脊椎症	1 (0.2)											
滑液嚢腫	1 (0.2)						1 (0.3)					
狭窄性腱鞘炎	1 (0.2)											
弾発指	1 (0.2)											
開口障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
腋窩腫瘤							1 (0.3)					
滑液包炎							1 (0.3)					
肋軟骨炎							1 (0.3)					
痛風性関節炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
筋緊張							1 (0.3)			1 (0.3)		
恥骨痛							1 (0.3)					
斜頸							1 (0.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	232 (57.1)	34 (8.4)		87 (21.4)	10 (2.5)		260 (65.5)	48 (12.1)		169 (42.6)	18 (4.5)	
咳嗽	129 (31.8)			36 (8.9)			141 (35.5)	2 (0.5)		77 (19.4)		
呼吸困難	94 (23.2)	11 (2.7)		30 (7.4)	3 (0.7)		106 (26.7)	8 (2.0)		51 (12.8)	2 (0.5)	

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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（%）
発声障害	25 (6.2)			7 (1.7)			18 (4.5)	1 (0.3)		3 (0.8)		
喀血	23 (5.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		13 (3.3)	1 (0.3)		3 (0.8)		
鼻閉	23 (5.7)			4 (1.0)			12 (3.0)			2 (0.5)		
胸水	20 (4.9)	11 (2.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		26 (6.5)	14 (3.5)		4 (1.0)	1 (0.3)	
湿性咳嗽	20 (4.9)			6 (1.5)			17 (4.3)			8 (2.0)		
労作性呼吸困難	19 (4.7)	1 (0.2)		7 (1.7)	1 (0.2)		22 (5.5)			14 (3.5)		
肺臓炎	19 (4.7)	6 (1.5)		16 (3.9)	6 (1.5)		61 (15.4)	12 (3.0)		58 (14.6)	11 (2.8)	
鼻漏	14 (3.4)			3 (0.7)			10 (2.5)			7 (1.8)		
口腔咽頭痛	12 (3.0)			1 (0.2)			24 (6.0)			10 (2.5)		
鼻出血	10 (2.5)			3 (0.7)			56 (14.1)			41 (10.3)		
喘鳴	8 (2.0)	1 (0.2)		4 (1.0)			4 (1.0)			2 (0.5)		
低酸素症	7 (1.7)	2 (0.5)		3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.3)				
上気道咳症候群	7 (1.7)			1 (0.2)			5 (1.3)			1 (0.3)		
無気肺	6 (1.5)			1 (0.2)			4 (1.0)			1 (0.3)		
肺塞栓症	6 (1.5)	5 (1.2)					10 (2.5)	6 (1.5)		1 (0.3)		
肺出血	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
気管支狭窄	2 (0.5)											
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5)						2 (0.5)	1 (0.3)		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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（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 (%)
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)					
鼻乾燥	2 (0.5)			1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
胸膜痛	2 (0.5)			1 (0.2)			3 (0.8)					
副鼻腔うっ血	2 (0.5)						2 (0.5)					
副鼻腔障害	2 (0.5)						1 (0.3)					
無呼吸発作	1 (0.2)											
喘息	1 (0.2)											
気管支閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
気管支分泌物貯留	1 (0.2)											
咽喉乾燥	1 (0.2)											
しゃっくり	1 (0.2)						1 (0.3)	1 (0.3)				
喉頭出血	1 (0.2)						1 (0.3)					
喉頭痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
肺障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.3)		2 (0.5)	1 (0.3)	
夜間呼吸困難	1 (0.2)											
器質化肺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
起坐呼吸	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 14）

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 (%)
胸膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
気胸	1 (0.2)						1 (0.3)					
肺高血圧症	1 (0.2)						1 (0.3)					
呼吸障害	1 (0.2)											
呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)	2 (0.5)				
気道うっ血	1 (0.2)						2 (0.5)			1 (0.3)		
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)						2 (0.5)					
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)											
くしゃみ	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
上気道性喘鳴	1 (0.2)											
頻呼吸	1 (0.2)			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)				
アレルギー性胞隔炎							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
誤嚥							1 (0.3)	1 (0.3)				
横隔膜痛							1 (0.3)					
低換気							1 (0.3)					
喉頭の炎症							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．

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）	発現者数 発現率（%）
肺硬化							1 (0.3)					
鼻粘膜障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
自然気胸							1 (0.3)	1 (0.3)				
肺うっ血							1 (0.3)			1 (0.3)		
肺梗塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
肺水腫							1 (0.3)					
呼吸窮迫							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
気道の炎症							1 (0.3)			1 (0.3)		
鼻痛							2 (0.5)			1 (0.3)		
気管障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
上気道うっ血							2 (0.5)			1 (0.3)		
上気道の炎症							1 (0.3)					
皮膚および皮下組織障害	194 (47.8)	8 (2.0)		133 (32.8)	4 (1.0)		219 (55.2)	7 (1.8)		180 (45.3)	5 (1.3)	
そう痒症	75 (18.5)			57 (14.0)			50 (12.6)			39 (9.8)		
発疹	64 (15.8)	3 (0.7)		41 (10.1)	2 (0.5)		92 (23.2)	3 (0.8)		79 (19.9)	3 (0.8)	
皮膚乾燥	41 (10.1)	1 (0.2)		26 (6.4)			44 (11.1)			33 (8.3)		
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)		

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 16）

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 (%)
寝汗	13 (3.2)			4 (1.0)			13 (3.3)			4 (1.0)		
ざ瘡様皮膚炎	12 (3.0)			12 (3.0)			21 (5.3)			20 (5.0)		
多汗症	11 (2.7)			5 (1.2)			8 (2.0)			1 (0.3)		
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)		
脱毛症	9 (2.2)			5 (1.2)			7 (1.8)			4 (1.0)		
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)		
皮膚病変	6 (1.5)	1 (0.2)		1 (0.2)								
全身性皮疹	5 (1.2)			4 (1.0)			3 (0.8)			3 (0.8)		
皮膚潰瘍	5 (1.2)						7 (1.8)			4 (1.0)		
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)		
ざ瘡	3 (0.7)						7 (1.8)			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)		
苔癬様角化症	3 (0.7)			3 (0.7)								
爪破損	3 (0.7)			2 (0.5)			17 (4.3)			15 (3.8)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 17）

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（%）
小水疱性皮疹	3 (0.7)											
褥瘡性潰瘍	2 (0.5)											
水疱性皮膚炎	2 (0.5)			1 (0.2)								
接触性皮膚炎	2 (0.5)			1 (0.2)								
毛髪変色	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)					
爪の障害	2 (0.5)			1 (0.2)			12 (3.0)			11 (2.8)		
丘疹	2 (0.5)			2 (0.5)			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)		
皮膚色素過剰	2 (0.5)			2 (0.5)			3 (0.8)			1 (0.3)		
皮膚色素減少	2 (0.5)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚腫瘤	2 (0.5)						1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚反応	2 (0.5)			1 (0.2)								
冷汗	1 (0.2)											
乾癬様皮膚炎	1 (0.2)											
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)											
雀卵斑	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 18）

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 (%)
毛髪成長異常	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
毛質異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
男性型多毛症	1 (0.2)			1 (0.2)								
過角化	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
嵌入爪	1 (0.2)						5 (1.3)					
扁平苔癬	1 (0.2)			1 (0.2)								
爪変色	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚疼痛	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
脂肪織炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
光線過敏性反応	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
痒疹	1 (0.2)						1 (0.3)					
老人性紫斑	1 (0.2)											
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)											
皮膚変色	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚剥脱	1 (0.2)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚亀裂	1 (0.2)						2 (0.5)			2 (0.5)		
皮膚硬結	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚刺激	1 (0.2)			1 (0.2)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 19）

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（%）
皮膚浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚局面	1 (0.2)											
顔面腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.8)			3 (0.8)		
中毒性皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
血管浮腫							3 (0.8)	2 (0.5)				
水疱							2 (0.5)			2 (0.5)		
アレルギー性皮膚炎							1 (0.3)					
薬疹							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
斑状出血							1 (0.3)					
毛髪障害							1 (0.3)					
爪床の炎症							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪ジストロフィー							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪毒性							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪甲離床症							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪甲脱落症							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪軟化症							1 (0.3)			1 (0.3)		
点状出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
色素沈着障害							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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 20）

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（%）
酒さ							1 (0.3)			1 (0.3)		
瘢痕痛							1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚障害							4 (1.0)			2 (0.5)		
皮膚臭異常							1 (0.3)					
皮膚腫脹							1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚毒性							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
臨床検査	182 (44.8)	49 (12.1)		100 (24.6)	18 (4.4)		171 (43.1)	17 (4.3)		110 (27.7)	9 (2.3)	
血中クレアチニン増加	56 (13.8)	4 (1.0)		27 (6.7)	1 (0.2)		50 (12.6)	1 (0.3)		33 (8.3)		
体重減少	45 (11.1)	2 (0.5)		19 (4.7)	1 (0.2)		58 (14.6)	3 (0.8)		29 (7.3)	1 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (7.6)	11 (2.7)		19 (4.7)	6 (1.5)		25 (6.3)	3 (0.8)		17 (4.3)	2 (0.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	27 (6.7)	1 (0.2)		17 (4.2)	1 (0.2)		14 (3.5)	1 (0.3)		5 (1.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (6.4)	12 (3.0)		16 (3.9)	7 (1.7)		23 (5.8)	1 (0.3)		14 (3.5)	1 (0.3)	
体重増加	17 (4.2)	3 (0.7)		6 (1.5)			2 (0.5)					
リンパ球数減少	15 (3.7)	5 (1.2)		9 (2.2)	3 (0.7)		9 (2.3)	2 (0.5)		7 (1.8)	1 (0.3)	
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)		
血小板数減少	8 (2.0)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		19 (4.8)	3 (0.8)		17 (4.3)	2 (0.5)	
血中コレステロール増加	7 (1.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		31 (7.8)	1 (0.3)		24 (6.0)	1 (0.3)	
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)		

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.2)		5 (1.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
ヘモグロビン減少	6 (1.5)	3 (0.7)		4 (1.0)	1 (0.2)		6 (1.5)			4 (1.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.0)						4 (1.0)			1 (0.3)		
血圧上昇	4 (1.0)	1 (0.2)		2 (0.5)			1 (0.3)					
血中尿素増加	4 (1.0)			1 (0.2)			3 (0.8)			1 (0.3)		
リパーゼ増加	4 (1.0)	3 (0.7)					1 (0.3)			1 (0.3)		
白血球数減少	4 (1.0)			4 (1.0)			13 (3.3)	1 (0.3)		12 (3.0)	1 (0.3)	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (0.7)											
アミラーゼ増加	3 (0.7)	3 (0.7)										
血中カルシウム増加	3 (0.7)	1 (0.2)										
血中ブドウ糖増加	3 (0.7)	2 (0.5)					3 (0.8)			3 (0.8)		
血中トリグリセリド増加	3 (0.7)						14 (3.5)	5 (1.3)		12 (3.0)	3 (0.8)	
C－反応性蛋白増加	3 (0.7)	1 (0.2)					2 (0.5)			1 (0.3)		
国際標準比増加	3 (0.7)											
好中球数減少	3 (0.7)			2 (0.5)			4 (1.0)	1 (0.3)		4 (1.0)	1 (0.3)	
血中カリウム増加	2 (0.5)											
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)		
血中尿酸増加	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 22）

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 (%)
尿中血陽性	2 (0.5)						1 (0.3)					
酸素飽和度低下	2 (0.5)			1 (0.2)								
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)		
白血球数増加	2 (0.5)											
血中アルブミン減少	1 (0.2)											
血中コレステロール減少	1 (0.2)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)			2 (0.5)		
血液培養陽性	1 (0.2)	1 (0.2)										
体温上昇	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					
呼吸音異常	1 (0.2)						1 (0.3)					
心雑音	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)					
心電図T波振幅増加	1 (0.2)											
肝酵素上昇	1 (0.2)			1 (0.2)								
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (0.2)											
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)										
好中球数増加	1 (0.2)											
血小板数増加	1 (0.2)						1 (0.3)					
総蛋白減少	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 23）

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（%）
総蛋白増加	1 (0.2)											
ブドウ球菌検査	1 (0.2)											
遊離サイロキシン増加	1 (0.2)											
トリヨードチロニン減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
トロポニン増加	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿量減少	1 (0.2)											
尿量増加	1 (0.2)											
血中クロール減少							1 (0.3)					
血中フィブリノゲン増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
血中マグネシウム減少							1 (0.3)			1 (0.3)		
血中カリウム減少							1 (0.3)					
胸部Ｘ線異常							1 (0.3)			1 (0.3)		
コンピュータ断層撮影異常							2 (0.5)			1 (0.3)		
心電図ＳＴ部分上昇							1 (0.3)					
糸球体濾過率減少							1 (0.3)			1 (0.3)		
尿中ブドウ糖陽性							1 (0.3)					
グリコヘモグロビン増加							1 (0.3)					
ヘモグロビン増加							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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
高比重リポ蛋白減少							1 (0.3)			1 (0.3)		
打聴診音減弱							1 (0.3)					
脂質増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
低比重リポ蛋白増加							2 (0.5)			2 (0.5)		
血小板クリット増加							1 (0.3)					
ブドウ球菌検査陽性							1 (0.3)					
サイロキシン増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
トリヨードチロニン増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
超低比重リポ蛋白増加							1 (0.3)			1 (0.3)		
ビタミンD減少							1 (0.3)					
代謝および栄養障害	172 (42.4)	48 (11.8)		72 (17.7)	10 (2.5)		239 (60.2)	72 (18.1)		181 (45.6)	42 (10.6)	
食欲減退	93 (22.9)	5 (1.2)		48 (11.8)	2 (0.5)		121 (30.5)	6 (1.5)		82 (20.7)	4 (1.0)	
高血糖	34 (8.4)	14 (3.4)		9 (2.2)	5 (1.2)		62 (15.6)	25 (6.3)		46 (11.6)	15 (3.8)	
高カルシウム血症	29 (7.1)	12 (3.0)		2 (0.5)			12 (3.0)	2 (0.5)		2 (0.5)		
高カリウム血症	24 (5.9)	4 (1.0)		2 (0.5)			15 (3.8)	3 (0.8)		4 (1.0)	1 (0.3)	
低ナトリウム血症	22 (5.4)	10 (2.5)		5 (1.2)	2 (0.5)		18 (4.5)	12 (3.0)		2 (0.5)	1 (0.3)	
高トリグリセリド血症	21 (5.2)	3 (0.7)		5 (1.2)			75 (18.9)	24 (6.0)		64 (16.1)	20 (5.0)	
低アルブミン血症	17 (4.2)	2 (0.5)		1 (0.2)			11 (2.8)	1 (0.3)		4 (1.0)		

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 25）

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	15 (3.7)	5 (1.2)		3 (0.7)	2 (0.5)		9 (2.3)	3 (0.8)		3 (0.8)	1 (0.3)	
高尿酸血症	11 (2.7)	2 (0.5)		2 (0.5)			3 (0.8)	1 (0.3)				
低カリウム血症	10 (2.5)	2 (0.5)		3 (0.7)			9 (2.3)	1 (0.3)		3 (0.8)		
低カルシウム血症	6 (1.5)			1 (0.2)			6 (1.5)	1 (0.3)				
痛風	4 (1.0)						2 (0.5)			1 (0.3)		
高ナトリウム血症	4 (1.0)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
低リン酸血症	4 (1.0)			1 (0.2)			6 (1.5)	2 (0.5)		3 (0.8)	1 (0.3)	
低血糖症	3 (0.7)	1 (0.2)										
低マグネシウム血症	3 (0.7)			1 (0.2)			8 (2.0)			3 (0.8)		
脂質異常症	2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)		
耐糖能障害	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
高コレステロール血症	2 (0.5)			2 (0.5)			37 (9.3)			29 (7.3)		
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)							
体液貯留	1 (0.2)											
高アルブミン血症	1 (0.2)											
高脂血症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)			2 (0.5)		
高リン酸塩血症	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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 26）

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（%）
過小食	1 (0.2)											
食欲亢進	1 (0.2)											
代謝性アシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)										
肥満	1 (0.2)											
１型糖尿病	1 (0.2)											
食欲障害							1 (0.3)			1 (0.3)		
悪液質							2 (0.5)	2 (0.5)				
コントロール不良の糖尿病							2 (0.5)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
電解質失調							1 (0.3)	1 (0.3)				
ヘモクロマトーシス							1 (0.3)					
鉄欠乏							4 (1.0)			2 (0.5)		
多飲症							1 (0.3)			1 (0.3)		
２型糖尿病							2 (0.5)			2 (0.5)		
感染症および寄生虫症	167 (41.1)	37 (9.1)	1 (0.2)	28 (6.9)	3 (0.7)		187 (47.1)	40 (10.1)	1 (0.3)	69 (17.4)	9 (2.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	37 (9.1)			3 (0.7)			18 (4.5)			1 (0.3)		
上気道感染	30 (7.4)			3 (0.7)			22 (5.5)			7 (1.8)		
尿路感染	21 (5.2)	4 (1.0)					21 (5.3)	5 (1.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
肺炎	15 (3.7)	8 (2.0)	1 (0.2)	3 (0.7)			28 (7.1)	15 (3.8)	1 (0.3)	11 (2.8)	5 (1.3)	1 (0.3)

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 27）

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 (%)
鼻炎	12 (3.0)			3 (0.7)			3 (0.8)					
気管支炎	10 (2.5)			1 (0.2)			8 (2.0)			1 (0.3)		
インフルエンザ	9 (2.2)	1 (0.2)					10 (2.5)			1 (0.3)		
結膜炎	8 (2.0)			1 (0.2)			3 (0.8)			1 (0.3)		
帯状疱疹	7 (1.7)	1 (0.2)					5 (1.3)	1 (0.3)		2 (0.5)		
副鼻腔炎	6 (1.5)						18 (4.5)			6 (1.5)		
皮膚感染	6 (1.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			4 (1.0)			1 (0.3)		
膀胱炎	5 (1.2)	1 (0.2)					5 (1.3)			1 (0.3)		
歯肉炎	5 (1.2)			3 (0.7)			4 (1.0)			3 (0.8)		
口腔カンジダ症	5 (1.2)			1 (0.2)			5 (1.3)			3 (0.8)		
敗血症	5 (1.2)	5 (1.2)					4 (1.0)	4 (1.0)		1 (0.3)	1 (0.3)	
歯感染	5 (1.2)						4 (1.0)	2 (0.5)				
肺感染	4 (1.0)	3 (0.7)					5 (1.3)	3 (0.8)		1 (0.3)	1 (0.3)	
咽頭炎	4 (1.0)						5 (1.3)					
気道感染	4 (1.0)						6 (1.5)			1 (0.3)		
憩室炎	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.3)					
毛包炎	3 (0.7)			1 (0.2)			8 (2.0)			4 (1.0)		
胃腸炎	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)			3 (0.8)	1 (0.3)				

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 28）

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（%）
足部白癬	3 (0.7)						1 (0.3)					
カンジダ感染	2 (0.5)			1 (0.2)			3 (0.8)			1 (0.3)		
蜂巣炎	2 (0.5)	2 (0.5)					7 (1.8)	1 (0.3)		6 (1.5)	1 (0.3)	
耳感染	2 (0.5)						2 (0.5)					
眼瞼感染	2 (0.5)			1 (0.2)								
せつ	2 (0.5)			1 (0.2)								
ヘルペスウイルス感染	2 (0.5)			1 (0.2)								
感染性皮膚嚢腫	2 (0.5)											
下気道感染	2 (0.5)						4 (1.0)	1 (0.3)		3 (0.8)		
口腔ヘルペス	2 (0.5)						6 (1.5)	1 (0.3)				
爪囲炎	2 (0.5)			1 (0.2)			9 (2.3)			6 (1.5)		
歯周炎	2 (0.5)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
膿疱性皮疹	2 (0.5)			1 (0.2)			2 (0.5)			2 (0.5)		
脊髄感染	2 (0.5)	2 (0.5)										
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)											
膿瘍	1 (0.2)											
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
細菌感染	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 29）

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（%）
体部白癬	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					
脳膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)										
細気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
気管支肺炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)	1 (0.3)				
熱傷部感染	1 (0.2)											
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)											
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)											
丹毒	1 (0.2)						4 (1.0)			2 (0.5)		
熱性感染症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
ノミ寄生	1 (0.2)											
真菌感染	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
皮膚真菌感染	1 (0.2)											
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
陰部ヘルペス	1 (0.2)											
単径部膿瘍	1 (0.2)											
単径部感染	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.3)	1 (0.3)				
単純ヘルペス	1 (0.2)											
感染	1 (0.2)	1 (0.2)					5 (1.3)	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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 30）

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（%）
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.2)	1 (0.2)										
喉頭炎	1 (0.2)						3 (0.8)			2 (0.5)		
口腔真菌感染	1 (0.2)											
骨髄炎	1 (0.2)											
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
膿尿	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)										
頭部白癬	1 (0.2)			1 (0.2)								
真菌性舌感染	1 (0.2)											
歯膿瘍	1 (0.2)						6 (1.5)			3 (0.8)		
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
膣感染	1 (0.2)											
ウイルス性下痢	1 (0.2)											
ウイルス感染	1 (0.2)						3 (0.8)					
口腔膿瘍							1 (0.3)			1 (0.3)		
急性副鼻腔炎							1 (0.3)					
肛門膿瘍							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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 31）

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（%）
アスペルギルス感染							1 (0.3)					
感染性胆嚢炎							1 (0.3)	1 (0.3)				
細菌性膀胱炎							1 (0.3)					
眼感染							1 (0.3)					
真菌性性器感染							1 (0.3)					
ヘリコバクター感染							1 (0.3)					
肝感染							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
麦粒腫							3 (0.8)			1 (0.3)		
咬傷感染							1 (0.3)					
限局性感染							4 (1.0)			2 (0.5)		
爪床感染							1 (0.3)					
爪感染							2 (0.5)					
鼻ヘルペス							1 (0.3)					
鼻前庭炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
爪真菌症							1 (0.3)			1 (0.3)		
外耳炎							1 (0.3)					
中耳炎							1 (0.3)					
腹膜炎							1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 32）

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 (%)
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)		
細菌性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
マイコプラズマ性肺炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
腎盂腎炎							1 (0.3)			1 (0.3)		
脾感染							1 (0.3)	1 (0.3)				
膿性痰							1 (0.3)					
ブドウ球菌感染							1 (0.3)					
外陰部膣カンジダ症							1 (0.3)					
創傷感染							1 (0.3)					
神経系障害	147 (36.2)	20 (4.9)	1 (0.2)	55 (13.5)			140 (35.3)	6 (1.5)	2 (0.5)	86 (21.7)	1 (0.3)	
頭痛	57 (14.0)	1 (0.2)		24 (5.9)			55 (13.9)	1 (0.3)		19 (4.8)	1 (0.3)	
浮動性めまい	35 (8.6)			11 (2.7)			31 (7.8)			9 (2.3)		
錯感覚	19 (4.7)	1 (0.2)		2 (0.5)			7 (1.8)	1 (0.3)		3 (0.8)		
味覚異常	14 (3.4)			11 (2.7)			53 (13.4)			51 (12.8)		
末梢性ニューロパチー	12 (3.0)			3 (0.7)			4 (1.0)			2 (0.5)		
感覚鈍麻	11 (2.7)			2 (0.5)			8 (2.0)			2 (0.5)		
脊髄圧迫	9 (2.2)	9 (2.2)					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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 33）

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 (%)
傾眠	8 (2.0)			2 (0.5)			4 (1.0)					
坐骨神経痛	5 (1.2)			1 (0.2)			4 (1.0)					
健忘	4 (1.0)			2 (0.5)			1 (0.3)			1 (0.3)		
神経痛	4 (1.0)	1 (0.2)					6 (1.5)			3 (0.8)		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.0)	1 (0.2)		2 (0.5)			2 (0.5)					
灼熱感	3 (0.7)											
注意力障害	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)								
ジスキネジア	3 (0.7)			1 (0.2)								
頭蓋内出血	3 (0.7)			1 (0.2)								
知覚過敏	3 (0.7)											
副鼻腔炎に伴う頭痛	3 (0.7)						2 (0.5)					
平衡障害	2 (0.5)						1 (0.3)					
脳出血	2 (0.5)		1 (0.2)									
脳虚血	2 (0.5)	1 (0.2)										
記憶障害	2 (0.5)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
会話障害	2 (0.5)	1 (0.2)										
失神	2 (0.5)	2 (0.5)										
振戦	2 (0.5)						5 (1.3)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 34）

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 (%)
アカシジア	1 (0.2)											
運動失調	1 (0.2)						1 (0.3)					
手根管症候群	1 (0.2)						1 (0.3)					
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)			
認知障害	1 (0.2)						2 (0.5)			1 (0.3)		
協調運動異常	1 (0.2)	1 (0.2)										
硬膜動静脈瘻	1 (0.2)											
異常感覚	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (1.3)			5 (1.3)		
顔面神経障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
頭部不快感	1 (0.2)											
筋緊張低下	1 (0.2)											
脳室内出血	1 (0.2)											
嗜眠	1 (0.2)											
意識消失	1 (0.2)						1 (0.3)					
前兆を伴う片頭痛	1 (0.2)											
単麻痺	1 (0.2)											
嗅覚錯誤	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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 35）

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 (%)
多発ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)											
失神寸前の状態	1 (0.2)	1 (0.2)										
精神運動亢進	1 (0.2)			1 (0.2)								
神経根炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
下肢静止不能症候群	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					
逆行性健忘	1 (0.2)											
痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.5)					
感覚障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
血管原性脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
第６脳神経麻痺	1 (0.2)											
味覚消失							3 (0.8)			3 (0.8)		
意識変容状態							1 (0.3)					
失語症							2 (0.5)			1 (0.3)		
失声症							1 (0.3)					
脳浮腫							1 (0.3)	1 (0.3)				
中枢神経系病変							1 (0.3)					
大脳静脈血栓症							1 (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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 36）

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 (%)
意識レベルの低下							1 (0.3)					
よだれ							1 (0.3)					
顔面不全麻痺							1 (0.3)					
筋緊張亢進							1 (0.3)			1 (0.3)		
味覚減退							1 (0.3)			1 (0.3)		
片頭痛							1 (0.3)					
運動機能障害							1 (0.3)					
ミオクローヌス							1 (0.3)					
神経圧迫							1 (0.3)					
対麻痺							1 (0.3)					
腓骨神経麻痺							1 (0.3)					
感覚消失							1 (0.3)					
視床出血							1 (0.3)			1 (0.3)		
第７脳神経麻痺							1 (0.3)					
声帯麻痺							1 (0.3)					
血液およびリンパ系障害	90 (22.2)	24 (5.9)		39 (9.6)	7 (1.7)		154 (38.8)	58 (14.6)		108 (27.2)	35 (8.8)	
貧血	78 (19.2)	24 (5.9)		32 (7.9)	7 (1.7)		139 (35.0)	52 (13.1)		94 (23.7)	31 (7.8)	
リンパ球減少症	4 (1.0)			2 (0.5)			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．

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
血小板減少症	4 (1.0)			3 (0.7)			11 (2.8)	4 (1.0)		9 (2.3)	2 (0.5)	
リンパ節症	3 (0.7)			2 (0.5)								
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)						1 (0.3)					
リンパ節痛	2 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.3)					
小球性貧血	2 (0.5)											
好中球減少症	2 (0.5)			2 (0.5)			5 (1.3)	1 (0.3)		5 (1.3)	1 (0.3)	
好酸球増加症	1 (0.2)											
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)			1 (0.2)								
白血球増加症	1 (0.2)						1 (0.3)	1 (0.3)				
白血球減少症	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (1.0)			3 (0.8)		
骨髄障害							1 (0.3)					
出血性素因							1 (0.3)			1 (0.3)		
正色素性正球性貧血							1 (0.3)			1 (0.3)		
赤血球増加症							1 (0.3)					
血管障害	79 (19.5)	13 (3.2)		18 (4.4)	3 (0.7)		57 (14.4)	14 (3.5)		11 (2.8)	4 (1.0)	
高血圧	35 (8.6)	9 (2.2)		6 (1.5)	3 (0.7)		28 (7.1)	12 (3.0)		9 (2.3)	4 (1.0)	
低血圧	22 (5.4)	1 (0.2)		7 (1.7)			6 (1.5)	1 (0.3)				
ほてり	7 (1.7)			3 (0.7)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 38）

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 (%)
潮紅	6 (1.5)			4 (1.0)			2 (0.5)			1 (0.3)		
深部静脈血栓症	3 (0.7)	1 (0.2)					2 (0.5)					
血腫	3 (0.7)						2 (0.5)					
リンパ浮腫	2 (0.5)			1 (0.2)			6 (1.5)					
大静脈血栓症	2 (0.5)											
動脈硬化症	1 (0.2)											
動静脈瘻	1 (0.2)											
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)										
末梢性虚血	1 (0.2)											
静脈穿刺不良	1 (0.2)											
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2)											
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)											
大静脈塞栓症	1 (0.2)											
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
動脈狭窄							1 (0.3)					
循環虚脱							1 (0.3)	1 (0.3)				
塞栓症							2 (0.5)					
充血							1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	NIVOLUMAB 3 mg/kg						EVEROLIMUS					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
高血圧緊急症							1 (0.3)					
起立性低血圧							1 (0.3)					
蒼白							2 (0.5)					
静脈炎							2 (0.5)					
血栓症							1 (0.3)					
精神障害	78 (19.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	8 (2.0)			68 (17.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	11 (2.8)		
不眠症	28 (6.9)			4 (1.0)			26 (6.5)			5 (1.3)		
不安	27 (6.7)			2 (0.5)			20 (5.0)			1 (0.3)		
うつ病	17 (4.2)			1 (0.2)			12 (3.0)			2 (0.5)		
錯乱状態	7 (1.7)			1 (0.2)			7 (1.8)					
激越	6 (1.5)	1 (0.2)					1 (0.3)					
譫妄	4 (1.0)						5 (1.3)	1 (0.3)				
易刺激性	4 (1.0)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
精神状態変化	4 (1.0)	1 (0.2)					2 (0.5)	1 (0.3)				
幻覚	3 (0.7)	1 (0.2)					2 (0.5)					
リビドー減退	3 (0.7)			2 (0.5)								
感情障害	2 (0.5)			2 (0.5)			2 (0.5)					
失見当識	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 40）

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（%）
落ち着きのなさ	2 (0.5)			1 (0.2)								
自殺既遂	1 (0.2)		1 (0.2)				1 (0.3)		1 (0.3)			
睡眠異常	1 (0.2)											
多幸気分	1 (0.2)			1 (0.2)								
幻視	1 (0.2)											
精神障害	1 (0.2)											
気分変化	1 (0.2)						4 (1.0)			2 (0.5)		
気分動揺	1 (0.2)			1 (0.2)								
神経過敏	1 (0.2)											
人格変化	1 (0.2)			1 (0.2)								
感情不安定							1 (0.3)					
攻撃性							1 (0.3)					
歯ぎしり							1 (0.3)			1 (0.3)		
抑うつ気分							1 (0.3)					
心因性疼痛障害							1 (0.3)					
腎および尿路障害	75 (18.5)	16 (3.9)		14 (3.4)	5 (1.2)		73 (18.4)	17 (4.3)	1 (0.3)	22 (5.5)	6 (1.5)	
頻尿	15 (3.7)			4 (1.0)			13 (3.3)			1 (0.3)		
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)	

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 41）

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 (%)
蛋白尿	6 (1.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			13 (3.3)	3 (0.8)		8 (2.0)	2 (0.5)	
腎不全	6 (1.5)	3 (0.7)		1 (0.2)			1 (0.3)					
尿閉	6 (1.5)						6 (1.5)	1 (0.3)				
排尿困難	5 (1.2)						6 (1.5)	1 (0.3)		3 (0.8)		
血尿	5 (1.2)	1 (0.2)					11 (2.8)	1 (0.3)		2 (0.5)		
夜間頻尿	5 (1.2)						6 (1.5)					
腎機能障害	4 (1.0)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.8)	1 (0.3)		3 (0.8)	1 (0.3)	
腎損傷	3 (0.7)						1 (0.3)					
尿失禁	3 (0.7)						3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.3)		
慢性腎臓病	2 (0.5)						1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
失禁	2 (0.5)						1 (0.3)	1 (0.3)				
閉塞性尿路疾患	2 (0.5)											
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
排尿躊躇	2 (0.5)						1 (0.3)					
尿流量減少	2 (0.5)											
膀胱痛	1 (0.2)											
膀胱痙縮	1 (0.2)											
着色尿	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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 42）

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（%）
尿意切迫	1 (0.2)						3 (0.8)					
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)					4 (1.0)	3 (0.8)				
中毒性ネフロパシー	1 (0.2)			1 (0.2)								
多尿	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
腎腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎臓痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
有痛性排尿困難	1 (0.2)											
切迫性尿失禁	1 (0.2)											
尿路閉塞	1 (0.2)											
非感染性膀胱炎							3 (0.8)			1 (0.3)		
糖尿							2 (0.5)			1 (0.3)		
緊張性膀胱							1 (0.3)					
腎仙痛							1 (0.3)	1 (0.3)				
腎尿細管壊死							1 (0.3)	1 (0.3)				
尿路痛							2 (0.5)					
傷害、中毒および処置合併症	65 (16.0)	11 (2.7)		14 (3.4)			43 (10.8)	7 (1.8)		6 (1.5)	1 (0.3)	
注入に伴う反応	13 (3.2)			13 (3.2)								
転倒	6 (1.5)	1 (0.2)					4 (1.0)					

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

因果関係の判定基準：

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

なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．

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

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 43）

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 (%)
裂傷	6 (1.5)											
処置による疼痛	5 (1.2)	1 (0.2)					3 (0.8)					
挫傷	4 (1.0)			1 (0.2)			6 (1.5)			2 (0.5)		
歯牙破折	3 (0.7)						1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
鎖骨骨折	2 (0.5)											
上顎炎	2 (0.5)											
上腕骨骨折	2 (0.5)	1 (0.2)										
関節損傷	2 (0.5)						1 (0.3)					
放射線皮膚損傷	2 (0.5)											
皮膚擦過傷	2 (0.5)											
創合併症	2 (0.5)	1 (0.2)										
術後貧血	1 (0.2)											
吻合部出血	1 (0.2)											
足関節部骨折	1 (0.2)											
節足動物咬傷	1 (0.2)						4 (1.0)			1 (0.3)		
造影剤反応	1 (0.2)						1 (0.3)					
薬剤誤投与	1 (0.2)	1 (0.2)										
耳擦過傷	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 44）

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（%）
気管内挿管合併症	1 (0.2)											
擦過傷	1 (0.2)											
骨折	1 (0.2)	1 (0.2)										
胃腸吻合合併症	1 (0.2)											
切開部位痛	1 (0.2)						1 (0.3)					
関節脱臼	1 (0.2)											
靭帯捻挫	1 (0.2)						1 (0.3)					
眼窩周囲血腫	1 (0.2)											
処置後合併症	1 (0.2)	1 (0.2)										
処置後出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
処置による悪心	1 (0.2)											
肋骨骨折	1 (0.2)						3 (0.8)					
皮膚創傷	1 (0.2)											
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					
脊椎骨折	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
サンバーン	1 (0.2)											
熱傷	1 (0.2)											
各種物質毒性	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 45）

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（%）
創傷	1 (0.2)						6 (1.5)			2 (0.5)		
事故							1 (0.3)					
節足動物刺傷							1 (0.3)					
頸椎骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
大腿骨骨折							2 (0.5)	1 (0.3)				
仙骨骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
手骨折							1 (0.3)					
瘢痕ヘルニア							2 (0.5)	1 (0.3)				
四肢損傷							1 (0.3)					
下肢骨折							1 (0.3)	1 (0.3)				
過量投与							1 (0.3)					
放射線損傷							1 (0.3)					
交通事故							1 (0.3)					
外傷性潰瘍							2 (0.5)			1 (0.3)		
上肢骨折							1 (0.3)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	63 (15.5)	35 (8.6)	8 (2.0)				40 (10.1)	13 (3.3)	20 (5.0)			
悪性新生物進行	22 (5.4)	12 (3.0)	8 (2.0)				24 (6.0)	4 (1.0)	20 (5.0)			
腫瘍疼痛	11 (2.7)	3 (0.7)					4 (1.0)	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 46）

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（%）
中枢神経系転移	6 (1.5)	5 (1.2)										
癌疼痛	4 (1.0)	4 (1.0)					2 (0.5)					
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)						1 (0.3)					
転移部痛	3 (0.7)	1 (0.2)					1 (0.3)					
膵転移	2 (0.5)	2 (0.5)										
扁平上皮癌	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)										
口唇扁平上皮癌	1 (0.2)											
脂肪腫	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)											
メラノサイト性母斑	1 (0.2)						1 (0.3)					
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)					

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

因果関係の判定基準：

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

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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 47）

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 (%)
新生物	1 (0.2)											
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
新生物腫脹	1 (0.2)											
脂漏性角化症	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)				
眼障害	57 (14.0)	2 (0.5)		21 (5.2)			40 (10.1)			24 (6.0)		
眼乾燥	10 (2.5)			5 (1.2)			6 (1.5)			5 (1.3)		
流涙増加	9 (2.2)			5 (1.2)			6 (1.5)			6 (1.5)		
霧視	8 (2.0)			3 (0.7)			3 (0.8)					
視力障害	6 (1.5)			3 (0.7)			8 (2.0)			4 (1.0)		
複視	4 (1.0)			2 (0.5)								
白内障	3 (0.7)	1 (0.2)					1 (0.3)					
眼の障害	3 (0.7)			1 (0.2)								
結膜出血	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 48）

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 (%)
眼痛	2 (0.5)			1 (0.2)								
眼そう痒症	2 (0.5)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
眼瞼浮腫	2 (0.5)			1 (0.2)			3 (0.8)			3 (0.8)		
眼窩周囲浮腫	2 (0.5)			1 (0.2)			4 (1.0)			4 (1.0)		
視力低下	2 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
硝子体剥離	2 (0.5)											
眼瞼炎	1 (0.2)											
失明	1 (0.2)						1 (0.3)					
霰粒腫	1 (0.2)											
結膜充血	1 (0.2)											
角膜障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼出血	1 (0.2)											
眼刺激	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
眼球浮腫	1 (0.2)											
眼瞼下垂	1 (0.2)											
緑内障	1 (0.2)											
虹彩毛様体炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
角膜炎	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 49）

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（%）
涙器障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼充血	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)					
眼傍結合織炎	1 (0.2)											
羞明	1 (0.2)											
瞼裂斑	1 (0.2)											
翼状片	1 (0.2)											
硝子体浮遊物	1 (0.2)						1 (0.3)					
硝子体出血	1 (0.2)											
眼球乾燥症	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼瞼紅斑							1 (0.3)					
眼脂							1 (0.3)			1 (0.3)		
眼部腫脹							3 (0.8)			2 (0.5)		
眼瞼刺激							1 (0.3)					
眼窩浮腫							1 (0.3)					
眼窩脂肪ヘルニア							1 (0.3)			1 (0.3)		
網膜血管障害							1 (0.3)					
心臓障害	42 (10.3)	14 (3.4)	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.2)		31 (7.8)	15 (3.8)	1 (0.3)	8 (2.0)	3 (0.8)	
狭心症	7 (1.7)	2 (0.5)					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．

表 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 50）

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（%）
動悸	7 (1.7)			2 (0.5)			5 (1.3)			2 (0.5)		
心房細動	6 (1.5)	2 (0.5)					7 (1.8)	5 (1.3)				
心筋梗塞	6 (1.5)	5 (1.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	1 (0.3)				
頻脈	6 (1.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)		5 (1.3)			1 (0.3)		
徐脈	5 (1.2)			1 (0.2)								
心不全	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)				3 (0.8)	2 (0.5)				
洞性徐脈	3 (0.7)											
急性冠動脈症候群	2 (0.5)	2 (0.5)										
心房粗動	2 (0.5)						1 (0.3)	1 (0.3)				
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)										
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.3)	1 (0.3)				
うっ血性心不全	1 (0.2)						3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心粗動	1 (0.2)						1 (0.3)			1 (0.3)		
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)	
頻脈性不整脈	1 (0.2)						1 (0.3)					
第一度房室ブロック							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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 51）

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 (%)
慢性心不全							1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.3)	1 (0.3)	
心肺停止							1 (0.3)		1 (0.3)			
心嚢液貯留							4 (1.0)	1 (0.3)				
洞性頻脈							1 (0.3)			1 (0.3)		
上室性頻脈							1 (0.3)	1 (0.3)				
心室性期外収縮							1 (0.3)					
内分泌障害	40 (9.9)	4 (1.0)		33 (8.1)	3 (0.7)		9 (2.3)	1 (0.3)		4 (1.0)		
甲状腺機能低下症	28 (6.9)	1 (0.2)		24 (5.9)	1 (0.2)		6 (1.5)			2 (0.5)		
甲状腺機能亢進症	9 (2.2)			7 (1.7)			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)				
下垂体炎	2 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.5)	1 (0.2)							
クッシング症候群	1 (0.2)											
性腺機能低下	1 (0.2)											
下垂体過形成	1 (0.2)			1 (0.2)								
甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
慢性甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
副甲状腺機能亢進症							1 (0.3)			1 (0.3)		
生殖系および乳房障害	24 (5.9)	2 (0.5)		5 (1.2)			13 (3.3)			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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 52）

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 (%)
勃起不全	3 (0.7)			1 (0.2)			2 (0.5)			1 (0.3)		
骨盤痛	3 (0.7)	2 (0.5)					1 (0.3)			1 (0.3)		
良性前立腺肥大症	2 (0.5)											
乳頭痛	2 (0.5)			2 (0.5)								
陰部そう痒症	2 (0.5)			1 (0.2)								
亀頭包皮炎	1 (0.2)											
乳房不快感	1 (0.2)											
乳房うっ滞	1 (0.2)											
乳房痛	1 (0.2)											
乳房圧痛	1 (0.2)											
性器不快感	1 (0.2)			1 (0.2)								
性器発疹	1 (0.2)											
女性化乳房	1 (0.2)						2 (0.5)					
月経過多	1 (0.2)											
乳頭障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
性器浮腫	1 (0.2)											
卵巣嚢胞	1 (0.2)											
陰茎痛	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 53）

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 (%)
前立腺障害	1 (0.2)											
前立腺腫大	1 (0.2)											
陰嚢痛	1 (0.2)											
精巣浮腫	1 (0.2)											
腟出血	1 (0.2)						1 (0.3)					
不規則月経							1 (0.3)					
陰茎浮腫							1 (0.3)					
会陰痛							1 (0.3)					
精巣腫脹							1 (0.3)					
腟分泌物							1 (0.3)					
外陰嚢胞							1 (0.3)					
外陰腟不快感							1 (0.3)					
外陰腟乾燥							1 (0.3)					
耳および迷路障害	19 (4.7)			5 (1.2)			16 (4.0)			4 (1.0)		
耳鳴	8 (2.0)			1 (0.2)			2 (0.5)					
回転性めまい	5 (1.2)			2 (0.5)			9 (2.3)			3 (0.8)		
耳そう痒症	2 (0.5)			2 (0.5)								
耳痛	1 (0.2)						5 (1.3)			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 2.7.6.8-5 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 54）

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（%）
中耳の炎症	1 (0.2)											
乗物酔い	1 (0.2)											
鼓膜穿孔	1 (0.2)											
耳不快感							2 (0.5)			1 (0.3)		
聴力低下							1 (0.3)					
免疫系障害	19 (4.7)	1 (0.2)		9 (2.2)	1 (0.2)		5 (1.3)			1 (0.3)		
過敏症	12 (3.0)			8 (2.0)			4 (1.0)			1 (0.3)		
季節性アレルギー	6 (1.5)											
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
食物アレルギー	1 (0.2)											
薬物過敏症							1 (0.3)					
肝胆道系障害	11 (2.7)	5 (1.2)		4 (1.0)	2 (0.5)		12 (3.0)	4 (1.0)		3 (0.8)		
胆嚢炎	2 (0.5)						2 (0.5)	1 (0.3)				
肝機能異常	2 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.3)			1 (0.3)		
脂肪肝	2 (0.5)											
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝臓痛	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 2.7.6.8-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-03/CA209025 試験）（続き 55）

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（%）
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高ビリルビン血症	1 (0.2)			1 (0.2)								
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)										
門脈圧亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)										
胆管閉塞							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆石症							1 (0.3)					
薬物性肝障害							1 (0.3)	1 (0.3)				
胆嚢痛							2 (0.5)	1 (0.3)				
肝腫大							1 (0.3)					
黄疸							1 (0.3)					
肝障害							2 (0.5)			2 (0.5)		
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.7)						1 (0.3)					
包茎	2 (0.5)											
表皮母斑	1 (0.2)											
陰嚢水瘤							1 (0.3)					
不明							1 (0.3)					
不明							1 (0.3)					

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

因果関係の判定基準：

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

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 6.1 及び Table S 6.5 を改変］