2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.3 臨床検査値の評価 180
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 189
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 189
2.7.4.6 市販後データ 194
2.7.4.7 付録 196

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.4.1-2 治験薬の曝露及び投与状況（016 試験） 9
表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露及び投与状況（16/214 試験） 12
表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露及び投与状況（16/214 試験，日本人） 13
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（016 試験） 15
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の要約（16/214 試験） 16
表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約（16/214 試験，日本人） 16
表 2.7.4.2-4 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験） 18
表 2.7.4.2-5 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体） 42
表 2.7.4.2-6 発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人） 45
表 2.7.4.2-7 死亡理由の内訳（016 試験） 49
表 2.7.4.2-8 死亡理由の内訳（16/214 試験，全体） 51
表 2.7.4.2-9 死亡理由の内訳（16/214 試験，日本人） 51
表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験） 53
表 2.7.4.2-11 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体） 67
表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人） 84

表 2.7.4.2-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）..... 88
表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）..... 94
表 2.7.4.2-15　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）..... 103
表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）..... 112
表 2.7.4.2-17　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）..... 128
表 2.7.4.2-18　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 133
表 2.7.4.2-19　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 137
表 2.7.4.2-20　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 140
表 2.7.4.2-21　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 144
表 2.7.4.2-22　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 146
表 2.7.4.2-23　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 150
表 2.7.4.2-24　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 152
表 2.7.4.2-25　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 155
表 2.7.4.2-26　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 157
表 2.7.4.2-27　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 161
表 2.7.4.2-28　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 163
表 2.7.4.2-29　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 168
表 2.7.4.2-30　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）..... 171
表 2.7.4.2-31　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）..... 175
表 2.7.4.3-1　肝機能異常の発現頻度（016 試験）..... 181
表 2.7.4.3-2　肝機能異常の発現頻度（16/214 試験，全体）..... 184
表 2.7.4.3-3　肝機能異常の発現頻度（16/214 試験，日本人）..... 185
表 2.7.4.3-4　甲状腺機能異常の発現頻度（016 試験）..... 186
表 2.7.4.3-5　甲状腺機能異常の発現頻度（16/214 試験，全体）..... 187
表 2.7.4.3-6　甲状腺機能異常の発現頻度（16/214 試験，日本人）..... 188

表 2.7.4.5-1　サブグループ別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（16/214 試験）
..... 189
表 2.7.4.5-2　Intermediate リスク及び poor リスク被験者における安全性の要約
（16/214 試験） 191
表 2.7.4.5-3　PD-L1 発現状況別の有害事象の発現頻度の要約（16/214 試験） 191
表 2.7.4.7-1　死亡例の一覧（016 試験） 197
表2.7.4.7-2　死亡例の一覧（16/214 試験） 201
表2.7.4.7-3　重篤な有害事象の一覧表（016 試験） 235
表2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（16/214 試験） 261
表2.7.4.7-5　留意すべき有害事象の定義（016 試験，16/214 試験） 411
表 2.7.4.7-6　臨床検査値のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（016 試験） 419
表 2.7.4.7-7　臨床検査値のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（16/214 試験，全体） 437
表 2.7.4.7-8　臨床検査値のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブル（16/214 試験，日本人） 449

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
free T3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
IMAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	－
IMS	Intercontinental Marketing Services	－
LLN	Lower limit of normal	施設基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NIVO＋IPI 併用群	－	ニボルマブとイピリムマブの併用群
NIVO3＋IPI1 併用群	－	ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群
NIVO1＋IPI3 併用群	－	ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群
NIVO3＋IPI3 併用群	－	ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PT	Preferred term	基本語
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞がん
SOC	System organ class	器官別大分類
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	施設基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示した.

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）とイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下，イピリムマブ）の併用療法の未治療の腎細胞がん（RCC）患者における安全性は，未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214 試験，以下 16/214 試験）及び進行性又は転移性の RCC 患者を対象とした海外第 I 相試験（CA209016 試験，以下 016 試験）の結果に基づき評価した．016 試験は RCC 患者にニボルマブをイピリムマブ，スニチニブ又はパゾパニブと併用投与した際の最大耐量及び推奨用量を検討した試験であるため，本項ではニボルマブとイピリムマブの併用群の安全性の結果を記載し，その他の群の結果は 2.7.6 に示した.

他方，未治療の RCC 患者に対するニボルマブの単剤療法は海外第 I b 相試験（CA209009 試験）で，イピリムマブの単剤療法は海外第Ⅱ相試験（MDX010-11 試験）で評価されており，両試験の結果は参考資料として 2.7.6 に示した.

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	安全性 評価対象者数
海外試験				
第 I 相 CA209016 （評価資料）	進行性又は転移性の RCC 患者 a)	非盲検， 非対照	①ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ②ニボルマブ 1 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ③ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 3 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 ④ニボルマブ 2 又は 5 mg/kg Q3W，静脈内投与+スニチニブ 50 mg，QD，経口投与 ⑤ニボルマブ 2 mg/kg Q3W，静脈内投与+パゾパニブ 800 mg，QD，経口投与	［All treated subjects］ ①47 名 ②47 名 ③6 名 ④33 名 ⑤20 名

a）ニボルマブとイピリムマブ併用群は，淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．.
RCC：腎細胞がん，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，QD：1 日 1 回

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	対象	試験 デザイン	用法・用量	安全性 評価対象者数
国際共同試験				
第Ⅲ相 ONO-4538-16/ CA209214 （評価資料）	未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	非盲検 実薬対照	ニボルマブとイピリムマブ併用： ニボルマブ 3 mg/kg+イピリムマブ 1 mg/kg 併用，Q3W，4 回投与，静脈内投与 その後，ニボルマブ 3 mg/kg，Q2W，静脈内投与 スニチニブ： 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与した後に 2 週間休薬するサイクルを継続	［All treated subjects］ 1082 名 ［日本人：72 名］ ニボルマブとイピリムマブ併用群：547 名 ［日本人：38 名］ スニチニブ群：535 名 ［日本人：34 名］

a）ニボルマブとイピリムマブ併用群は，淡明細胞型 RCC 患者を対象とした．
RCC：腎細胞がん，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

1）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

安全性の評価対象集団は治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインなどとした．

有害事象は，特に断りのない限り，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 18.1 の基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，米国国立がん研究所（NCI）‐有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 を用いて判定した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定することとした．

有害事象の収集期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日までとした．有害事象の集計期間は，留意すべき有害事象は最終投与後 30 日まで，その他は最終投与後 100 日までとした．

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

安全性の評価対象集団は治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査及びバイタルサインなどとした．

有害事象は，特に断りのない限り，MedDRA ver 20.0 を用いて PT に読み替え，SOC による分類を行った．有害事象の Grade は，NCI-CTCAE v4.0 を用いて判定した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在する，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象の間には，妥当な因果関係が存在しない）で判定した．

有害事象の収集期間は，治験薬の最終投与後 100 日までとした．本項で記述する有害事象の集計期間は，免疫介在性有害事象（IMAE）のみ最終投与後 100 日まで，その他は最終投与後 30 日までとした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1） 海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験におけるニボルマブとイピリムマブの併用群の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-2 に示した．ニボルマブとイピリムマブの併用投与では，ニボルマブ（1 又は 3 mg/kg）とイピリムマブ（1 又は 3 mg/kg）を 3 週間間隔で 4 回投与した後，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で投与した．

投与期間を通じてのニボルマブの投与回数の中央値（最小値～最大値）はニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI1 併用群）で 10.0 回（1～71 回），ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO1＋IPI3 併用群）で 7.0 回（1～73 回），ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg の併用群（NIVO3＋IPI3 併用群）で 9.5 回（2～29 回）であった．［総括報告書 5.3.5.1-1，Table S.4.1F.1］

NIVO3＋IPI1 併用群，NIVO1＋IPI3 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群で，ニボルマブの相対用量強度が 90%以上の被験者はそれぞれ 78.7%，38.3%及び 16.7%，イピリムマブの相対用量強度が 90%以上の被験者はそれぞれ 97.9%，89.4%及び 50.0%であった．

NIVO3＋IPI1 併用群，NIVO1＋IPI3 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群で，ニボルマブの投与期間の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 24.14 週（0.1～150.1 週），24.86 週（0.1～147.9 週）及び 33.50 週（9.3～74.1 週），イピリムマブの投与期間の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 9.14 週（0.1～12.1 週），9.14 週（0.1～15.9 週）及び 7.71 週（3.0～12.1 週）であった．

NIVO3＋IPI1 併用群，NIVO1＋IPI3 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群で，ニボルマブの総投与量の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 29.75 mg/kg（2.9～213.1 mg/kg），13.00 mg/kg（1.0～198.4 mg/kg）及び 28.54 mg/kg（6.0～87.5 mg/kg），イピリムマブの総投与量の中央値（最小値～最大値）は 4.00 mg/kg（1.0～4.1 mg/kg），11.90 mg/kg（3.0～12.1 mg/kg）及び 8.93 mg/kg（6.0～9.2 mg/kg）であった．

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Study Drug	Phase		IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
NIVOLUMAB	OVERALL	N	47	47	6
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)			
		MEAN	42.92	42.29	32.81
		MEDIAN	24.14	24.86	33.50
		MIN-MAX	0.1 - 150.1	0.1 - 147.9	9.3 - 74.1
		STANDARD DEVIATION	44.589	43.430	23.207
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT			
		MEAN	55.86	44.25	34.07
		MEDIAN	29.75	13.00	28.54
		MIN-MAX	2.9 - 213.1	1.0 - 198.4	6.0 - 87.5
		STANDARD DEVIATION	61.140	58.529	29.894
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
		>= 110%	0	0	0
		90% -< 110%	37 (78.7)	18 (38.3)	1 (16.7)
		70% -< 90%	7 (14.9)	14 (29.8)	1 (16.7)
		50% -< 70%	1 (2.1)	11 (23.4)	3 (50.0)
		< 50%	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (16.7)

Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received
Relative dose intensity is defined as the actual dose received divided by planned dose
Treatment: IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab;

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.4.1F.1 を改変］

表 2.7.4.1-2　治験薬の曝露及び投与状況（016 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

Study Drug	Phase		IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
IPILIMUMAB	INDUCT	N	47	47	6
		DURATION OF THERAPY (WEEKS)			
		MEAN	8.03	8.23	7.83
		MEDIAN	9.14	9.14	7.71
		MIN-MAX	0.1 - 12.1	0.1 - 15.9	3.0 - 12.1
		STANDARD DEVIATION	3.142	3.533	3.340
		CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT			
		MEAN	3.50	9.94	8.01
		MEDIAN	4.00	11.90	8.93
		MIN-MAX	1.0 - 4.1	3.0 - 12.1	6.0 - 9.2
		STANDARD DEVIATION	0.979	2.784	1.563
		RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
		>= 110%	42 (89.4)	37 (78.7)	3 (50.0)
		90% -< 110%	4 (8.5)	5 (10.6)	0
		70% -< 90%	1 (2.1)	2 (4.3)	2 (33.3)
		50% -< 70%	0	3 (6.4)	1 (16.7)
		< 50%	0	0	0

Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received
Relative dose intensity is defined as the actual dose received divided by planned dose
Treatment: IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab;

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.4.1F.1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-3 に，日本人の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.4.1-4 に示した．

（1） 全体

ニボルマブとイピリムマブの併用群（NIVO＋IPI 併用群）では，ニボルマブ 3 mg/kg とイピリムマブ 1 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した後，ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与した．治験薬を 1 回以上投与された被験者は 547 名であった．投与期間を通じての投与回数の中央値（最小値～最大値）はニボルマブが 14.0 回（1～63 回），イピリムマブが 4.0 回（1～4 回）であった．相対用量強度が 90%以上の被験者は，ニボルマブで 87.6%，イピリムマブで 80.3%であった．投与期間の中央値は 7.85 カ月［95%信頼区間（CI）：6.47～8.44］であった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Figure 6.1-1］．総投与量の中央値（最小値～最大値）はニボルマブが 41.03 mg/kg（2.9～188.3 mg/kg），イピリムマブが 4.00 mg/kg（1.0～6.0 mg/kg）であった．

スニチニブ群では，スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した後，2 週間休薬するサイクルを継続した．治験薬を 1 回以上投与された被験者は 535 名であった．投与回数の中央値（最小値～最大値）は 154.0 回（1～838 回）であり，相対用量強度が 90%以上の被験者は 54.0%であった．投与期間の中央値は 7.82 カ月［95%CI：6.44～8.51］であった［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Figure 6.1-1］．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 7000.00 mg（50.0～41900.0 mg）であった．

（2） 日本人

NIVO＋IPI 併用群で，治験薬を 1 回以上投与された被験者は 38 名であった．投与期間を通じての投与回数の中央値（最小値～最大値）はニボルマブが 19.5 回（1～52 回），イピリムマブが 4.0 回（1～4 回）であった．相対用量強度が 90%以上の被験者は，ニボルマブで 89.5%，イピリムマブで 76.3%であった．投与期間の中央値は 9.58 カ月［95%CI：3.48，20.30］であった［5.3.5.1-2.2，Figure S.4.1］．総投与量の中央値（最小値～最大値）はニボルマブが 58.63 mg/kg（3.0～155.9 mg/kg），イピリムマブが 3.99 mg/kg（1.0～4.0 mg/kg）であった．

スニチニブ群で治験薬を 1 回以上投与された被験者は 34 名であった．投与回数の中央値（最小値～最大値）は 231.5 回（15～504 回）であり，相対用量強度が 90%以上の被験者は 2.9%であった．投与期間の中央値は 11.70 カ月［95%CI：5.06，－］であった［5.3.5.1-2.2，Figure S.4.1］．総投与量の中央値（最小値～最大値）は 6812.50 mg（750.0～18887.5 mg）であった．

表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露及び投与状況（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547		Sunitinib N = 535
	Nivolumab	**Ipilimumab**	**Sunitinib**
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	20.9 (18.69)	3.6 (0.81)	208.8 (163.92)
MEDIAN (MIN - MAX)	14.0 (1 - 63)	4.0 (1 - 4)	154.0 (1 - 838)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	62.39 (55.779)	3.63 (0.817)	8702.83 (6743.477)
MEDIAN (MIN - MAX)	41.03 (2.9 - 188.3)	4.00 (1.0 - 6.0)	7000.00 (50.0 - 41900.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	2 (0.4)	2 (0.4)	108 (20.2)
90% TO < 110%	477 (87.2)	437 (79.9)	181 (33.8)
70% TO < 90%	64 (11.7)	81 (14.8)	149 (27.9)
50% TO < 70%	4 (0.7)	23 (4.2)	87 (16.3)
< 50%	0	4 (0.7)	10 (1.9)
MISSING	0	0	0
AVERAGE DAILY DOSE (MG/DAY) (2)			
MEAN (SD)			31.26 (8.611)
MEDIAN (MIN - MAX)			31.33 (14.2 - 50.0)

(1) Dose units are mg for Sunitinib and mg/kg for Nivolumab/Ipilimumab.
(2) Only for Sunitinib.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 6.1-1］

表 2.7.4.1-4　治験薬の曝露及び投与状況（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 38		Sunitinib N = 34
	Nivolumab	Ipilimumab	Sunitinib
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
MEAN (SD)	21.0 (17.54)	3.6 (0.89)	214.1 (141.15)
MEDIAN (MIN - MAX)	19.5 (1 - 52)	4.0 (1 - 4)	231.5 (15 - 504)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	63.08 (52.574)	3.53 (0.884)	6900.00 (4782.378)
MEDIAN (MIN - MAX)	58.63 (3.0 - 155.9)	3.99 (1.0 - 4.0)	6812.50 (750.0 - 18887.5)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	0	0	1 (2.9)
90% TO < 110%	34 (89.5)	29 (76.3)	0
70% TO < 90%	4 (10.5)	6 (15.8)	8 (23.5)
50% TO < 70%	0	3 (7.9)	19 (55.9)
< 50%	0	0	6 (17.6)
MISSING	0	0	0
AVERAGE DAILY DOSE (MG/DAY) (2)			
MEAN (SD)			20.86 (6.526)
MEDIAN (MIN - MAX)			18.59 (14.2 - 50.0)

(1) Dose units are mg for Sunitinib and mg/kg for Nivolumab/Ipilimumab.
(2) Only for Sunitinib.

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.4.1］

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験でニボルマブとイピリムマブを併用投与した 3 群の被験者における患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1.2］に示した．

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験で無作為化された被験者（全リスクの被験者）及び日本人被験者の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1.2］に示した．

すべての無作為化された被験者の患者背景，人口統計学的変数及び他の基準値の特性について，両群間で特筆すべき差異は認められなかった．すべての日本人の無作為化された被験者では男性の割合（NIVO＋IPI 併用群：84.2%，スニチニブ群：73.5%，以下同順），International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）予後スコアが 3～6 であった被験者の割合（15.8%，5.9%）及び病変部位が 3 カ所以上認められた被験者の割合（39.5%，17.6%）が NIVO＋IPI 併用群で数値上高く，65 歳以上の割合（55.3%，73.5%）及び腎摘除を受けた被験者の割合（71.1%，82.4%）がスニチニブ群で数値上高かったが，これら以外では両群間で特筆すべき差異は認められなかった．

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）の安全性の結果の要約

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した.

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Arm I-1 IPI1 + NIV3 N = 47		Arm I-3 IP13 + NIV1 N = 47		Arm IN-3 IPI3 + NIV3 N = 6	
Death, n (%)	16 (34.0)		18 (38.3)		0	
Within 30 Days of Last Dose	0		1 (2.1)		0	
Within 100 Days of Last Dose	3 (6.4)		4 (8.5)		0	
Due to Study Drug Toxicity	0		0		0	
	Any Grade	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality SAEs, n (%)	29 (61.7)	20 (42.6)	30 (63.8)	24 (51.0)	4 (66.7)	4 (66.7)
Drug-related SAEs, n (%)	11 (23.4)	9 (19.1)	16 (34.0)	16 (34.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
All-causality AEs Leading to Discontinuation, n (%)	5 (10.6)	3 (6.4)	15 (31.9)	11 (23.4)	2 (33.3)	0
Drug-related AEs Leading to Discontinuation, n (%)	5 (10.6)	3 (6.4)	13 (27.7)	9 (19.1)	2 (33.3)	0
All-causality AEs, n (%)	47 (100.0)	33 (70.2)	47 (100.0)	34 (72.3)	6 (100.0)	6 (100.0)
Drug-related AEs, n (%)	43 (91.5)	18 (38.3)	45 (95.7)	29 (61.7)	6 (100.0)	5 (83.3)

AE = adverse event; NIVO3+IPI1 = nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg; NIVO1+IPI3 = nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg; NIVO3+IPI3 = nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg; SAE = serious adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験） Table 8.1-1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）の安全性の結果の要約

16/214 試験における全体の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に，日本人の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 に示した.

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の要約（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547		Sunitinib N = 535	
DEATHS, n (%)	159 (29.1)		202 (37.8)	
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	23 (4.2)		25 (4.7)	
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	50 (9.1)		77 (14.4)	
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	7 (1.3)		4 (0.7)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL-CAUSALITY SAEs, n (%)	305 (55.8)	227 (41.5)	213 (39.8)	161 (30.1)
DRUG-RELATED SAEs, n (%)	162 (29.6)	121 (22.1)	81 (15.1)	64 (12.0)
ALL-CAUSALITY AEs LEADING TO DC, n (%)	168 (30.7)	118 (21.6)	114 (21.3)	74 (13.8)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC, n (%)	118 (21.6)	84 (15.4)	63 (11.8)	37 (6.9)
ALL-CAUSALITY AEs, n (%)	544 (99.5)	357 (65.3)	532 (99.4)	407 (76.1)
DRUG-RELATED AEs, n (%)	509 (93.1)	250 (45.7)	521 (97.4)	335 (62.6)

AE = adverse event; DC = discontinuation; SAE = serious adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 8.1-1 を改変］

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の要約（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 38		Sunitinib N = 34	
DEATHS, n (%)	5 (13.2)		5 (14.7)	
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	1 (2.6)		0	
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	4 (10.5)		0	
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	1 (2.6)		0	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL-CAUSALITY SAEs, n (%)	24 (63.2)	20 (52.6)	9 (26.5)	9 (26.5)
DRUG-RELATED SAEs, n (%)	16 (42.1)	11 (28.9)	5 (14.7)	5 (14.7)
ALL-CAUSALITY AEs LEADING TO DC, n (%)	15 (39.5)	12 (31.6)	9 (26.5)	6 (17.6)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC, n (%)	12 (31.6)	10 (26.3)	7 (20.6)	5 (14.7)
ALL-CAUSALITY AEs, n (%)	38 (100.0)	28 (73.7)	34 (100.0)	31 (91.2)
DRUG-RELATED AEs, n (%)	33 (86.8)	20 (52.6)	34 (100.0)	31 (91.2)

AE = adverse event; DC = discontinuation; SAE = serious adverse event.
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.1a，Table S.6.2a，Table S.6.3a，Table S.6.15，Table S.6.17a，Table S.6.19a，Table S.6.23a 及び Table S.6.24a を改変］

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

1）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群において発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した.

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，有害事象はすべての被験者で認められ，副作用はそれぞれ 91.5%（43 名），95.7%（45 名）及び 100%（6 名）に認められた.

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（20%以上）有害事象及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（3 名以上）有害事象は以下のとおりであった.

- NIVO3＋IPI1 併用群：疲労 66.0%（31 名），咳嗽 53.2%（25 名），関節痛 51.1%（24 名），発熱及び悪心各 40.4%（19 名），そう痒症及び発疹各 38.3%（18 名），背部痛 34.0%（16 名），下痢，嘔吐及び頭痛各 31.9%（15 名），便秘 29.8%（14 名），悪寒，呼吸困難及び食欲減退各 27.7%（13 名），末梢性浮腫 25.5%（12 名），腹痛，筋肉痛，リパーゼ増加及び皮膚乾燥各 23.4%（11 名），浮動性めまい及び甲状腺機能低下症各 21.3%（10 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：疲労 74.5%（35 名），悪心 55.3%（26 名），下痢 53.2%（25 名），そう痒症 44.7%（21 名），リパーゼ増加及び食欲減退各 40.4%（19 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 34.0%（16 名），発疹 31.9%（15 名），嘔吐，便秘及び咳嗽各 29.8%（14 名），末梢性浮腫，頭痛及び甲状腺機能低下症各 27.7%（13 名），発熱，腹痛，関節痛及び浮動性めまい各 25.5%（12 名），呼吸困難及び体重減少各 23.4%（11 名），筋肉痛，脱水及び貧血各 21.3%（10 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：疲労及び発熱各 6 名，下痢，関節痛，咳嗽，甲状腺機能低下症及び食欲減退各 5 名，悪心，頭痛，発疹，筋肉痛及び体重減少各 4 名，嘔吐，そう痒症，多汗症，末梢性浮腫，悪寒，筋痙縮，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，甲状腺機能亢進症及び不眠症各 3 名

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（20%以上）副作用及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（3 名以上）副作用は以下のとおりであった.

- NIVO3＋IPI1 併用群：疲労 51.1%（24 名），発疹及びそう痒症各 31.9%（15 名），悪心 27.7%（13 名），関節痛 25.5%（12 名），悪寒及び下痢各 23.4%（11 名），発熱 21.3%（10 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：疲労 68.1%（32 名），悪心及び下痢各 44.7%（21 名），そう痒症 36.2%（17 名），リパーゼ増加 34.0%（16 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 31.9%（15 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退各 29.8%（14 名），甲状腺機能低下症 27.7%（13 名），発疹 25.5%（12 名），嘔吐 23.4%（11 名），関節痛 21.3%（10 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：疲労 6 名，甲状腺機能低下症 5 名，頭痛，発熱，関節痛，体重減少及び食欲減退各 4 名，悪心，発疹，そう痒症，多汗症，悪寒，筋肉痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各 3 名

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	47	(100.0)	33	(70.2)	3	(6.4)	43	(91.5)	18	(38.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	40	(85.1)	4	(8.5)			28	(59.6)	2	(4.3)		
疲労	31	(66.0)	1	(2.1)			24	(51.1)				
発熱	19	(40.4)	2	(4.3)			10	(21.3)	2	(4.3)		
悪寒	13	(27.7)					11	(23.4)				
末梢性浮腫	12	(25.5)					1	(2.1)				
胸痛	5	(10.6)										
胃腸障害	38	(80.9)	7	(14.9)			24	(51.1)	5	(10.6)		
悪心	19	(40.4)	1	(2.1)			13	(27.7)	1	(2.1)		
下痢	15	(31.9)	3	(6.4)			11	(23.4)	2	(4.3)		
嘔吐	15	(31.9)	1	(2.1)			7	(14.9)	1	(2.1)		
便秘	14	(29.8)	1	(2.1)			3	(6.4)				
腹痛	11	(23.4)	1	(2.1)			6	(12.8)	1	(2.1)		
口内炎	7	(14.9)					5	(10.6)				
消化不良	6	(12.8)					3	(6.4)				
口内乾燥	5	(10.6)					3	(6.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
放屁	5	(10.6)					4	(8.5)				
筋骨格系および結合組織障害	37	(78.7)	4	(8.5)			19	(40.4)				
関節痛	24	(51.1)					12	(25.5)				
背部痛	16	(34.0)	2	(4.3)			3	(6.4)				
筋肉痛	11	(23.4)					8	(17.0)				
側腹部痛	8	(17.0)										
頚部痛	8	(17.0)	1	(2.1)								
四肢痛	8	(17.0)					2	(4.3)				
筋骨格系胸痛	6	(12.8)					2	(4.3)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	(76.6)	5	(10.6)			16	(34.0)				
咳嗽	25	(53.2)	1	(2.1)			5	(10.6)				
呼吸困難	13	(27.7)	1	(2.1)			4	(8.5)				
鼻閉	9	(19.1)					1	(2.1)				
アレルギー性鼻炎	8	(17.0)					2	(4.3)				
発声障害	7	(14.9)	1	(2.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
労作性呼吸困難	7	(14.9)					2	(4.3)				
喘鳴	7	(14.9)										
口腔咽頭痛	6	(12.8)										
胸水	5	(10.6)	1	(2.1)			1	(2.1)				
臨床検査	33	(70.2)	15	(31.9)			22	(46.8)	11	(23.4)		
リパーゼ増加	11	(23.4)	9	(19.1)			9	(19.1)	7	(14.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(19.1)	2	(4.3)			8	(17.0)	2	(4.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(17.0)	2	(4.3)			7	(14.9)	2	(4.3)		
血中クレアチニン増加	8	(17.0)	1	(2.1)			6	(12.8)	1	(2.1)		
体重増加	7	(14.9)	1	(2.1)								
体重減少	5	(10.6)					1	(2.1)				
皮膚および皮下組織障害	32	(68.1)	1	(2.1)			27	(57.4)				
そう痒症	18	(38.3)					15	(31.9)				
発疹	18	(38.3)					15	(31.9)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚乾燥	11	(23.4)					7	(14.9)				
斑状丘疹状皮疹	7	(14.9)	1	(2.1)			5	(10.6)				
多汗症	5	(10.6)					4	(8.5)				
神経系障害	29	(61.7)	5	(10.6)			13	(27.7)				
頭痛	15	(31.9)					7	(14.9)				
浮動性めまい	10	(21.3)					4	(8.5)				
味覚異常	5	(10.6)					3	(6.4)				
感染症および寄生虫症	25	(53.2)	6	(12.8)			2	(4.3)				
上気道感染	9	(19.1)										
代謝および栄養障害	25	(53.2)	7	(14.9)			10	(21.3)	2	(4.3)		
食欲減退	13	(27.7)					6	(12.8)				
脱水	7	(14.9)					1	(2.1)				
高血糖	7	(14.9)	3	(6.4)			1	(2.1)	1	(2.1)		
低ナトリウム血症	6	(12.8)	4	(8.5)			1	(2.1)				
高カリウム血症	5	(10.6)	1	(2.1)			1	(2.1)				
精神障害	18	(38.3)	1	(2.1)								
不眠症	9	(19.1)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
不安	7	(14.9)										
傷害、中毒および処置合併症	14	(29.8)	1	(2.1)			5	(10.6)				
注入に伴う反応	5	(10.6)					5	(10.6)				
心臓障害	13	(27.7)					1	(2.1)				
動悸	6	(12.8)										
頻脈	5	(10.6)										
内分泌障害	13	(27.7)	3	(6.4)			12	(25.5)	2	(4.3)		
甲状腺機能低下症	10	(21.3)					9	(19.1)				
眼障害	12	(25.5)					3	(6.4)				
霧視	6	(12.8)										
血液およびリンパ系障害	10	(21.3)	5	(10.6)			6	(12.8)	1	(2.1)		
貧血	7	(14.9)	2	(4.3)			5	(10.6)	1	(2.1)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	(17.0)	4	(8.5)	3	(6.4)	1	(2.1)	1	(2.1)		
悪性新生物進行	6	(12.8)	3	(6.4)	3	(6.4)						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	47	(100.0)	34	(72.3)	3	(6.4)	45	(95.7)	29	(61.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	39	(83.0)	9	(19.1)			33	(70.2)	3	(6.4)		
疲労	35	(74.5)	6	(12.8)			32	(68.1)	3	(6.4)		
発熱	12	(25.5)					7	(14.9)				
悪寒	9	(19.1)					4	(8.5)				
末梢性浮腫	13	(27.7)	1	(2.1)			5	(10.6)				
疼痛	6	(12.8)	4	(8.5)								
胃腸障害	41	(87.2)	13	(27.7)	1	(2.1)	32	(68.1)	11	(23.4)		
悪心	26	(55.3)					21	(44.7)				
下痢	25	(53.2)	8	(17.0)			21	(44.7)	7	(14.9)		
嘔吐	14	(29.8)					11	(23.4)				
便秘	14	(29.8)					4	(8.5)				
腹痛	12	(25.5)					4	(8.5)				
口内乾燥	8	(17.0)					4	(8.5)				
腹部膨満	5	(10.6)					2	(4.3)				
大腸炎	7	(14.9)	7	(14.9)			7	(14.9)	7	(14.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
筋骨格系および結合組織障害	31	(66.0)	4	(8.5)			18	(38.3)	1	(2.1)		
関節痛	12	(25.5)	1	(2.1)			10	(21.3)				
背部痛	8	(17.0)	1	(2.1)			4	(8.5)				
筋肉痛	10	(21.3)					9	(19.1)				
四肢痛	5	(10.6)										
筋力低下	6	(12.8)					2	(4.3)				
筋骨格痛	5	(10.6)	1	(2.1)			1	(2.1)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	(76.6)	3	(6.4)	1	(2.1)	16	(34.0)				
咳嗽	14	(29.8)					3	(6.4)				
呼吸困難	11	(23.4)	2	(4.3)			4	(8.5)				
鼻閉	6	(12.8)					1	(2.1)				
口腔咽頭痛	5	(10.6)					3	(6.4)				
肺臓炎	5	(10.6)					5	(10.6)				
臨床検査	37	(78.7)	24	(51.1)			30	(63.8)	22	(46.8)		
リパーゼ増加	19	(40.4)	16	(34.0)			16	(34.0)	13	(27.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	(34.0)	6	(12.8)			15	(31.9)	6	(12.8)		

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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47									
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	(34.0)	10	(21.3)			14	(29.8)	10	(21.3)		
血中クレアチニン増加	9	(19.1)	1	(2.1)			7	(14.9)	1	(2.1)		
体重減少	11	(23.4)					7	(14.9)				
アミラーゼ増加	8	(17.0)	3	(6.4)			8	(17.0)	3	(6.4)		
皮膚および皮下組織障害	37	(78.7)	1	(2.1)			30	(63.8)	1	(2.1)		
そう痒症	21	(44.7)					17	(36.2)				
発疹	15	(31.9)					12	(25.5)				
斑状丘疹状皮疹	8	(17.0)	1	(2.1)			8	(17.0)	1	(2.1)		
神経系障害	33	(70.2)	4	(8.5)			22	(46.8)	1	(2.1)		
頭痛	13	(27.7)	1	(2.1)			9	(19.1)	1	(2.1)		
浮動性めまい	12	(25.5)					8	(17.0)				
味覚異常	8	(17.0)					6	(12.8)				
感染症および寄生虫症	25	(53.2)	4	(8.5)			5	(10.6)				
上気道感染	7	(14.9)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
代謝および栄養障害	31	(66.0)	10	(21.3)			21	(44.7)	4	(8.5)		
食欲減退	19	(40.4)					14	(29.8)				
脱水	10	(21.3)	3	(6.4)			5	(10.6)	2	(4.3)		
高血糖	8	(17.0)	4	(8.5)			1	(2.1)				
低ナトリウム血症	6	(12.8)	3	(6.4)			3	(6.4)	1	(2.1)		
高カルシウム血症	5	(10.6)					3	(6.4)				
低マグネシウム血症	6	(12.8)					3	(6.4)				
低リン酸血症	6	(12.8)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
低アルブミン血症	5	(10.6)					2	(4.3)				
精神障害	19	(40.4)	2	(4.3)			5	(10.6)				
不眠症	9	(19.1)					1	(2.1)				
腎および尿路障害	17	(36.2)	3	(6.4)			6	(12.8)	1	(2.1)		
蛋白尿	6	(12.8)	1	(2.1)			4	(8.5)				
内分泌障害	20	(42.6)					20	(42.6)				
甲状腺機能低下症	13	(27.7)					13	(27.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
副腎機能不全	6	(12.8)					6	(12.8)				
甲状腺機能亢進症	8	(17.0)					8	(17.0)				
眼障害	12	(25.5)					3	(6.4)				
霧視	5	(10.6)					1	(2.1)				
流涙増加	5	(10.6)					1	(2.1)				
血管障害	20	(42.6)	3	(6.4)			8	(17.0)	1	(2.1)		
高血圧	6	(12.8)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
潮紅	6	(12.8)					4	(8.5)				
低血圧	7	(14.9)	1	(2.1)			1	(2.1)				
血液およびリンパ系障害	14	(29.8)	3	(6.4)			7	(14.9)	2	(4.3)		
貧血	10	(21.3)	2	(4.3)			5	(10.6)	1	(2.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	6	(100.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	5	(83.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(100.0)	2	(33.3)			6	(100.0)	2	(33.3)		
疲労	6	(100.0)					6	(100.0)				
発熱	6	(100.0)	1	(16.7)			4	(66.7)	1	(16.7)		
悪寒	3	(50.0)					3	(50.0)				
末梢性浮腫	3	(50.0)										
胸痛	1	(16.7)										
無力症	1	(16.7)					1	(16.7)				
粘膜の炎症	1	(16.7)					1	(16.7)				
非心臓性胸痛	1	(16.7)					1	(16.7)				
浮腫	1	(16.7)										
疼痛	1	(16.7)										
全身性炎症反応症候群	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
顔面浮腫	1	(16.7)					1	(16.7)				
倦怠感	1	(16.7)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
胃腸障害	6	(100.0)	2	(33.3)			5	(83.3)	2	(33.3)		
悪心	4	(66.7)					3	(50.0)				
下痢	5	(83.3)	1	(16.7)			2	(33.3)	1	(16.7)		
嘔吐	3	(50.0)					1	(16.7)				
便秘	2	(33.3)					1	(16.7)				
腹痛	2	(33.3)					1	(16.7)				
口内炎	2	(33.3)					1	(16.7)				
消化不良	2	(33.3)										
口内乾燥	1	(16.7)					1	(16.7)				
放屁	2	(33.3)					1	(16.7)				
腹部膨満	1	(16.7)					1	(16.7)				
上腹部痛	1	(16.7)										
大腸炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
レッチング	1	(16.7)										
下腹部痛	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
自己免疫性大腸炎	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
筋骨格系および結合組織障害	6	(100.0)					4	(66.7)				
関節痛	5	(83.3)					4	(66.7)				
背部痛	1	(16.7)										
筋肉痛	4	(66.7)					3	(50.0)				
四肢痛	2	(33.3)					1	(16.7)				
筋痙縮	3	(50.0)					1	(16.7)				
筋力低下	2	(33.3)					1	(16.7)				
筋骨格痛	2	(33.3)					1	(16.7)				
関節炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
関節腫脹	1	(16.7)										
変形性関節症	1	(16.7)					1	(16.7)				
関節可動域低下	1	(16.7)										
ミオパチー	1	(16.7)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(100.0)					3	(50.0)				
咳嗽	5	(83.3)										

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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
呼吸困難	2	(33.3)					2	(33.3)				
鼻閉	1	(16.7)					1	(16.7)				
発声障害	1	(16.7)										
低酸素症	1	(16.7)										
湿性咳嗽	1	(16.7)										
安静時呼吸困難	1	(16.7)										
臨床検査	5	(83.3)	4	(66.7)			5	(83.3)	4	(66.7)		
リパーゼ増加	2	(33.3)	2	(33.3)			2	(33.3)	2	(33.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)					3	(50.0)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)					3	(50.0)				
血中クレアチニン増加	2	(33.3)					2	(33.3)				
体重増加	1	(16.7)										
体重減少	4	(66.7)					4	(66.7)				
アミラーゼ増加	2	(33.3)	2	(33.3)			2	(33.3)	2	(33.3)		

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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
リンパ球数減少	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
皮膚および皮下組織障害	6	(100.0)					4	(66.7)				
そう痒症	3	(50.0)					3	(50.0)				
発疹	4	(66.7)					3	(50.0)				
皮膚乾燥	1	(16.7)					1	(16.7)				
多汗症	3	(50.0)					3	(50.0)				
寝汗	2	(33.3)					1	(16.7)				
紅斑	1	(16.7)					1	(16.7)				
皮膚剥脱	1	(16.7)					1	(16.7)				
皮膚病変	1	(16.7)					1	(16.7)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(16.7)										
皮膚色素過剰	1	(16.7)										
神経系障害	5	(83.3)	2	(33.3)			4	(66.7)	2	(33.3)		
頭痛	4	(66.7)	2	(33.3)			4	(66.7)	2	(33.3)		
浮動性めまい	2	(33.3)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
味覚異常	1	(16.7)					1	(16.7)				
錯感覚	2	(33.3)					2	(33.3)				
振戦	2	(33.3)					1	(16.7)				
失神	1	(16.7)	1	(16.7)								
坐骨神経痛	1	(16.7)										
認知障害	1	(16.7)					1	(16.7)				
知覚過敏	1	(16.7)					1	(16.7)				
感染症および寄生虫症	5	(83.3)	2	(33.3)								
肺感染	1	(16.7)	1	(16.7)								
尿路感染	2	(33.3)										
外陰部炎	1	(16.7)										
鼻炎	1	(16.7)										
気管支炎	1	(16.7)										
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(16.7)										
咽頭炎	1	(16.7)										
ウイルス感染	1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
代謝および栄養障害	5	(83.3)	1	(16.7)			5	(83.3)	1	(16.7)		
食欲減退	5	(83.3)					4	(66.7)				
脱水	1	(16.7)					1	(16.7)				
高血糖	1	(16.7)					1	(16.7)				
低ナトリウム血症	1	(16.7)					1	(16.7)				
高カルシウム血症	1	(16.7)					1	(16.7)				
低カリウム血症	1	(16.7)					1	(16.7)				
低マグネシウム血症	1	(16.7)										
低アルブミン血症	2	(33.3)					2	(33.3)				
低カルシウム血症	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
痛風	1	(16.7)										
高尿酸血症	1	(16.7)										
精神障害	4	(66.7)	1	(16.7)			1	(16.7)				
不眠症	3	(50.0)					1	(16.7)				
不安	1	(16.7)										
精神状態変化	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
うつ病	2	(33.3)	1	(16.7)			1	(16.7)				
易刺激性	1	(16.7)					1	(16.7)				
傷害、中毒および処置合併症	2	(33.3)	1	(16.7)			1	(16.7)				
注入に伴う反応	1	(16.7)					1	(16.7)				
足関節部骨折	1	(16.7)										
骨折	1	(16.7)	1	(16.7)								
腎および尿路障害	4	(66.7)					3	(50.0)				
急性腎不全	1	(16.7)										
蛋白尿	2	(33.3)					2	(33.3)				
血尿	1	(16.7)					1	(16.7)				
心臓障害	2	(33.3)	1	(16.7)			1	(16.7)				
動悸	1	(16.7)										
頻脈	1	(16.7)					1	(16.7)				
徐脈	1	(16.7)										
心筋虚血	1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
内分泌障害	6	(100.0)					6	(100.0)				
甲状腺機能低下症	5	(83.3)					5	(83.3)				
副腎機能不全	2	(33.3)					2	(33.3)				
甲状腺機能亢進症	3	(50.0)					3	(50.0)				
自己免疫性甲状腺機能低下症	1	(16.7)					1	(16.7)				
自己免疫性甲状腺炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
クッシング様症状	1	(16.7)										
内分泌障害	1	(16.7)					1	(16.7)				
リンパ球性下垂体炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
眼障害	4	(66.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
霧視	1	(16.7)										
流涙増加	1	(16.7)										
硝子体浮遊物	1	(16.7)										
眼痛	1	(16.7)										
眼充血	1	(16.7)										
複視	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

表 2.7.4.2-4　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
血管障害	4	(66.7)	2	(33.3)			3	(50.0)	1	(16.7)		
高血圧	3	(50.0)	2	(33.3)			1	(16.7)	1	(16.7)		
潮紅	1	(16.7)					1	(16.7)				
低血圧	2	(33.3)	1	(16.7)			2	(33.3)	1	(16.7)		
静脈炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
血液およびリンパ系障害	2	(33.3)					1	(16.7)				
貧血	1	(16.7)										
血小板減少症	1	(16.7)					1	(16.7)				
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）	1	(16.7)										
悪性新生物進行	1	(16.7)										
耳および迷路障害	1	(16.7)					1	(16.7)				
回転性めまい	1	(16.7)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.2 及び S.6.3.1 を改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-5 に，日本人で発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

（1） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，有害事象はそれぞれ 99.5%（544 名）及び 99.4%（532 名）に，副作用はそれぞれ 93.1%（509 名）及び 97.4%（521 名）に認められた．

各群で発現率が高かった（20%以上）有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：疲労 45.0%（246 名），下痢 37.5%（205 名），そう痒症 32.9%（180 名），悪心 29.8%（163 名），咳嗽 26.5%（145 名），発疹 25.8%（141 名），発熱 24.9%（136 名），関節痛 22.5%（123 名），食欲減退 20.8%（114 名）
- スニチニブ群：下痢 57.9%（310 名），疲労 54.4%（291 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 44.3%（237 名），高血圧 43.2%（231 名），悪心 43.0%（230 名），味覚異常 34.6%（185 名），粘膜の炎症 29.3%（157 名），食欲減退 29.2%（156 名），口内炎 28.6%（153 名），嘔吐 27.9%（149 名），甲状腺機能低下症 27.1%（145 名），咳嗽 23.4%（125 名），頭痛 22.6%（121 名），消化不良 20.9%（112 名），貧血 20.4%（109 名）

各群で発現率が高かった（15%以上）の副作用は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：疲労 36.9%（202 名），そう痒症 28.2%（154 名），下痢 26.5%（145 名），発疹 21.6%（118 名），悪心 19.9%（109 名），リパーゼ増加 16.5%（90 名），甲状腺機能低下症 15.5%（85 名）
- スニチニブ群：下痢 52.0%（278 名），疲労 49.3%（264 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 43.2%（231 名），高血圧 40.4%（216 名），悪心 37.8%（202 名），味覚異常 33.5%（179 名），粘膜の炎症 28.4%（152 名），口内炎 27.9%（149 名），甲状腺機能低下症 25.0%（134 名），食欲減退 24.9%（133 名），嘔吐 20.6%（110 名），消化不良 17.9%（96 名），血小板減少症 17.8%（95 名），無力症 17.0%（91 名），貧血 15.5%（83 名）

両群間で発現率に 10%以上の差があった有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった有害事象：そう痒症（32.9%，10.8%），発疹（25.8%，15.7%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった副作用：そう痒症（28.2%，9.2%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった有害事象：手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.6%，44.3%），高血圧（9.5%，43.2%），味覚異常（7.3%，34.6%），粘膜の炎症（3.3%，29.3%），口内炎（5.3%，28.6%），下痢（37.5%，57.9%），血小板減少症（1.1%，18.5%），消化不良（5.3%，20.9%），悪心（29.8%，43.0%），好中球減少症（0.5%，13.6%），血小板数減少（1.6%，14.6%），鼻出血（1.3%，14.2%），胃食道逆流性疾患（2.0%，12.5%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった副作用：高血圧（2.2%，40.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0.9%，43.2%），味覚異常（5.7%，33.5%），粘膜の炎症（2.4%，28.4%），下痢（26.5%，52.0%），口内炎（4.2%，27.9%），悪心（19.9%，37.8%），血小板減少症（0.4%，17.8%），消化不良（2.7%，17.9%），血小板数減少（0.7%，13.6%），疲労（36.9%，49.3%），好中球減少症（0.5%，12.9%），食欲減退（13.7%，24.9%），鼻出血（0%，10.3%）

(2) 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名及びスニチニブ群の 34 名において，有害事象はそれぞれ 100%（38 名）及び 100%（34 名）に，副作用はそれぞれ 86.8%（33 名）及び 100%（34 名）に認められた.

各群で発現率が高かった（20%以上）有害事象は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：そう痒症 36.8%（14 名），便秘及びウイルス性上気道感染各 28.9%（11 名），下痢 26.3%（10 名），リパーゼ増加 23.7%（9 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 82.4%（28 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 70.6%（24 名），白血球数減少 67.6%（23 名），倦怠感 52.9%（18 名），高血圧 50.0%（17 名），発熱 47.1%（16 名），好中球数減少及び食欲減退各 44.1%（15 名），リパーゼ増加，下痢及び口内炎各 41.2%（14 名），リンパ球数減少 38.2%（13 名），味覚異常 35.3%（12 名），悪心，嘔吐，甲状腺機能低下症及び貧血各 32.4%（11 名），血中クレアチニン増加及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各 26.5%（9 名），発疹，疲労，低アルブミン血症及び肝機能異常各 23.5%（8 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，ウイルス性上気道感染及び低ナトリウム血症各 20.6%（7 名）

各群で発現率が高かった（15%以上）の副作用は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：そう痒症 26.3%（10 名），リパーゼ増加 21.1%（8 名），発疹及び発熱各 15.8%（6 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 82.4%（28 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び白血球数減少各 67.6%（23 名），倦怠感及び高血圧各 50.0%（17 名），好中球数減少 44.1%（15 名），口内炎及び食欲減退各 41.2%（14 名），リパーゼ増加，リンパ球数減少及び味覚異常各 35.3%（12 名），発熱及び甲状腺機能低下症各 32.4%（11 名），下痢，嘔吐，悪心及び貧血各 29.4%（10 名），血中クレアチニン増加，血中甲状腺刺激ホルモン増加及び疲労各 23.5%（8 名），発疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常各 20.6%（7 名），鼻出血及び低ナトリウム血症各 17.6%（6 名）

両群間で発現率に 10%以上の差があった有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった有害事象：そう痒症（36.8%，0%），上気道感染（18.4%，2.9%），斑状丘疹状皮疹（13.2%，0%），便秘（28.9%，17.6%），肺臓炎及び高血糖（各 10.5%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった副作用：そう痒症（26.3%，0%），斑状丘疹状皮疹（13.2%，0%），肺臓炎（10.5%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった有害事象：血小板数減少（10.5%，82.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.3%，70.6%），白血球数減少（5.3%，67.6%），倦怠感（7.9%，52.9%），高血圧（10.5%，50.0%），好中球数減少（5.3%，44.1%），食欲減退（7.9%，44.1%），口内炎（5.3%，41.2%），味覚異常（5.3%，35.3%），発熱（18.4%，47.1%），悪心，甲状腺機能低下症及び貧血（各 5.3%，32.4%），血中甲状腺刺激ホルモン増加（0%，26.5%），嘔吐（7.9%，32.4%），リンパ球数減少（15.8%，38.2%），肝機能異常及び低アルブミン血症（各 5.3%，23.5%），鼻出血（0%，17.6%），リパーゼ増加（23.7%，41.2%），下痢（26.3%，41.2%），浮腫（0%，14.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低ナトリウム血症（各 7.9%，20.6%），蛋白尿（2.6%，14.7%），脱水（0%，11.8%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった副作用：血小板数減少（5.3%，82.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，67.6%），白血球数減少（5.3%，67.6%），高血圧（0%，50.0%），倦怠感（5.3%，50.0%），好中球数減少（2.6%，44.1%），口内炎（2.6%，41.2%），食欲減退（5.3%，41.2%），味覚異常（5.3%，35.3%），悪心（0%，29.4%），リンパ球数減少（7.9%，35.3%），甲状腺機能低下症（5.3%，

32.4%），嘔吐及び貧血（各 2.6%，29.4%），血中甲状腺刺激ホルモン増加（0%，23.5%），血中クレアチニン増加（5.3%，23.5%），鼻出血（0%，17.6%），発熱（15.8%，32.4%），下痢（13.2%，29.4%），疲労（7.9%，23.5%），肝機能異常（5.3%，20.6%），低ナトリウム血症（2.6%，17.6%），高カリウム血症（0%，14.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.9%，20.6%），リパーゼ増加（21.1%，35.3%），浮腫，低アルブミン血症，高尿酸血症，脱水及び蛋白尿（各 0%，11.8%）

表 2.7.4.2-5　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	544 (99.5)	357 (65.3)	17 (3.1)	509 (93 1)	250 (45.7)	0 (0.0)	532 (99.4)	407 (76.1)	18 (3.4)	521 (97.4)	335 (62.6)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	405 (74.0)	53 (9.7)	2 (0.4)	314 (57.4)	33 (6.0)		465 (86.9)	94 (17.6)	1 (0.2)	415 (77.6)	75 (14.0)	
疲労	246 (45.0)	34 (6.2)		202 (36 9)	23 (4.2)		291 (54.4)	54 (10.1)		264 (49.3)	49 (9.2)	
発熱	136 (24.9)	4 (0.7)		79 (14.4)	2 (0.4)		91 (17.0)	3 (0.6)		33 (6.2)	1 (0.2)	
無力症	88 (16.1)	11 (2.0)		72 (13.2)	8 (1.5)		102 (19.1)	15 (2.8)		91 (17.0)	12 (2.2)	
末梢性浮腫	76 (13.9)	3 (0.5)		25 (4.6)	1 (0.2)		67 (12.5)	1 (0.2)		29 (5.4)		
粘膜の炎症	18 (3.3)			13 (2.4)			157 (29.3)	14 (2.6)		152 (28.4)	14 (2.6)	
胃腸障害	398 (72.8)	59 (10.8)		287 (52 5)	41 (7.5)		468 (87.5)	91 (17.0)		430 (80.4)	67 (12.5)	
下痢	205 (37.5)	25 (4.6)		145 (26 5)	21 (3.8)		310 (57.9)	33 (6.2)		278 (52.0)	28 (5.2)	
悪心	163 (29.8)	11 (2.0)		109 (19 9)	8 (1.5)		230 (43.0)	8 (1.5)		202 (37.8)	6 (1.1)	
嘔吐	109 (19.9)	5 (0.9)		59 (10.8)	4 (0.7)		149 (27.9)	11 (2.1)		110 (20.6)	10 (1.9)	
便秘	93 (17.0)	2 (0.4)		35 (6.4)			94 (17.6)			39 (7.3)		
腹痛	72 (13.2)	8 (1.5)		38 (6.9)	2 (0.4)		77 (14.4)	7 (1.3)		38 (7.1)	1 (0.2)	
消化不良	29 (5.3)			15 (2.7)			112 (20.9)	1 (0.2)		96 (17.9)		
口内炎	29 (5.3)			23 (4.2)			153 (28.6)	14 (2.6)		149 (27.9)	14 (2.6)	
胃食道逆流性疾患	11 (2.0)	1 (0.2)		6 (1 1)	1 (0.2)		67 (12.5)	1 (0.2)		55 (10.3)		
皮膚および皮下組織障害	340 (62.2)	21 (3.8)		289 (52.8)	20 (3.7)		386 (72.1)	63 (11.8)		358 (66.9)	58 (10.8)	
そう痒症	180 (32.9)	3 (0.5)		154 (28 2)	3 (0.5)		58 (10.8)			49 (9.2)		
発疹	141 (25.8)	8 (1.5)		118 (21.6)	8 (1.5)		84 (15.7)			67 (12.5)		
皮膚乾燥	55 (10.1)			40 (7.3)			53 (9.9)			46 (8.6)		

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-5　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
斑状丘疹状皮疹	55 (10.1)	9 (1.6)		50 (9.1)	8 (1 5)		28 (5.2)	3 (0.6)		22 (4.1)	1 (0.2)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.6)			5 (0.9)			237 (44.3)	50 (9.3)		231 (43.2)	49 (9.2)	
筋骨格系および結合組織障害	288 (52.7)	35 (6.4)		149 (27.2)	14 (2.6)		275 (51.4)	25 (4.7)		121 (22.6)	5 (0.9)	
関節痛	123 (22.5)	7 (1.3)		76 (13.9)	5 (0 9)		83 (15.5)			39 (7.3)		
背部痛	88 (16.1)	12 (2.2)		15 (2.7)	1 (0 2)		91 (17.0)	8 (1.5)		9 (1.7)	1 (0.2)	
筋肉痛	65 (11.9)	3 (0.5)		49 (9.0)	3 (0 5)		34 (6.4)			26 (4.9)		
四肢痛	63 (11.5)	3 (0.5)		17 (3.1)	1 (0 2)		76 (14.2)	5 (0.9)		36 (6.7)	1 (0.2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	280 (51.2)	39 (7.1)	3 (0.5)	107 (19.6)	8 (1 5)		285 (53.3)	35 (6.5)	1 (0.2)	145 (27.1)	10 (1.9)	
咳嗽	145 (26.5)	1 (0.2)		45 (8.2)			125 (23.4)	2 (0.4)		31 (5.8)		
呼吸困難	100 (18.3)	13 (2.4)		31 (5.7)	1 (0 2)		96 (17.9)	11 (2.1)	1 (0.2)	33 (6.2)	2 (0.4)	
鼻出血	7 (1.3)	1 (0.2)					76 (14.2)	3 (0.6)		55 (10.3)	3 (0.6)	
臨床検査	267 (48.8)	119 (21.8)		210 (38.4)	111 (20 3)		263 (49.2)	114 (21.3)		224 (41.9)	100 (18.7)	
リパーゼ増加	96 (17.6)	60 (11.0)		90 (16.5)	56 (10 2)		65 (12.1)	41 (7.7)		58 (10.8)	35 (6.5)	
アミラーゼ増加	76 (13.9)	34 (6.2)		71 (13.0)	31 (5.7)		42 (7.9)	17 (3.2)		41 (7.7)	17 (3.2)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	70 (12.8)	19 (3.5)		58 (10.6)	19 (3.5)		57 (10.7)	9 (1.7)		49 (9.2)	7 (1.3)	
血中クレアチニン増加	68 (12.4)	2 (0.4)		35 (6.4)	1 (0 2)		50 (9.3)	4 (0.7)		35 (6.5)	2 (0.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67 (12.2)	27 (4.9)		60 (11.0)	27 (4.9)		60 (11.2)	11 (2.1)		50 (9.3)	8 (1.5)	
血小板数減少	9 (1.6)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0 2)		78 (14.6)	38 (7.1)		73 (13.6)	36 (6.7)	
代謝および栄養障害	260 (47.5)	90 (16.5)		156 (28.5)	48 (8.8)		256 (47.9)	54 (10.1)		197 (36.8)	33 (6.2)	
食欲減退	114 (20.8)	10 (1.8)		75 (13.7)	7 (1 3)		156 (29.2)	5 (0.9)		133 (24.9)	5 (0.9)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-5　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
高血糖	57 (10.4)	22 (4.0)		28 (5.1)	8 (1.5)		23 (4.3)	4 (0.7)		10 (1.9)		
神経系障害	248 (45.3)	30 (5.5)	1 (0.2)	136 (24.9)	11 (2.0)		315 (58.9)	24 (4.5)	1 (0.2)	253 (47.3)	7 (1.3)	
頭痛	103 (18.8)	5 (0.9)		53 (9.7)	4 (0.7)		121 (22.6)	5 (0.9)		65 (12.1)	1 (0.2)	
浮動性めまい	61 (11.2)	1 (0.2)		26 (4.8)			61 (11.4)			25 (4.7)		
味覚異常	40 (7.3)			31 (5.7)			185 (34.6)	1 (0.2)		179 (33.5)	1 (0.2)	
内分泌障害	175 (32.0)	35 (6.4)		160 (29.3)	34 (6.2)		152 (28.4)	1 (0.2)		140 (26.2)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	96 (17.6)	2 (0.4)		85 (15.5)	2 (0.4)		145 (27.1)	1 (0.2)		134 (25.0)	1 (0.2)	
甲状腺機能亢進症	63 (11.5)	2 (0.4)		59 (10.8)	2 (0.4)		16 (3.0)			12 (2.2)		
精神障害	115 (21.0)	5 (0.9)	1 (0.2)	26 (4.8)	1 (0.2)		80 (15.0)	3 (0.6)		18 (3.4)		
不眠症	58 (10.6)	1 (0.2)		9 (1.6)			35 (6.5)	2 (0.4)		11 (2.1)		
血管障害	113 (20.7)	30 (5.5)	1 (0.2)	37 (6.8)	9 (1.6)		261 (48.8)	102 (19.1)		225 (42.1)	87 (16.3)	
高血圧	52 (9.5)	18 (3.3)		12 (2.2)	4 (0.7)		231 (43.2)	94 (17.6)		216 (40.4)	85 (15.9)	
血液およびリンパ系障害	91 (16.6)	30 (5.5)		47 (8.6)	8 (1.5)		209 (39.1)	85 (15.9)		183 (34.2)	73 (13.6)	
貧血	72 (13.2)	20 (3.7)		34 (6.2)	2 (0.4)		109 (20.4)	32 (6.0)		83 (15.5)	24 (4.5)	
血小板減少症	6 (1.1)	2 (0.4)		2 (0.4)			99 (18.5)	26 (4.9)		95 (17.8)	25 (4.7)	
好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)		73 (13.6)	33 (6.2)		69 (12.9)	32 (6.0)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-6　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	38 (100.0)	28 (73.7)	0 (0.0)	33 (86.8)	20 (52.6)	0 (0.0)	34 (100.0)	31 (91.2)	0 (0.0)	34 (100.0)	31 (91.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	32 (84.2)	3 (7.9)		23 (60.5)	3 (7.9)		31 (91.2)	4 (11.8)		29 (85.3)	4 (11.8)	
そう痒症	14 (36.8)			10 (26.3)								
発疹	7 (18.4)			6 (15.8)			8 (23.5)			7 (20.6)		
斑状丘疹状皮疹	5 (13.2)	1 (2.6)		5 (13.2)	1 (2.6)							
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (5.3)						24 (70.6)	3 (8.8)		23 (67.6)	3 (8.8)	
臨床検査	23 (60.5)	10 (26.3)		17 (44.7)	10 (26.3)		33 (97.1)	28 (82.4)		33 (97.1)	27 (79.4)	
リパーゼ増加	9 (23.7)	6 (15.8)		8 (21.1)	6 (15.8)		14 (41.2)	11 (32.4)		12 (35.3)	9 (26.5)	
血中クレアチニン増加	7 (18.4)			2 (5 3)			9 (26.5)			8 (23.5)		
リンパ球数減少	6 (15.8)	2 (5.3)		3 (7 9)	1 (2.6)		13 (38.2)	9 (26.5)		12 (35.3)	8 (23.5)	
体重減少	6 (15.8)			1 (2.6)			4 (11.8)			4 (11.8)		
アミラーゼ増加	5 (13.2)	3 (7.9)		4 (10.5)	2 (5.3)		5 (14.7)	5 (14.7)		5 (14.7)	5 (14.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.2)	1 (2.6)		5 (13.2)	1 (2.6)		7 (20.6)	1 (2.9)		7 (20.6)	1 (2.9)	
血小板数減少	4 (10.5)			2 (5 3)			28 (82.4)	19 (55.9)		28 (82.4)	19 (55.9)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	2 (5.3)		3 (7 9)	2 (5.3)		7 (20.6)	1 (2.9)		7 (20.6)	1 (2.9)	
好中球数減少	2 (5.3)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)		15 (44.1)	12 (35.3)		15 (44.1)	12 (35.3)	
白血球数減少	2 (5.3)			2 (5 3)			23 (67.6)	6 (17.6)		23 (67.6)	6 (17.6)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加							9 (26.5)			8 (23.5)		
胃腸障害	21 (55.3)	3 (7.9)		11 (28.9)	2 (5.3)		31 (91.2)	6 (17.6)		25 (73.5)	5 (14.7)	
便秘	11 (28.9)			2 (5 3)			6 (17.6)			3 (8.8)		

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-6　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
下痢	10 (26.3)	1 (2.6)		5 (13.2)	1 (2.6)		14 (41.2)	1 (2.9)		10 (29.4)	1 (2.9)	
嘔吐	3 (7.9)			1 (2.6)			11 (32.4)			10 (29.4)		
悪心	2 (5.3)						11 (32.4)	1 (2.9)		10 (29.4)	1 (2.9)	
口内炎	2 (5.3)			1 (2.6)			14 (41.2)	1 (2.9)		14 (41.2)	1 (2.9)	
腹部不快感	1 (2.6)			1 (2.6)			4 (11.8)			4 (11.8)		
感染症および寄生虫症	21 (55.3)	3 (7.9)		3 (7 9)	1 (2.6)		15 (44.1)	2 (5.9)		8 (23.5)	1 (2.9)	
ウイルス性上気道感染	11 (28.9)						7 (20.6)					
上気道感染	7 (18.4)	1 (2.6)					1 (2.9)					
蜂巣炎	4 (10.5)	1 (2.6)		2 (5 3)	1 (2.6)		1 (2.9)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (47.4)	2 (5.3)		8 (21.1)			13 (38.2)			9 (26.5)		
肺臓炎	4 (10.5)			4 (10.5)								
アレルギー性鼻炎	4 (10.5)						1 (2.9)					
鼻出血							6 (17.6)			6 (17.6)		
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (36.8)			10 (26.3)			30 (88.2)	7 (20.6)		27 (79.4)	7 (20.6)	
発熱	7 (18.4)			6 (15.8)			16 (47.1)	1 (2.9)		11 (32.4)	1 (2.9)	
疲労	6 (15.8)			3 (7 9)			8 (23.5)	6 (17.6)		8 (23.5)	6 (17.6)	
倦怠感	3 (7.9)			2 (5 3)			18 (52.9)			17 (50.0)		
浮腫							5 (14.7)			4 (11.8)		
代謝および栄養障害	14 (36.8)	9 (23.7)		7 (18.4)	3 (7.9)		22 (64.7)	6 (17.6)		20 (58.8)	3 (8.8)	
高血糖	4 (10.5)	1 (2.6)		2 (5 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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-6　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
食欲減退	3 (7.9)	1 (2.6)		2 (5.3)	1 (2.6)		15 (44.1)	1 (2.9)		14 (41.2)	1 (2.9)	
高カリウム血症	3 (7.9)	3 (7.9)					6 (17.6)			5 (14.7)		
低ナトリウム血症	3 (7.9)	2 (5.3)		1 (2.6)			7 (20.6)	2 (5.9)		6 (17.6)	2 (5.9)	
低アルブミン血症	2 (5.3)						8 (23.5)	2 (5.9)		4 (11.8)		
低リン酸血症	2 (5.3)	1 (2.6)		1 (2.6)			4 (11.8)			3 (8.8)		
高尿酸血症	1 (2.6)	1 (2.6)					4 (11.8)			4 (11.8)		
脱水							4 (11.8)	1 (2.9)		4 (11.8)	1 (2.9)	
神経系障害	12 (31.6)	1 (2.6)		6 (15.8)	1 (2.6)		13 (38.2)	1 (2.9)		13 (38.2)	1 (2.9)	
頭痛	6 (15.8)						3 (8.8)			1 (2.9)		
味覚異常	2 (5.3)			2 (5.3)			12 (35.3)			12 (35.3)		
内分泌障害	9 (23.7)	3 (7.9)		8 (21.1)	3 (7.9)		11 (32.4)			11 (32.4)		
甲状腺機能低下症	2 (5.3)			2 (5.3)			11 (32.4)			11 (32.4)		
筋骨格系および結合組織障害	7 (18.4)			1 (2.6)			13 (38.2)	1 (2.9)		3 (8.8)	1 (2.9)	
背部痛	4 (10.5)						3 (8.8)	1 (2.9)		2 (5.9)	1 (2.9)	
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 (18.4)	6 (15.8)		1 (2.6)	1 (2.6)		3 (8.8)	2 (5.9)				
悪性新生物進行	6 (15.8)	5 (13.2)		1 (2.6)	1 (2.6)		3 (8.8)	2 (5.9)				
腎および尿路障害	6 (15.8)	2 (5.3)		1 (2.6)			9 (26.5)	1 (2.9)		5 (14.7)	1 (2.9)	
蛋白尿	1 (2.6)						5 (14.7)	1 (2.9)		4 (11.8)	1 (2.9)	
血管障害	5 (13.2)	3 (7.9)		1 (2.6)			17 (50.0)	9 (26.5)		17 (50.0)	8 (23.5)	
高血圧	4 (10.5)	3 (7.9)					17 (50.0)	9 (26.5)		17 (50.0)	8 (23.5)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

表 2.7.4.2-6　発現率が 10%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
肝胆道系障害	4 (10.5)	3 (7.9)		2 (5.3)	2 (5 3)		9 (26.5)			8 (23.5)		
肝機能異常	2 (5.3)	2 (5.3)		2 (5.3)	2 (5 3)		8 (23.5)			7 (20.6)		
血液およびリンパ系障害	3 (7.9)	1 (2.6)		2 (5.3)	1 (2.6)		16 (47.1)	5 (14.7)		15 (44.1)	5 (14.7)	
貧血	2 (5.3)			1 (2.6)			11 (32.4)	3 (8.8)		10 (29.4)	3 (8.8)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.2a 及び Table S.6.3a を改変］

2.7.4.2.1.2　　死亡

1）　海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験における死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-7 に，死亡例の一覧を表 2.7.4.7-1 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は NIVO3＋IPI1 併用群で 34.0%（16 名），NIVO1＋IPI3 併用群で 38.3%（18 名）であり，治験薬の毒性による死亡例はいずれの群でも認められなかった．NIVO3＋IPI3 併用群では死亡例は認められなかった．最終投与後 100 日までに死亡した被験者は，NIVO3＋IPI1 併用群で 6.4%（3 名：すべて病勢進行），NIVO1＋IPI3 併用群で 8.5%（4 名：病勢進行が 2 名，その他の理由が 2 名）であった．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は，NIVO1＋IPI3 併用群の 1 名であり，死亡理由は病勢進行であった．NIVO1＋IPI3 併用群のその他の理由よる死亡 2 名では，肺炎及び胃腸出血が各 1 名で報告された．

表 2.7.4.2-7　死亡理由の内訳（016 試験）

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED(%)	16 (34.0)	18 (38.3)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)			
DISEASE	13 (27.7)	12 (25.5)	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	3 (6.4)	4 (8.5)	0
OTHER	0	2 (4.3)	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE(%)	0	1 (2.1)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)			
DISEASE	0	1 (2.1)	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0
OTHER	0	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE(%)	3 (6.4)	4 (8.5)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH(%)			
DISEASE	3 (6.4)	2 (4.3)	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0
OTHER	0	2 (4.3)	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（016 試験）Table 8.2-1 を改変］

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験における全体の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-8 に，日本人の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-9 に示した．また，死亡例の一覧を表 2.7.4.7-2 に示した．

（1） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は 29.1%（159 名）であり，死亡理由は病勢進行が 22.7%（124 名），治験薬の毒性が 1.3%（7 名），不明が 1.1%（6 名）及びその他の理由が 4.0%（22 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で認められた治験薬の毒性により死亡した 7 名では，肺感染，突然死，薬剤性肝毒性，肺臓炎，免疫介在性気管支炎，下部消化管出血及び血球貪食症候群各 1 名が報告された．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は 4.2%（23 名）であり，死亡理由は病勢進行が 1.8%（10 名），治験薬の毒性が 0.2%（1 名），不明が 0.2%（1 名）及びその他の理由が 2.0%（11 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で最終投与後 30 日までに死亡した 23 名について，治験薬の毒性による死亡 1 名では免疫介在性気管支炎が，その他の理由による死亡 11 名では，肺塞栓症，心停止，膵炎による敗血症，急性呼吸窮迫，心肺停止，自殺，広範囲血栓性塞栓症，肺炎，呼吸器感染による全呼吸器不全，肺塞栓症の疑い及び右側脳梗塞が各 1 名で報告された．不明の死亡が 1 名に報告された．

スニチニブ群の 535 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は 37.8%（202 名）であり，死亡理由は病勢進行が 32.3%（173 名），治験薬の毒性が 0.7%（4 名），不明が 2.2%（12 名）及びその他の理由が 2.4%（13 名）であった．スニチニブ群で認められた治験薬の毒性により死亡した 4 名では，心停止（2 名）並びに右心不全及び多臓器不全各 1 名が報告された．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は 4.7%（25 名）であり，死亡理由は病勢進行が 3.4%（18 名），治験薬の毒性が 0.6%（3 名），不明が 0.2%（1 名）及びその他の理由が 0.6%（3 名）であった．スニチニブ群で最終投与後 30 日までに死亡した 25 名について，治験薬の毒性による死亡 3 名では，心停止が 2 名，多臓器不全が 1 名で報告された．その他の理由による死亡 3 名では，敗血症，頭蓋内出血及び消化管出血が各 1 名で報告された．不明の死亡が 1 名に報告された．

（2） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は 13.2%（5 名）であり，死亡理由は病勢進行が 10.5%（4 名）及び治験薬の毒性が 2.6%（1 名）であった．治験薬の毒性により死亡した 1 名では血球貪食症候群が報告された．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は 2.6%（1 名）であり，死亡理由は病勢進行であった．

スニチニブ群の 34 名において，データベースロックまでに死亡した被験者は 14.7%（5 名）であり，死亡理由はいずれも病勢進行であった．最終投与後 30 日までに死亡した被験者は認められなかった．

表 2.7.4.2-8　死亡理由の内訳（16/214 試験，全体）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547	Sunitinib N = 535
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	159 (29.1)	202 (37.8)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	124 (22.7)	173 (32.3)
STUDY DRUG TOXICITY	7 (1.3)	4 (0.7)
UNKNOWN	6 (1.1)	12 (2.2)
OTHER	22 (4.0)	13 (2.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	23 (4.2)	25 (4.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	10 (1.8)	18 (3.4)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (0.2)	3 (0.6)
UNKNOWN	1 (0.2)	1 (0.2)
OTHER	11 (2.0)	3 (0.6)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	50 (9.1)	77 (14.4)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	32 (5.9)	63 (11.8)
STUDY DRUG TOXICITY	3 (0.5)	4 (0.7)
UNKNOWN	1 (0.2)	4 (0.7)
OTHER	14 (2.6)	6 (1.1)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table 8.2-1］

表 2.7.4.2-9　死亡理由の内訳（16/214 試験，日本人）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 38	Sunitinib N = 34
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	5 (13.2)	5 (14.7)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	4 (10.5)	5 (14.7)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (2.6)	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (2.6)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	1 (2.6)	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	4 (10.5)	0
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	4 (10.5)	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	0	0

出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.15］

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に，重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-3 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，重篤な有害事象はそれぞれ 61.7%（29 名），63.8%（30 名）及び 66.7%（4 名）に認められ，重篤な副作用はそれぞれ 23.4%（11 名），34.0%（16 名）及び 50.0%（3 名）に認められた．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（5%以上）重篤な有害事象及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（2 名以上）重篤な有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO3＋IPI1 併用群：悪性新生物進行 12.8%（6 名），下痢及び発熱各 8.5%（4 名），急性腎不全 6.4%（3 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：下痢及び大腸炎各 12.8%（6 名），疼痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難各 8.5%（4 名），発熱 6.4%（3 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：発熱 2 名

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（5%以上）重篤な副作用及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（2 名以上）重篤な副作用は以下のとおりであった．

- NIVO3＋IPI1 併用群：下痢及び発熱各 6.4%（3 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：大腸炎 12.8%（6 名），下痢 10.6%（5 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 8.5%（4 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：発熱 33.3%（2 名）

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	29	(61.7)	20	(42.6)	3	(6.4)	11	(23.4)	9	(19.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	(14.9)	4	(8.5)	3	(6.4)	1	(2.1)	1	(2.1)		
悪性新生物進行	6	(12.8)	3	(6.4)	3	(6.4)						
中枢神経系転移	1	(2.1)	1	(2.1)								
腫瘍フレア	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
胃腸障害	6	(12.8)	6	(12.8)			5	(10.6)	5	(10.6)		
下痢	4	(8.5)	3	(6.4)			3	(6.4)	2	(4.3)		
腹痛	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
びらん性十二指腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
びらん性胃炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
下部消化管出血	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
悪心	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
上部消化管出血	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(10.6)	3	(6.4)			3	(6.4)	2	(4.3)		

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
発熱	4	(8.5)	1	(2.1)			3	(6.4)	1	(2.1)		
悪寒	1	(2.1)					1	(2.1)				
粘膜潰瘍	1	(2.1)	1	(2.1)								
全身性炎症反応症候群	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
感染症および寄生虫症	5	(10.6)	5	(10.6)								
肺感染	2	(4.3)	2	(4.3)								
胃腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
肺炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
皮膚感染	1	(2.1)	1	(2.1)								
臨床検査	5	(10.6)	2	(4.3)			1	(2.1)				
血中クレアチニン増加	2	(4.3)					1	(2.1)				
血小板数減少	2	(4.3)	2	(4.3)								
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.1)										
筋骨格系および結合組織障害	4	(8.5)	3	(6.4)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
背部痛	2	(4.3)	2	(4.3)								
筋骨格系胸痛	1	(2.1)										
頚部痛	1	(2.1)	1	(2.1)								
神経系障害	4	(8.5)	1	(2.1)								
平衡障害	1	(2.1)	1	(2.1)								
頭蓋内出血	1	(2.1)										
痙攣発作	1	(2.1)										
一過性全健忘	1	(2.1)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(8.5)	1	(2.1)			2	(4.3)				
咳嗽	1	(2.1)										
低酸素症	1	(2.1)					1	(2.1)				
胸水	1	(2.1)	1	(2.1)								
肺臓炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
内分泌障害	3	(6.4)	3	(6.4)			2	(4.3)	2	(4.3)		

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
副腎機能不全	1	(2.1)	1	(2.1)								
甲状腺機能亢進症	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
下垂体機能低下症	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
腎および尿路障害	3	(6.4)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
急性腎不全	3	(6.4)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
腎不全	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
心臓障害	2	(4.3)										
心房細動	1	(2.1)										
洞性頻脈	1	(2.1)										
代謝および栄養障害	2	(4.3)	2	(4.3)								
高カルシウム血症	2	(4.3)	2	(4.3)								
血液およびリンパ系障害	1	(2.1)	1	(2.1)								
メトヘモグロビン血症	1	(2.1)	1	(2.1)								
肝胆道系障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
自己免疫性肝炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.1)	1	(2.1)								
足関節部骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	30	(63.8)	24	(51.1)	3	(6.4)	16	(34.0)	16	(34.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(4.3)			1	(2.1)						
悪性新生物進行	2	(4.3)			1	(2.1)						
胃腸障害	15	(31.9)	12	(25.5)	1	(2.1)	10	(21.3)	10	(21.3)		
下痢	6	(12.8)	4	(8.5)			5	(10.6)	4	(8.5)		
腹痛	1	(2.1)										
悪心	1	(2.1)										
自己免疫性大腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
大腸炎	6	(12.8)	6	(12.8)			6	(12.8)	6	(12.8)		
胃出血	1	(2.1)			1	(2.1)						
大腸閉塞	1	(2.1)	1	(2.1)								
小腸閉塞	1	(2.1)	1	(2.1)								
嘔吐	2	(4.3)										
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(12.8)	4	(8.5)			1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
発熱	3	(6.4)					1	(2.1)				
疼痛	4	(8.5)	4	(8.5)								
感染症および寄生虫症	6	(12.8)	4	(8.5)								
肺炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
菌血症	1	(2.1)	1	(2.1)								
感染性小腸結腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
ウイルス性胃腸炎	1	(2.1)										
レジオネラ菌性肺炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
ウイルス感染	1	(2.1)										
臨床検査	5	(10.6)	5	(10.6)			5	(10.6)	5	(10.6)		
トランスアミナーゼ上昇	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.5)	4	(8.5)			4	(8.5)	4	(8.5)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(8.5)	4	(8.5)			4	(8.5)	4	(8.5)		
筋骨格系および結合組織障害	2	(4.3)	2	(4.3)								

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
背部痛	1	(2.1)	1	(2.1)								
筋骨格痛	1	(2.1)	1	(2.1)								
神経系障害	4	(8.5)	3	(6.4)								
可逆性後白質脳症症候群	1	(2.1)	1	(2.1)								
脊髄圧迫	1	(2.1)	1	(2.1)								
失神	1	(2.1)	1	(2.1)								
一過性脳虚血発作	1	(2.1)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(12.8)	2	(4.3)	1	(2.1)	1	(2.1)				
低酸素症	1	(2.1)	1	(2.1)								
無気肺	1	(2.1)			1	(2.1)						
呼吸困難	4	(8.5)	2	(4.3)			1	(2.1)				
喀血	2	(4.3)										
肺塞栓症	1	(2.1)	1	(2.1)								
内分泌障害	1	(2.1)					1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
下垂体炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
腎および尿路障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
急性腎不全	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
代謝および栄養障害	3	(6.4)	3	(6.4)			3	(6.4)	3	(6.4)		
脱水	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
高カリウム血症	1	(2.1)	1	(2.1)								
低ナトリウム血症	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
血液およびリンパ系障害	1	(2.1)										
リンパ節症	1	(2.1)										
肝胆道系障害	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
自己免疫性肝炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
薬物性肝障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
傷害、中毒および処置合併症	2	(4.3)	2	(4.3)								
骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
脊椎骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								
血管障害	2	(4.3)	2	(4.3)								
低血圧	1	(2.1)	1	(2.1)								
血栓症	1	(2.1)	1	(2.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	4	(66.7)	4	(66.7)	0	(0.0)	3	(50.0)	3	(50.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(16.7)										
悪性新生物進行	1	(16.7)										
胃腸障害	2	(33.3)	2	(33.3)			2	(33.3)	2	(33.3)		
下痢	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
自己免疫性大腸炎	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(33.3)	1	(16.7)			2	(33.3)	1	(16.7)		
発熱	2	(33.3)					2	(33.3)				
全身性炎症反応症候群	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
感染症および寄生虫症	2	(33.3)	2	(33.3)								
肺感染	1	(16.7)	1	(16.7)								
ウイルス感染	1	(16.7)	1	(16.7)								
神経系障害	1	(16.7)	1	(16.7)								
失神	1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
心臓障害	1	(16.7)	1	(16.7)								
心筋虚血	1	(16.7)	1	(16.7)								
傷害、中毒および処置合併症	1	(16.7)	1	(16.7)								
骨折	1	(16.7)	1	(16.7)								
眼障害	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
複視	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
血管障害	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(16.7)		
高血圧	1	(16.7)	1	(16.7)								
低血圧	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に，日本人の重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した．また，重篤な有害事象の一覧表（最終投与後 30 日以内）を表 2.7.4.7-4 に示した．

（1） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，重篤な有害事象はそれぞれ 55.8%（305 名）及び 39.8%（213 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 29.6%（162 名）及び 15.1%（81 名）に認められ，NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった．

各群で発現率が高かった（2%以上）重篤な有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：下痢 4.4%（24 名），悪性新生物進行 4.0%（22 名），発熱 3.3%（18 名），肺炎 3.1%（17 名），肺臓炎 2.7%（15 名），下垂体炎 2.6%（14 名）
- スニチニブ群：悪性新生物進行 5.8%（31 名）

各群で発現率が高かった（2%以上）重篤な副作用は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：下痢 3.8%（21 名），肺臓炎 2.7%（15 名），下垂体炎 2.4%（13 名）
- スニチニブ群で発現率が 2%以上の重篤な副作用はなく，最も発現率が高かったのは脱水 1.3%（7 名）であった．

両群間で発現率に 2%以上の差があった重篤な有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった重篤な有害事象：下痢（4.4%，0.6%），肺臓炎（2.7%，0.2%），下垂体炎（2.6%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった重篤な副作用：下痢（3.8%，0.4%），肺臓炎（2.7%，0%），下垂体炎（2.4%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった重篤な有害事象及び副作用は認められなかった．

（2） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名及びスニチニブ群の 34 名において，重篤な有害事象はそれぞれ 63.2%（24 名）及び 26.5%（9 名）に，重篤な副作用はそれぞれ 42.1%（16 名）及び 14.7%（5 名）に認められ，NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった．

各群で発現率が高かった（5%以上）重篤な有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：悪性新生物進行 13.2%（5 名），下痢 7.9%（3 名），続発性副腎皮質機能不全 5.3%（2 名）

- スニチニブ群：悪性新生物進行及び血小板数減少各 5.9%（2 名）

各群で発現率が高かった（5%以上）の重篤な副作用は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：下痢 7.9%（3 名），続発性副腎皮質機能不全 5.3%（2 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 5.9%（2 名）

両群間で発現率に 5%以上の差があった重篤な有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）.

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった重篤な有害事象：下痢（7.9%，0%），悪性新生物進行（13.2%，5.9%），続発性副腎皮質機能不全（5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった重篤な副作用：下痢（7.9%，0%），続発性副腎皮質機能不全（5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった重篤な有害事象：血小板数減少（0%，5.9%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった重篤な副作用：血小板数減少（0%，5.9%）

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	305 (55.8)	227 (41.5)	17 (3.1)	162 (29.6)	121 (22.1)	0 (0.0)	213 (39.8)	161 (30.1)	18 (3.4)	81 (15.1)	64 (12.0)	2 (0.4)
胃腸障害	59 (10.8)	38 (6.9)		39 (7.1)	25 (4.6)		38 (7.1)	35 (6.5)		21 (3.9)	19 (3.6)	
下痢	24 (4.4)	13 (2.4)		21 (3.8)	11 (2.0)		3 (0.6)	3 (0.6)		2 (0.4)	2 (0.4)	
大腸炎	10 (1.8)	9 (1.6)		9 (1.6)	8 (1.5)							
悪心	8 (1.5)	4 (0.7)		6 (1.1)	3 (0.5)		2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
腹痛	5 (0.9)	2 (0.4)		1 (0.2)			4 (0.7)	3 (0.6)				
嘔吐	5 (0.9)	4 (0.7)		4 (0.7)	3 (0.5)		4 (0.7)	4 (0.7)		3 (0.6)	3 (0.6)	
膵炎	3 (0.5)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		4 (0.7)	3 (0.6)		4 (0.7)	3 (0.6)	
自己免疫性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血性下痢	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
十二指腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
嚥下障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃潰瘍	1 (0.2)											
胃炎	1 (0.2)						1 (0.2)	1 (0.2)				
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)					4 (0.7)	4 (0.7)		1 (0.2)	1 (0.2)	
イレウス	1 (0.2)											
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
潰瘍性食道炎	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
直腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)		
上腹部痛							1 (0.2)	1 (0.2)				
痔瘻							1 (0.2)	1 (0.2)				
憩室穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
十二指腸潰瘍							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
胃出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
出血性胃潰瘍							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
痔出血							1 (0.2)	1 (0.2)				
腸管穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)				
腸重積症							1 (0.2)	1 (0.2)				
大腸穿孔							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
急性膵炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
後腹膜出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
小腸閉塞							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
口内炎							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
上部消化管出血							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
感染症および寄生虫症	52 (9.5)	45 (8.2)	1 (0.2)	7 (1.3)	7 (1.3)		30 (5.6)	21 (3.9)	2 (0.4)	5 (0.9)	3 (0.6)	
肺炎	17 (3.1)	15 (2.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)		8 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)		
尿路感染	6 (1.1)	4 (0.7)										
敗血症	5 (0.9)	5 (0.9)		2 (0.4)	2 (0.4)		6 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	
気管支炎	3 (0.5)	2 (0.4)		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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
蜂巣炎	3（ 0.5）	3（ 0.5）		1（ 0.2）	1（ 0.2）							
胃腸炎	3（ 0.5）	2（ 0.4）		1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）				
虫垂炎	2（ 0.4）	2（ 0.4）					1（ 0.2）	1（ 0.2）				
下気道感染	2（ 0.4）	2（ 0.4）					2（ 0.4）	2（ 0.4）				
肺感染	2（ 0.4）	2（ 0.4）					1（ 0.2）	1（ 0.2）				
無菌性髄膜炎	2（ 0.4）	2（ 0.4）		2（ 0.4）	2（ 0.4）							
敗血症性ショック	2（ 0.4）	2（ 0.4）										
感染性下痢	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
憩室炎	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
脳炎	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
播種性帯状疱疹	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
インフルエンザ	1（ 0.2）	1（ 0.2）					2（ 0.4）	2（ 0.4）				
喉頭炎	1（ 0.2）											
肺敗血症	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
ＲＳウイルス感染	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
気道感染	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
軟部組織感染	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
上気道感染	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
尿路性敗血症	1（ 0.2）	1（ 0.2）					1（ 0.2）	1（ 0.2）				
ウイルス感染	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
腹部感染							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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
感染性胆嚢炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
精巣上体炎							1 (0.2)					
感染性皮膚潰瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
感染							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肺膿瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
扁桃周囲膿瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
直腸膿瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (8.4)	23 (4.2)	3 (0 5)	17 (3.1)	6 (1.1)		35 (6.5)	21 (3.9)	1 (0.2)	11 (2.1)	4 (0.7)	
肺臓炎	15 (2.7)	6 (1.1)		15 (2.7)	6 (1.1)		1 (0.2)	1 (0.2)				
呼吸困難	9 (1.6)	7 (1.3)		1 (0.2)			9 (1.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	
胸水	7 (1.3)	5 (0.9)		1 (0.2)			9 (1.7)	8 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肺塞栓症	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0 2)				3 (0.6)	2 (0.4)		1 (0.2)		
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)										
咳嗽	2 (0.4)											
肺出血	2 (0.4)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
呼吸不全	2 (0.4)		1 (0 2)									
急性呼吸不全	1 (0.2)		1 (0 2)									
気管支閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
乳び胸	1 (0.2)											
間質性肺疾患	1 (0.2)			1 (0.2)								
肺障害	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 4）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
気胸	1 (0.2)											
後天性横隔膜性内臓転位							1 (0.2)					
喘息							1 (0.2)	1 (0.2)				
鼻出血							3 (0.6)	1 (0.2)		3 (0.6)	1 (0.2)	
喀血							3 (0.6)	3 (0.6)		2 (0.4)	2 (0.4)	
胸水症							1 (0.2)					
低酸素症							1 (0.2)					
喉頭浮腫							1 (0.2)					
起坐呼吸							1 (0.2)			1 (0.2)		
逆流性喉頭炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
内分泌障害	41 (7.5)	29 (5.3)		37 (6.8)	28 (5.1)		1 (0.2)			1 (0.2)		
下垂体炎	14 (2.6)	12 (2.2)		13 (2.4)	12 (2.2)							
副腎機能不全	10 (1.8)	9 (1.6)		9 (1.6)	8 (1.5)							
甲状腺機能亢進症	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
甲状腺炎	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
急性副腎皮質機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
バセドウ病	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
下垂体機能低下症	2 (0.4)			2 (0.4)								
甲状腺機能低下症	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
続発性副腎皮質機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 5）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
甲状腺腫	1 (0.2)											
視床下部－下垂体障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
ステロイド 離脱症候群	1 (0.2)											
代謝および栄養障害	37 (6.8)	31 (5.7)		19 (3.5)	19 (3.5)		22 (4.1)	20 (3.7)		15 (2.8)	14 (2.6)	
低ナトリウム血症	9 (1.6)	9 (1.6)		6 (1.1)	6 (1.1)		5 (0.9)	5 (0.9)		4 (0.7)	4 (0.7)	
脱水	7 (1.3)	6 (1.1)		4 (0.7)	4 (0.7)		8 (1.5)	7 (1.3)		7 (1.3)	6 (1.1)	
高血糖	6 (1.1)	6 (1.1)		2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)				
高カルシウム血症	4 (0.7)	2 (0.4)					3 (0.6)	2 (0.4)				
低血糖	3 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.6)	3 (0.6)		2 (0.4)	2 (0.4)	
食欲減退	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
糖尿病	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
劇症1 型糖尿病	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
低カリウム血症	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
アシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
水分過負荷	1 (0.2)											
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
低マグネシウム血症							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
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）	34 (6.2)	24 (4.4)	7 (1 3)	1 (0.2)	1 (0.2)		41 (7.7)	20 (3.7)	11 (2.1)	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 6）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
悪性新生物進行	22 (4.0)	13 (2.4)	7 (1 3)	1 (0.2)	1 (0.2)		31 (5.8)	17 (3.2)	11 (2.1)			
骨転移	2 (0.4)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
中枢神経系転移	2 (0.4)	2 (0.4)					3 (0.6)	2 (0.4)				
基底細胞癌	1 (0.2)						3 (0.6)					
脳新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
癌疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
胃腺腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)										
小腸腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)										
腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
腫瘍疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
遠隔転移を伴う新生物							1 (0.2)	1 (0.2)				
遠隔転移を伴う腎細胞癌							1 (0.2)					
前立腺癌							1 (0.2)					
扁平上皮癌							1 (0.2)					
神経系障害	34 (6.2)	18 (3.3)	1 (0 2)	10 (1.8)	5 (0.9)		13 (2.4)	7 (1.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	
脳梗塞	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0 2)	1 (0.2)	1 (0.2)							
頭痛	3 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)				
痙攣発作	3 (0.5)			1 (0.2)								
脳出血	2 (0.4)	1 (0.2)										
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)			2 (0.4)								

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 7）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
脊髄圧迫	2 (0.4)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
失神	2 (0.4)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
失語症	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
中枢神経系病変	1 (0.2)	1 (0.2)										
塞栓性脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
顔面神経障害	1 (0.2)											
顔面麻痺	1 (0.2)			1 (0.2)								
顔面不全麻痺	1 (0.2)											
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)		1 (0.2)			
第3 脳神経麻痺	1 (0.2)			1 (0.2)								
頭蓋内圧上昇	1 (0.2)											
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)										
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
不全対麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)										
多発ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)										
会話障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
一過性脳虚血発作	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 8）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
脳血管発作							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
頚髄圧迫							1 (0.2)	1 (0.2)				
構語障害							1 (0.2)					
頭蓋内動脈瘤							1 (0.2)	1 (0.2)				
傾眠							1 (0.2)					
腰部くも膜下槽圧迫							1 (0.2)	1 (0.2)				
視野欠損							1 (0.2)					
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (6.0)	12 (2.2)	2 (0.4)	13 (2.4)	2 (0.4)		27 (5.0)	15 (2.8)	1 (0.2)	9 (1.7)	4 (0.7)	
発熱	18 (3.3)	2 (0.4)		9 (1.6)			9 (1.7)	1 (0.2)		2 (0.4)		
疲労	4 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.5)	1 (0.2)		5 (0.9)	4 (0.7)		3 (0.6)	2 (0.4)	
全身健康状態低下	4 (0.7)	3 (0.5)	1 (0 2)				4 (0.7)	4 (0.7)		1 (0.2)	1 (0.2)	
倦怠感	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)					4 (0.7)	4 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)	
胸部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)										
胸痛	1 (0.2)						2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)		
死亡	1 (0.2)		1 (0 2)									
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
歩行障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
粘膜の炎症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
疼痛							2 (0.4)	2 (0.4)				

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 9）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
突然死							1 (0.2)		1 (0.2)			
心臓障害	20 (3.7)	15 (2.7)	3 (0 5)	1 (0.2)	1 (0.2)		12 (2.2)	6 (1.1)	2 (0.4)	9 (1.7)	5 (0.9)	2 (0.4)
心筋梗塞	6 (1.1)	6 (1.1)					1 (0.2)			1 (0.2)		
心停止	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)				2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)										
心房細動	2 (0.4)	1 (0.2)										
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)			1 (0.2)		
狭心症	1 (0.2)						1 (0.2)					
不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.2)										
心肺不全	1 (0.2)		1 (0 2)									
心血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
洞結節機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)										
うっ血性心不全							3 (0.6)	3 (0.6)		3 (0.6)	3 (0.6)	
右室不全							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
頻脈							1 (0.2)					
筋骨格系および結合組織障害	20 (3.7)	17 (3.1)		4 (0.7)	3 (0.5)		10 (1.9)	8 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.2)	
関節痛	4 (0.7)	4 (0.7)		1 (0.2)	1 (0.2)							
背部痛	4 (0.7)	4 (0.7)					4 (0.7)	4 (0.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 10）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
病的骨折	3 (0.5)	3 (0.5)										
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
瘻孔	1 (0.2)											
側腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
鼠径部痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
筋力低下	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
骨溶解	1 (0.2)											
四肢痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
横紋筋融解症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
滑膜炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋骨格痛							1 (0.2)					
頚部痛							2 (0.4)	1 (0.2)				
骨壊死							1 (0.2)	1 (0.2)				
顎骨壊死							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
腎および尿路障害	20 (3.7)	10 (1.8)		8 (1.5)	5 (0.9)		22 (4.1)	16 (3.0)		10 (1.9)	7 (1.3)	
急性腎障害	8 (1.5)	5 (0.9)		4 (0.7)	4 (0.7)		8 (1.5)	6 (1.1)		4 (0.7)	3 (0.6)	
血尿	2 (0.4)	1 (0.2)					8 (1.5)	5 (0.9)		2 (0.4)	1 (0.2)	
腎損傷	2 (0.4)			2 (0.4)								
尿路閉塞	2 (0.4)	1 (0.2)										
自己免疫性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 11）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
尿意切迫	1 (0.2)											
腎炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
多尿	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.6)	3 (0.6)		2 (0.4)	2 (0.4)	
腎機能障害	1 (0.2)						2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
尿閉	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎腫瘤							1 (0.2)	1 (0.2)				
尿細管間質性腎炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
臨床検査	18 (3.3)	12 (2.2)		18 (3.3)	12 (2.2)		9 (1.7)	7 (1.3)		5 (0.9)	4 (0.7)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.6)	8 (1.5)		9 (1.6)	8 (1.5)							
血中クレアチニン増加	5 (0.9)	1 (0.2)		5 (0.9)	1 (0.2)		1 (0.2)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	3 (0.5)		4 (0.7)	3 (0.5)							
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.5)	2 (0.4)		3 (0.5)	2 (0.4)							
リパーゼ増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
膵酵素増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
活性化部分トロンボプラスチン時間延長							1 (0.2)	1 (0.2)				
血中ビリルビン増加							1 (0.2)			1 (0.2)		
血中カリウム増加							1 (0.2)	1 (0.2)				
血小板数減少							4 (0.7)	4 (0.7)		4 (0.7)	4 (0.7)	
トロポニン増加							1 (0.2)	1 (0.2)				
血管障害	13 (2.4)	9 (1.6)	1 (0 2)	4 (0.7)	3 (0.5)		10 (1.9)	8 (1.5)		4 (0.7)	4 (0.7)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 12）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
低血圧	4 (0.7)	4 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)				
塞栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0 2)				1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血管障害	1 (0.2)											
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.6)	2 (0.4)				
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)										
ショック	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
鎖骨下静脈閉塞	1 (0.2)											
静脈破裂	1 (0.2)	1 (0.2)										
静脈血栓症	1 (0.2)			1 (0.2)								
血腫							1 (0.2)	1 (0.2)				
高血圧							3 (0.6)	3 (0.6)		3 (0.6)	3 (0.6)	
肝胆道系障害	10 (1.8)	10 (1.8)		7 (1.3)	7 (1.3)		13 (2.4)	12 (2.2)		1 (0.2)		
肝炎	3 (0.5)	3 (0.5)		3 (0.5)	3 (0.5)							
胆嚢障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
中毒性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝毒性	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	2 (0.4)				
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
胆道仙痛							2 (0.4)	2 (0.4)				

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 13）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
胆管炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
急性胆管炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
胆嚢炎							3 (0.6)	3 (0.6)				
胆石症							1 (0.2)	1 (0.2)				
胆嚢閉塞							1 (0.2)	1 (0.2)				
肝臓痛							1 (0.2)	1 (0.2)				
黄疸							1 (0.2)			1 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	8 (1.5)	5 (0.9)		1 (0.2)	1 (0.2)		11 (2.1)	9 (1.7)		1 (0.2)	1 (0.2)	
挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)										
薬剤誤投与	1 (0.2)											
大腿骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)										
関節脱臼	1 (0.2)											
化学性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
術後ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)										
創傷	1 (0.2)											
転倒							1 (0.2)	1 (0.2)				
骨折							1 (0.2)	1 (0.2)				
股関節部骨折							1 (0.2)					
上腕骨骨折							2 (0.4)	2 (0.4)				
損傷							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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 14）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
腰椎骨折							1 (0.2)	1 (0.2)				
漿液腫							1 (0.2)	1 (0.2)				
くも膜下出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
上肢骨折							1 (0.2)	1 (0.2)				
手首関節骨折							1 (0.2)					
精神障害	8 (1.5)	1 (0.2)	1 (0 2)	1 (0.2)			2 (0.4)	1 (0.2)				
錯乱状態	6 (1.1)			1 (0.2)								
譫妄	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
自殺企図	1 (0.2)		1 (0 2)									
うつ病							1 (0.2)	1 (0.2)				
血液およびリンパ系障害	7 (1.3)	6 (1.1)		1 (0.2)	1 (0.2)		10 (1.9)	7 (1.3)		4 (0.7)	2 (0.4)	
貧血	6 (1.1)	5 (0.9)					7 (1.3)	6 (1.1)		2 (0.4)	2 (0.4)	
自己免疫性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
汎血球減少症							1 (0.2)			1 (0.2)		
脾臓病変							1 (0.2)	1 (0.2)				
血小板減少症							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚および皮下組織障害	7 (1.3)	4 (0.7)		6 (1.1)	4 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
斑状丘疹状皮疹	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
薬疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮下出血	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 15）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
糖尿病性足病変							1 (0.2)	1 (0.2)				
多形紅斑							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫系障害	4 (0.7)	3 (0.5)		4 (0.7)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)				
造影剤アレルギー	3 (0.5)	2 (0.4)		3 (0.5)	2 (0.4)							
造影剤反応	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
自己免疫障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
アナフィラキシー反応							1 (0.2)	1 (0.2)				
眼障害	3 (0.5)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
複視	2 (0.4)	1 (0.2)										
眼痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
涙道の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
耳および迷路障害	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
製品の問題	1 (0.2)	1 (0.2)										
医療機器破損	1 (0.2)	1 (0.2)										
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)				
前立腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
卵巣嚢胞							1 (0.2)	1 (0.2)				
子宮出血							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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 16）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
社会環境	1 (0.2)	1 (0.2)										
運動不能	1 (0.2)	1 (0.2)										
妊娠、産褥および周産期の状態							1 (0.2)					
妊娠							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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	24 (63.2)	20 (52.6)	0 (0.0)	16 (42 1)	11 (28.9)	0 (0.0)	9 (26.5)	9 (26.5)	0 (0.0)	5 (14.7)	5 (14.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (18.4)	6 (15.8)		1 (2.6)	1 (2.6)		2 (5.9)	2 (5.9)				
悪性新生物進行	5 (13.2)	4 (10.5)		1 (2.6)	1 (2.6)		2 (5.9)	2 (5.9)				
胃腺腫	1 (2.6)	1 (2.6)										
腫瘍疼痛	1 (2.6)	1 (2.6)										
癌疼痛							1 (2.9)	1 (2.9)				
内分泌障害	4 (10.5)	2 (5.3)		3 (7 9)	2 (5.3)							
続発性副腎皮質機能不全	2 (5.3)	2 (5.3)		2 (5 3)	2 (5.3)							
副腎機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)										
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
下垂体機能低下症	1 (2.6)			1 (2.6)								
ステロイド離脱症候群	1 (2.6)											
胃腸障害	4 (10.5)	2 (5.3)		4 (10.5)	2 (5.3)		3 (8.8)	3 (8.8)		2 (5.9)	2 (5.9)	
下痢	3 (7.9)	1 (2.6)		3 (7 9)	1 (2.6)							
大腸炎	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
痔瘻							1 (2.9)	1 (2.9)				
出血性胃潰瘍							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
胃腸出血							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
肝胆道系障害	2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.6)	1 (2.6)							
肝機能異常	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.6)	1 (2.6)										

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
感染症および寄生虫症	2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.6)	1 (2.6)		2 (5.9)	2 (5.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
蜂巣炎	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
上気道感染	1 (2.6)	1 (2.6)										
感染性胆嚢炎							1 (2.9)	1 (2.9)				
敗血症							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
代謝および栄養障害	2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
劇症1 型糖尿病	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
高カリウム血症	1 (2.6)	1 (2.6)										
脱水							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.3)			2 (5.3)								
間質性肺疾患	1 (2.6)			1 (2.6)								
肺臓炎	1 (2.6)			1 (2.6)								
皮膚および皮下組織障害	2 (5.3)	1 (2.6)		2 (5.3)	1 (2.6)		1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
薬疹	1 (2.6)			1 (2.6)								
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
多形紅斑							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
心臓障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
心筋炎	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
耳および迷路障害	1 (2.6)	1 (2.6)					1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
回転性めまい	1 (2.6)	1 (2.6)					1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)			1 (2.6)			2 (5.9)			2 (5.9)		

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
疲労	1 (2.6)			1 (2.6)								
倦怠感							1 (2.9)			1 (2.9)		
発熱							1 (2.9)			1 (2.9)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	1 (2.6)					1 (2.9)	1 (2.9)				
挫傷	1 (2.6)	1 (2.6)										
大腿骨骨折							1 (2.9)	1 (2.9)				
神経系障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
脳梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
血液およびリンパ系障害							1 (2.9)			1 (2.9)		
汎血球減少症							1 (2.9)			1 (2.9)		
臨床検査							2 (5.9)	2 (5.9)		2 (5.9)	2 (5.9)	
血小板数減少							2 (5.9)	2 (5.9)		2 (5.9)	2 (5.9)	
腎および尿路障害							1 (2.9)			1 (2.9)		
腎機能障害							1 (2.9)			1 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「 不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.6.17a 及び Table S.6.19a を改変］

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1） 投与中止に至った有害事象

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に示した.

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 10.6%（5 名），31.9%（15 名）及び 33.3%（2 名）に認められ，投与中止に至った副作用はそれぞれ 10.6%（5 名），27.7%（13 名）及び 33.3%（2 名）に認められた.

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（5%以上）投与中止に至った有害事象及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（2 名以上）投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった.

- NIVO3＋IPI1 併用群：認められなかった.
- NIVO1＋IPI3 併用群：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.6%（5 名），大腸炎 6.4%（3 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：認められなかった.

表 2.7.4.2-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	5	(10.6)	3	(6.4)	0	(0.0)	5	(10.6)	3	(6.4)	0	(0.0)
臨床検査	3	(6.4)	2	(4.3)			3	(6.4)	2	(4.3)		
アミラーゼ増加	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
血中クレアチニン増加	1	(2.1)					1	(2.1)				
リパーゼ増加	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
肝胆道系障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
自己免疫性肝炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
免疫系障害	1	(2.1)					1	(2.1)				
サルコイドーシス	1	(2.1)					1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.4.2-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	15	(31.9)	11	(23.4)	0	(0.0)	13	(27.7)	9	(19.1)	0	(0.0)
臨床検査	7	(14.9)	4	(8.5)			7	(14.9)	4	(8.5)		
リパーゼ増加	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(10.6)	2	(4.3)			5	(10.6)	2	(4.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
肝胆道系障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
自己免疫性肝炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
胃腸障害	4	(8.5)	4	(8.5)			4	(8.5)	4	(8.5)		
大腸炎	3	(6.4)	3	(6.4)			3	(6.4)	3	(6.4)		
下痢	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
神経系障害	2	(4.3)	2	(4.3)								
脊髄圧迫	1	(2.1)	1	(2.1)								
失神	1	(2.1)	1	(2.1)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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（016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.4.2-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47					
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）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
肺臓炎	1 (2.1)			1 (2.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
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（016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.4.2-13　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
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）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
全体	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(16.7)					1	(16.7)				
口内乾燥	1	(16.7)					1	(16.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(16.7)					1	(16.7)				
悪寒	1	(16.7)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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（016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体の投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に，日本人の投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に示した．

a） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 30.7%（168 名）及び 21.3%（114 名）に，投与中止に至った副作用はそれぞれ 21.6%（118 名）及び 11.8%（63 名）に認められ，NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった．

各群で発現率が高かった（2%以上）投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢各 2.7%（15 名），悪性新生物進行 2.6%（14 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.2%（12 名），肺臓炎 2.0%（11 名）
- スニチニブ群：悪性新生物進行 2.2%（12 名）

各群で発現率が高かった（2%以上）投与中止に至った副作用は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.7%（15 名），下痢 2.6%（14 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.2%（12 名），肺臓炎 2.0%（11 名）
- スニチニブ群で発現率が 2%以上の投与中止に至った副作用はなく，最も発現率が高かったのは疲労 1.3%（7 名）であった．

両群間で発現率に 2%以上の差があった投与中止に至った有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった投与中止に至った有害事象：下痢（2.7%，0.7%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった投与中止に至った副作用：肺臓炎（2.0%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった．

b） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名及びスニチニブ群の 34 名において，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 39.5%（15 名）及び 26.5%（9 名）に，投与中止に至った副作用はそれぞれ 31.6%（12 名）及び 20.6%（7 名）に認められ，NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった．

各群で発現率が高かった（5%以上）投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：悪性新生物進行 5.3%（2 名）

- スニチニブ群：疲労 5.9%（2 名）

各群で発現率が高かった（5%以上）投与中止に至った副作用は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が 5%以上の投与中止に至った副作用は認められなかった.
- スニチニブ群：疲労 5.9%（2 名）

両群間で発現率に 5%以上の差があった投与中止に至った有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）.

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった.
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった投与中止に至った有害事象：疲労（0%，5.9%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった投与中止に至った副作用：疲労（0%，5.9%）

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	168 (30.7)	118 (21.6)	6 (1 1)	118 (21.6)	84 (15.4)	0 (0.0)	114 (21.3)	74 (13.8)	8 (1.5)	63 (11.8)	37 (6.9)	2 (0.4)
臨床検査	28 (5.1)	23 (4.2)		27 (4.9)	22 (4.0)		12 (2.2)	8 (1.5)		10 (1.9)	7 (1.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.7)	15 (2.7)		15 (2.7)	15 (2.7)		5 (0.9)	4 (0.7)		5 (0.9)	4 (0.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (2.2)	10 (1.8)		12 (2.2)	10 (1.8)		3 (0.6)	2 (0.4)		3 (0.6)	2 (0.4)	
血中クレアチニン増加	4 (0.7)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)			1 (0.2)		
血中ビリルビン増加	2 (0.4)			2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
リパーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)								
アミラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝酵素上昇	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
好中球数減少							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
体重減少							1 (0.2)			1 (0.2)		
白血球数減少							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
胃腸障害	25 (4.6)	17 (3.1)		23 (4.2)	16 (2.9)		21 (3.9)	14 (2.6)		17 (3.2)	10 (1.9)	
下痢	15 (2.7)	9 (1.6)		14 (2.6)	9 (1.6)		4 (0.7)	2 (0.4)		4 (0.7)	2 (0.4)	
大腸炎	7 (1.3)	7 (1.3)		7 (1.3)	7 (1.3)							
腹痛	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
便秘	1 (0.2)			1 (0.2)								
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
悪心	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.6)	1 (0.2)		2 (0.4)		
嘔吐	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
上腹部痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
痔瘻							1 (0.2)			1 (0.2)		
腹水							1 (0.2)	1 (0.2)				
憩室穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
胃出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
胃腸出血							3 (0.6)	3 (0.6)		1 (0.2)	1 (0 2)	
胃食道逆流性疾患							1 (0.2)			1 (0.2)		
大腸穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
膵炎							3 (0.6)	2 (0.4)		3 (0.6)	2 (0.4)	
口内炎							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0 2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (3.8)	10 (1.8)	2 (0.4)	14 (2.6)	6 (1.1)		10 (1.9)	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	
肺臓炎	11 (2.0)	5 (0.9)		11 (2.0)	5 (0.9)		1 (0.2)	1 (0.2)				
呼吸困難	4 (0.7)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)			
肺塞栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0 2)				1 (0.2)					
急性呼吸不全	1 (0.2)		1 (0 2)									
間質性肺疾患	1 (0.2)			1 (0.2)								
胸水	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)	2 (0.4)		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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
肺出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
気道の炎症	1 (0.2)			1 (0.2)								
咳嗽							1 (0.2)			1 (0.2)		
鼻出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
鼻中隔穿孔							1 (0.2)					
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）	17 (3.1)	12 (2.2)	1 (0 2)				18 (3.4)	13 (2.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	
悪性新生物進行	14 (2.6)	9 (1.6)	1 (0 2)				12 (2.2)	9 (1.7)	2 (0.4)			
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)										
中枢神経系転移	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	1 (0.2)				
腫瘍疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
癌疼痛							1 (0.2)	1 (0.2)				
遠隔転移を伴う新生物							1 (0.2)	1 (0.2)				
遠隔転移を伴う腎細胞癌							1 (0.2)					
腫瘍出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
神経系障害	15 (2.7)	8 (1.5)		10 (1.8)	4 (0.7)		5 (0.9)	3 (0.6)	1 (0.2)			
末梢性ニューロパチー	3 (0.5)			3 (0.5)								
脳梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
脳出血	1 (0.2)											
構語障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
脳症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
顔面麻痺	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・ PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)		1 (0.2)			
第3 脳神経麻痺	1 (0.2)			1 (0.2)								
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)										
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
不全対麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)										
頚髄圧迫							1 (0.2)	1 (0.2)				
頭痛							1 (0.2)	1 (0.2)				
脊髄圧迫							1 (0.2)	1 (0.2)				
一過性脳虚血発作							1 (0.2)					
内分泌障害	12 (2.2)	10 (1.8)		12 (2.2)	10 (1.8)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
下垂体炎	7 (1.3)	6 (1.1)		7 (1.3)	6 (1.1)							
副腎機能不全	5 (0.9)	5 (0.9)		5 (0.9)	5 (0.9)							
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
視床下部－下垂体障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.8)	5 (0.9)		8 (1.5)	3 (0.5)		1 (0.2)					
関節痛	4 (0.7)	2 (0.4)		4 (0.7)	2 (0.4)							
関節炎	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 4）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
背部痛	2 (0.4)	2 (0.4)										
筋肉痛	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋骨格系胸痛							1 (0.2)					
感染症および寄生虫症	9 (1.6)	7 (1.3)		4 (0.7)	3 (0.5)		6 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0 2)	
無菌性髄膜炎	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
気管支炎	1 (0.2)											
カンジダ感染	1 (0.2)			1 (0.2)								
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
下気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)		1 (0.2)			
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0 2)	
肺膿瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
毛巣嚢胞							1 (0.2)	1 (0.2)				
皮膚および皮下組織障害	8 (1.5)	3 (0.5)		8 (1.5)	3 (0.5)		9 (1.7)	1 (0.2)		8 (1.5)		
そう痒症	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
全身性皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)				
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 5）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
尋常性白斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
水疱							1 (0.2)			1 (0.2)		
手掌紅斑							1 (0.2)			1 (0.2)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							3 (0.6)			3 (0.6)		
皮膚潰瘍							3 (0.6)			3 (0.6)		
肝胆道系障害	7 (1.3)	7 (1.3)		6 (1.1)	6 (1.1)		1 (0.2)	1 (0.2)				
肝炎	3 (0.5)	3 (0.5)		3 (0.5)	3 (0.5)							
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
中毒性肝炎	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)		1 (0.2)	1 (0.2)							
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)										
胆汁うっ滞性黄疸							1 (0.2)	1 (0.2)				
代謝および栄養障害	7 (1.3)	5 (0.9)		6 (1.1)	5 (0.9)		5 (0.9)	4 (0.7)		1 (0.2)	1 (0 2)	
アシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
劇症1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高カルシウム血症	1 (0.2)											
高血糖	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)				
低カリウム血症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 6）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
脱水							1 (0.2)	1 (0.2)				
低血糖							1 (0.2)	1 (0.2)				
低マグネシウム血症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
心臓障害	6 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)		7 (1.3)	4 (0.7)	2 (0.4)	7 (1.3)	4 (0.7)	2 (0.4)
心停止	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)				2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
心肺停止	1 (0.2)	1 (0.2)										
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
心不全							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
うっ血性心不全							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
心筋梗塞							1 (0.2)			1 (0.2)		
右室不全							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.1)	3 (0.5)	1 (0 2)	4 (0.7)	2 (0.4)		15 (2.8)	9 (1.7)		11 (2.1)	5 (0 9)	
疲労	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		7 (1.3)	3 (0.6)		7 (1.3)	3 (0.6)	
インフルエンザ様疾患	2 (0.4)			2 (0.4)								
死亡	1 (0.2)		1 (0 2)									
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.6)	3 (0.6)				
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
無力症							1 (0.2)			1 (0.2)		
胸痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
粘膜の炎症							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 7）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・ PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
活動状態低下							1 (0.2)	1 (0.2)				
腎および尿路障害	4 (0.7)	3 (0.5)		4 (0.7)	3 (0.5)		6 (1.1)	3 (0.6)		4 (0.7)	1 (0 2)	
急性腎障害	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)		
腎炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
ネフローゼ症候群							1 (0.2)			1 (0.2)		
蛋白尿							1 (0.2)			1 (0.2)		
腎不全							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0 2)	
血液およびリンパ系障害	3 (0.5)	3 (0.5)		2 (0.4)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)	
貧血	1 (0.2)	1 (0.2)										
自己免疫性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
骨髄機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
好中球減少症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
汎血球減少症							1 (0.2)			1 (0.2)		
血小板減少症							4 (0.7)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0 2)	
眼障害	3 (0.5)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
眼瞼炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
複視	1 (0.2)	1 (0.2)										
眼痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
涙道の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
精神障害	3 (0.5)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-14　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 8）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
錯乱状態	2（ 0.4）			1（ 0.2）								
うつ病	1（ 0.2）						1（ 0.2）	1（ 0.2）				
血管障害	3（ 0.5）	2（ 0.4）	1（ 0.2）									
塞栓症	2（ 0.4）	1（ 0.2）	1（ 0.2）									
深部静脈血栓症	1（ 0.2）	1（ 0.2）										
傷害、中毒および処置合併症	1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）	
化学性肺炎	1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）							
くも膜下出血							1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）	
耳および迷路障害							1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）	
回転性めまい							1（ 0.2）	1（ 0.2）		1（ 0.2）	1（ 0.2）	
免疫系障害							1（ 0.2）			1（ 0.2）		
薬物過敏症							1（ 0.2）			1（ 0.2）		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）S.6.23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-15　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・ PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
全体	15 (39.5)	12 (31.6)	0 (0.0)	12 (31.6)	10 (26.3)	0 (0.0)	9 (26.5)	6 (17.6)	0 (0.0)	7 (20.6)	5 (14.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（ 嚢胞およびポリープを含む）	3 (7.9)	2 (5.3)					2 (5.9)	1 (2.9)				
悪性新生物進行	2 (5.3)	1 (2.6)					1 (2.9)					
腫瘍疼痛	1 (2.6)	1 (2.6)										
癌疼痛							1 (2.9)	1 (2.9)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.9)	1 (2.6)		2 (5.3)								
呼吸困難	1 (2.6)	1 (2.6)										
間質性肺疾患	1 (2.6)			1 (2.6)								
肺臓炎	1 (2.6)			1 (2.6)								
内分泌障害	2 (5.3)	2 (5.3)		2 (5.3)	2 (5.3)							
副腎機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
視床下部－下垂体障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
続発性副腎皮質機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
胃腸障害	2 (5.3)	2 (5.3)		2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
大腸炎	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
下痢	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
胃腸出血							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.9)			1 (2.9)		
骨髄機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
汎血球減少症							1 (2.9)			1 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「 関連あり」，「 関連なし」の2段階で評価され，「 関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「 不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）S.6 23a 及び S.6 24a を改変］

表 2.7.4.2-15　投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade 有害事象項目 （ MedDRAによるSOC・PT分類）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）	全Grade n（ %）	Grade 3-4 n（ %）	Grade 5 n（ %）
心臓障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
心筋炎	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
臨床検査	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)		2 (5.9)	2 (5.9)		2 (5.9)	2 (5.9)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
好中球数減少							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
白血球数減少							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
代謝および栄養障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
劇症1 型糖尿病	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
神経系障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
脳梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
皮膚および皮下組織障害	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
耳および迷路障害							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
回転性めまい							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態							2 (5.9)	1 (2.9)		2 (5.9)	1 (2.9)	
疲労							2 (5.9)	1 (2.9)		2 (5.9)	1 (2.9)	
腎および尿路障害							1 (2.9)			1 (2.9)		
蛋白尿							1 (2.9)			1 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，最終投与後30日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）S.6 23a 及び S.6 24a を改変］

2） Grade 3 以上の有害事象

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を 2.7.6 の［表 2.7.6.5-4～表 2.7.6.5-6］に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名において，Grade 5 の有害事象は各 6.4%（3 名）に認められ，NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名には認められなかった．NIVO3＋IPI1 併用群の 3 名で認められた事象はすべて悪性新生物進行であった．Grade 5 の副作用は認められなかった．NIVO1＋IPI3 併用群の 3 名で認められた事象は胃出血，無気肺及び悪性新生物進行各 1 名であった．Grade 5 の副作用は認められなかった．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 70.2%（33 名），72.3%（34 名）及び 100%（6 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 38.3%（18 名），61.7%（29 名）及び 83.3%（5 名）に認められた．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（5%以上）Grade 3-4 の有害事象及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（2 名以上）Grade 3-4 の有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO3＋IPI1 併用群：リパーゼ増加 19.1%（9 名），低ナトリウム血症 8.5%（4 名），下痢，高血糖及び悪性新生物進行各 6.4%（3 名），
- NIVO1＋IPI3 併用群：リパーゼ増加 34.0%（16 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10 名），下痢 17.0%（8 名），大腸炎 14.9%（7 名），疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 12.8%（6 名），疼痛，リンパ球数減少及び高血糖各 8.5%（4 名），アミラーゼ増加，脱水及び低ナトリウム血症各 6.4%（3 名）
- NIVO3＋IPI3 併用群：頭痛，高血圧，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 33.3%（2 名）

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群で発現率が高かった（5%以上）Grade 3-4 の副作用及び NIVO3＋IPI3 併用群で発現率が高かった（2 名以上）Grade 3-4 の副作用は以下のとおりであった．

- NIVO3＋IPI1 併用群：リパーゼ増加 14.9%（7 名）
- NIVO1＋IPI3 併用群：リパーゼ増加 27.7%（13 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21.3%（10 名），下痢及び大腸炎各 14.9%（7 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12.8%（6 名），リンパ球数減少 8.5%（4 名），疲労及びアミラーゼ増加各 6.4%（3 名）

- NIVO3＋IPI3 併用群：頭痛，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 33.3%（2 名）

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を 2.7.6 の［表 2.7.6.5-21］に，日本人の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を 5.3.5.1-2.2 の［表 2.7.4.4-1］に示した．

a） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，Grade 5 の有害事象はそれぞれ 3.1%（17 名）及び 3.4%（18 名）に認められ，Grade 5 の副作用は NIVO＋IPI 併用群では認められず，スニチニブ群では 0.4%（2 名）に認められた．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 65.3%（357 名）及び 76.1%（407 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 45.7%（250 名）及び 62.6%（335 名）に認められ，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が 2%以上の Grade 5 の有害事象及び副作用は認められなかった．スニチニブ群で発現率が 2%以上の Grade 5 の有害事象は悪性新生物進行 2.1%（11 名）であり，発現率が 2%以上の Grade 5 の副作用は認められなかった．

各群で発現率が高かった（2%以上）Grade 3-4 の有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：リパーゼ増加 11.0%（60 名），疲労及びアミラーゼ増加各 6.2%（34 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27 名），下痢 4.6%（25 名），低ナトリウム血症 4.4%（24 名），高血糖 4.0%（22 名），貧血 3.7%（20 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19 名），高血圧 3.3%（18 名），肺炎 2.9%（16 名），下垂体炎及び悪性新生物進行各 2.7%（15 名），呼吸困難 2.4%（13 名），大腸炎，背部痛及び副腎機能不全各 2.2%（12 名），無力症及び悪心各 2.0%（11 名）
- スニチニブ群：高血圧 17.6%（94 名），疲労 10.1%（54 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 9.3%（50 名），リパーゼ増加 7.7%（41 名），血小板数減少 7.1%（38 名），下痢及び好中球減少症各 6.2%（33 名），貧血 6.0%（32 名），血小板減少症 4.9%（26 名），好中球数減少 4.3%（23 名），悪性新生物進行 3.4%（18 名），アミラーゼ増加 3.2%（17 名），無力症及び低ナトリウム血症各 2.8/%（15 名），口内炎及び粘膜の炎症各 2.6%（14 名），リンパ球数減少 2.4%（13 名），嘔吐，呼吸困難，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少各 2.1%（11 名）

各群で発現率が高かった（2%以上）Grade 3-4 の副作用は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：リパーゼ増加 10.2%（56 名），アミラーゼ増加 5.7%（31 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27 名），疲労 4.2%（23 名），下痢 3.8%（21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19 名），低ナトリウム血症 2.9%（16 名），下垂体炎 2.7%（15 名），大腸炎及び副腎機能不全各 2.0%（11 名）
- スニチニブ群：高血圧 15.9%（85 名），疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 9.2%（49 名），血小板数減少 6.7%（36 名），リパーゼ増加 6.5%（35 名），好中球減少症 6.0%（32 名），下痢 5.2%（28 名），血小板減少症 4.7%（25 名），貧血 4.5%（24 名），好中球数減少 4.3%（23 名），アミラーゼ増加 3.2%（17 名），粘膜の炎症及び口内炎各 2.6%（14 名），無力症，リンパ球数減少及び低ナトリウム血症各 2.2%（12 名），白血球数減少 2.1%（11 名）

両群間で発現率に 2%以上の差があった Grade 3-4 の有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象：リパーゼ増加（11.0%，7.7%），アミラーゼ増加（6.2%，3.2%），高血糖（4.0%，0.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.9%，2.1%），下垂体炎（2.7%，0%），肺炎（2.9%，0.7%），大腸炎及び副腎機能不全（各 2.2%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用：リパーゼ増加（10.2%，6.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.9%，1.5%），下垂体炎（2.7%，0%），アミラーゼ増加（5.7%，3.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.5%，1.3%），大腸炎及び副腎機能不全（各 2.0%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった Grade 3-4 の有害事象：高血圧（3.3%，17.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，9.3%），血小板数減少（0.2%，7.1%），好中球減少症（0.2%，6.2%），疲労（6.2%，10.1%），血小板減少症（0.4%，4.9%），好中球数減少（0.2%，4.3%），口内炎及び粘膜の炎症（各 0%，2.6%），貧血（3.7%，6.0%），白血球数減少（0%，2.1%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった Grade 3-4 の副作用：高血圧（0.7%，15.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，9.2%），血小板数減少（0.2%，6.7%），好中球減少症（0.2%，6.0%），疲労（4.2%，9.2%），血小板減少症（0%，4.7%），貧血（0.4%，4.5%），好中球数減少（0.2%，4.3%），粘膜の炎症及び口内炎（各 0%，2.6%），白血球数減少（0%，2.1%）

b） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名及びスニチニブ群の 34 名において，Grade 5 の有害事象及び副作用は認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はそれぞれ 73.7%（28 名）及び 91.2%（31 名）に，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 52.6%（20 名）及び 91.2%（31 名）に認められた．

各群で発現率が高かった（5%以上）Grade 3-4 の有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：リパーゼ増加 15.8%（6 名），悪性新生物進行 13.2%（5 名），アミラーゼ増加，高カリウム血症及び高血圧各 7.9%（3 名），リンパ球数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，低ナトリウム血症，副腎機能不全，続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常各 5.3%（2 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 55.9%（19 名），好中球数減少 35.3%（12 名），リパーゼ増加 32.4%（11 名），リンパ球数減少及び高血圧各 26.5%（9 名），白血球数減少及び疲労各 17.6%（6 名），アミラーゼ増加 14.7%（5 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び貧血各 8.8%（3 名），低ナトリウム血症，低アルブミン血症及び悪性新生物進行各 5.9%（2 名）

各群で発現率が高かった（5%以上）Grade 3-4 の副作用は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：リパーゼ増加 15.8%（6 名），アミラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常各 5.3%（2 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 55.9%（19 名），好中球数減少 35.3%（12 名），リパーゼ増加 26.5%（9 名），リンパ球数減少及び高血圧各 23.5%（8 名），白血球数減少及び疲労各 17.6%（6 名），アミラーゼ増加 14.7%（5 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び貧血各 8.8%（3 名），低ナトリウム血症 5.9%（2 名）

両群間で発現率に 5%以上の差があった Grade 3-4 の有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）．

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象：高カリウム血症（7.9%，0%），悪性新生物進行（13.2%，5.9%），副腎機能不全，続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常（各 5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用：続発性副腎皮質機能不全及び肝機能異常（各 5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった Grade 3-4 の有害事象：血小板数減少（0%，55.9%），好中球数減少（2.6%，35.3%），リンパ球数減少（5.3%，26.5%），高血圧（7.9%，26.5%），白血球数減少及び疲労（各 0%，17.6%），リパーゼ増加

（15.8%，32.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び貧血（各 0%，8.8%），アミラーゼ増加（7.9%，14.7%），低アルブミン血症（0%，5.9%）

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった Grade 3-4 の副作用：血小板数減少（0%，55.9%），好中球数減少（2.6%，35.3%），高血圧（0%，23.5%），リンパ球数減少（2.6%，23.5%），白血球数減少及び疲労（各 0%，17.6%），リパーゼ増加（15.8%，26.5%），アミラーゼ増加（5.3%，14.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び貧血（各 0%，8.8%），低ナトリウム血症（0%，5.9%）

3） 休薬又は減量に至った有害事象

16/214 試験の全体の休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に，日本人の休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に示した．なお，NIVO+IPI 併用群では減量の規定はなかった．また，海外第 I 相試験（016 試験）では，休薬に至った有害事象のデータは収集していない．

a） 全体

少なくとも 1 回の休薬があった被験者は，NIVO＋IPI 併用群ではニボルマブの投与で 58.3%（319 名），イピリマブの投与で 27.1%（148 名），スニチニブ群では 58.9%（315 名）であった．休薬に至った被験者のほとんど［NIVO＋IPI 併用群：ニボルマブ 27.8%（152 名）及びイピリマブ 24.5%（134 名），スニチニブ群：23.0%（123 名）］が 1 回のみの休薬であり，休薬期間のほとんどは 14 日以内であった．また，スニチニブ群で少なくとも 1 回の減量があった被験者は 52.9%（283 名）であった．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，休薬又は減量に至った有害事象はそれぞれ 53.6%（293 名）及び 43.2%（231 名）に認められ，NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった．休薬又は減量に至った副作用はそれぞれ 40.4%（221 名）及び 41.7%（223 名）に認められ，両群で発現率は同程度であった．

各群で発現率が高かった（2%以上）休薬又は減量に至った有害事象は以下のとおりであった．

- NIVO＋IPI 併用群：下痢 6.0%（33 名），リパーゼ増加 4.4%（24 名），血中クレアチニン増加 4.2%（23 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.3%（18 名），発熱，疲労及び肺臓炎各 2.7%（15 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，嘔吐，無力症及び甲状腺機能亢進症各 2.6%（14 名），悪心，肺炎及び下垂体炎各 2.4%（13 名），アミラーゼ増加，副腎機能不全，呼吸困難及び関節痛各 2.2%（12 名），貧血 2.0%（11 名）

- スニチニブ群：疲労 9.7%（52 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 8.8%（47 名），口内炎 3.6%（19 名），血小板数減少 3.4%（18 名），血小板減少症 2.6%（14 名），下痢 2.4%（13 名），無力症及び高血圧各 2.2%（12 名），悪心 2.1%（11 名）

各群で発現率が高かった（2%以上）休薬又は減量に至った副作用は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：下痢 4.9%（27 名），リパーゼ増加 4.2%（23 名），血中クレアチニン増加 3.3%（18 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.1%（17 名），肺臓炎 2.7%（15 名），甲状腺機能亢進症 2.6%（14 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，無力症及び下垂体炎各 2.4%（13 名），アミラーゼ増加及び疲労各 2.2%（12 名），副腎機能不全 2.0%（11 名）
- スニチニブ群：疲労 9.7%（52 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 8.8%（47 名），口内炎 3.6%（19 名），血小板数減少 3.4%（18 名），血小板減少症 2.6%（14 名），下痢 2.4%（13 名），高血圧 2.2%（12 名），無力症及び悪心各 2.1%（11 名）

両群間で発現率に 2%以上の差があった休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）.

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった休薬又は減量に至った有害事象：下痢（6.0%，2.4%），リパーゼ増加（4.4%，0.9%），血中クレアチニン増加（4.2%，0.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.3%，0.6%），肺臓炎（2.7%，0%），発熱（2.7%，0.4%），甲状腺機能亢進症（2.6%，0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%，0.2%），下垂体炎（2.4%，0%），肺炎（2.4%，0.2%），副腎機能不全及び呼吸困難（各 2.2%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった休薬又は減量に至った副作用：リパーゼ増加（4.2%，0.9%），肺臓炎（2.7%，0%），血中クレアチニン増加（3.3%，0.7%），甲状腺機能亢進症（2.6%，0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.1%，0.6%），下痢（4.9%，2.4%），下垂体炎（2.4%，0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%，0.2%），副腎機能不全（2.0%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった休薬又は減量に至った有害事象：手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，8.8%），疲労（2.7%，9.7%），口内炎（0%，3.6%），血小板数減少（0%，3.4%），血小板減少症（0.4%，2.6%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった休薬又は減量に至った副作用：手掌・足底発赤知覚不全症候群（0%，8.8%），疲労（2.2%，9.7%），口内炎（0%，3.6%），血小板数減少（0%，3.4%），血小板減少症（0%，2.6%），高血圧（0.2%，2.2%）

b） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名及びスニチニブ群の 34 名において，休薬又は減量に至った有害事象はそれぞれ 42.1%（16 名）及び 61.8%（21 名）に，休薬（スニチニブ群は減量を含む）に至った副作用はそれぞれ 34.2%（13 名）及び 61.8%（21 名）に認められ，スニチニブ群で発現率が高かった.

各群で発現率が高かった（5%以上）休薬又は減量に至った有害事象は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：肺臓炎 7.9%（3 名），高血糖，高カリウム血症，蜂巣炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，肝機能異常及び下痢各 5.3%（2 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 29.4%（10 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労及び高血圧各 8.8%（3 名），血中クレアチニン増加 5.9%（2 名）

各群で発現率が高かった（5%以上）休薬又は減量に至った副作用は以下のとおりであった.

- NIVO＋IPI 併用群：肺臓炎 7.9%（3 名），高血糖，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝機能異常及び下痢各 5.3%（2 名）
- スニチニブ群：血小板数減少 29.4%（10 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労及び高血圧各 8.8%（3 名），血中クレアチニン増加 5.9%（2 名）

両群間で発現率に 5%以上の差があった休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は以下のとおりであった（発現率は，NIVO＋IPI 併用群，スニチニブ群の順で記載）.

- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった休薬又は減量に至った有害事象：肺臓炎（7.9%，0%），高血糖，蜂巣炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び下痢（各 5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった休薬又は減量に至った副作用：肺臓炎（7.9%，0%），高血糖，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び下痢（各 5.3%，0%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった休薬又は減量に至った有害事象：血小板数減少（0%，29.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群及び疲労（各 0%，8.8%），高血圧（2.6%，8.8%）
- NIVO＋IPI 併用群で発現率が低かった休薬又は減量に至った副作用：血小板数減少（0%，29.4%），手掌・足底発赤知覚不全症候群，疲労及び高血圧（各 0%，8.8%）

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	293 (53.6)	173 (31.6)	0 (0.0)	221 (40.4)	118 (21.6)	0 (0.0)	231 (43.2)	101 (18.9)	0 (0.0)	223 (41.7)	93 (17.4)	0 (0.0)
臨床検査	83 (15.2)	47 (8.6)		72 (13.2)	42 (7.7)		39 (7.3)	12 (2.2)		37 (6.9)	11 (2.1)	
リパーゼ増加	24 (4.4)	22 (4.0)		23 (4.2)	21 (3.8)		5 (0.9)	1 (0.2)		5 (0.9)	1 (0.2)	
血中クレアチニン増加	23 (4.2)	2 (0.4)		18 (3.3)			4 (0.7)			4 (0.7)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (3.3)	8 (1.5)		17 (3.1)	8 (1.5)		3 (0.6)	2 (0.4)		3 (0.6)	2 (0.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (2.6)	4 (0.7)		13 (2.4)	4 (0.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
アミラーゼ増加	12 (2.2)	9 (1.6)		12 (2.2)	9 (1.6)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
トランスアミナーゼ上昇	7 (1.3)	3 (0.5)		7 (1.3)	3 (0.5)							
肝酵素上昇	5 (0.9)	2 (0.4)		5 (0.9)	2 (0.4)							
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.7)	3 (0.5)		4 (0.7)	3 (0.5)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
血中ビリルビン増加	2 (0.4)			2 (0.4)								
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)			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)										
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1 (0.2)										
血中カリウム増加	1 (0.2)											
血圧低下	1 (0.2)											
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
エンテロウイルス検査陽性	1 (0.2)											
リンパ球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
体重減少	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
糸球体濾過率減少							1 (0.2)	1 (0.2)				
好中球数減少							6 (1.1)	1 (0.2)		6 (1.1)	1 (0 2)	
血小板数減少							18 (3.4)	4 (0.7)		18 (3.4)	4 (0.7)	
ＱＯＬ 低下							1 (0.2)			1 (0.2)		
白血球数減少							2 (0.4)			2 (0.4)		
胃腸障害	71 (13.0)	21 (3.8)		52 (9.5)	13 (2.4)		53 (9.9)	15 (2.8)		52 (9.7)	15 (2.8)	
下痢	33 (6.0)	5 (0.9)		27 (4.9)	3 (0.5)		13 (2.4)	4 (0.7)		13 (2.4)	4 (0.7)	
嘔吐	14 (2.6)	3 (0.5)		9 (1.6)	3 (0.5)		8 (1.5)	2 (0.4)		7 (1.3)	2 (0.4)	
悪心	13 (2.4)	5 (0.9)		10 (1.8)	3 (0.5)		11 (2.1)	2 (0.4)		11 (2.1)	2 (0.4)	
腹痛	6 (1.1)	1 (0.2)		4 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)		
大腸炎	4 (0.7)	2 (0.4)		4 (0.7)	2 (0.4)							
膵炎	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
直腸出血	3 (0.5)	1 (0.2)										
上腹部痛	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
自己免疫性大腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
血性下痢	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
口内乾燥	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)		
胃腸出血	2 (0.4)	2 (0.4)										
下腹部痛	1 (0.2)			1 (0.2)								
十二指腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
嚥下障害	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃潰瘍	1 (0.2)											
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
歯肉痛	1 (0.2)											
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
潰瘍性食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
小腸閉塞	1 (0.2)											
腹部膨満							1 (0.2)			1 (0.2)		
肛門の炎症							2 (0.4)			2 (0.4)		
便秘							2 (0.4)			2 (0.4)		

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
消化不良							2 (0.4)			2 (0.4)		
鼓腸							2 (0.4)			2 (0.4)		
胃腸の炎症							1 (0.2)			1 (0.2)		
歯肉出血							1 (0.2)			1 (0.2)		
口唇上皮剥脱							1 (0.2)			1 (0.2)		
口腔内潰瘍形成							1 (0.2)			1 (0.2)		
口内炎							19 (3.6)	7 (1.3)		19 (3.6)	7 (1 3)	
感染症および寄生虫症	62 (11.3)	24 (4.4)		14 (2.6)	4 (0.7)		6 (1.1)	3 (0.6)		1 (0.2)		
肺炎	13 (2.4)	6 (1.1)		1 (0.2)			1 (0.2)					
尿路感染	8 (1.5)	4 (0.7)										
気管支炎	6 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)								
蜂巣炎	5 (0.9)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肺感染	4 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)								
ウイルス性上気道感染	4 (0.7)						1 (0.2)					
憩室炎	3 (0.5)			2 (0.4)								
敗血症	3 (0.5)	3 (0.5)		2 (0.4)	2 (0.4)							
上気道感染	3 (0.5)			1 (0.2)								
胃腸炎	2 (0.4)	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 4）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
ウイルス感染	2 (0.4)											
副腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
細菌感染	1 (0.2)											
ウイルス性気管支炎	1 (0.2)											
結膜炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
感染性下痢	1 (0.2)	1 (0.2)										
精巣上体炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
帯状疱疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
播種性帯状疱疹	1 (0.2)	1 (0.2)										
インフルエンザ	1 (0.2)											
下気道感染	1 (0.2)											
口腔ヘルペス	1 (0.2)											
ウイルス性気道感染	1 (0.2)											
陰嚢感染	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)										
皮膚感染	1 (0.2)											
皮下組織膿瘍	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 5）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
歯膿瘍	1 (0.2)											
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
肛門膿瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
感染							1 (0.2)	1 (0.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態	55 (10.1)	16 (2.9)		31 (5.7)	10 (1.8)		79 (14.8)	29 (5.4)		77 (14.4)	27 (5.0)	
疲労	15 (2.7)	7 (1.3)		12 (2.2)	6 (1.1)		52 (9.7)	17 (3.2)		52 (9.7)	17 (3.2)	
発熱	15 (2.7)	1 (0.2)		5 (0.9)			2 (0.4)			2 (0.4)		
無力症	14 (2.6)	3 (0.5)		13 (2.4)	3 (0.5)		12 (2.2)	6 (1.1)		11 (2.1)	5 (0 9)	
インフルエンザ様疾患	6 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
末梢性浮腫	4 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)								
全身健康状態低下	3 (0.5)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)				
倦怠感	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
疼痛	2 (0.4)											
胸部不快感	1 (0.2)											
悪寒	1 (0.2)			1 (0.2)								
歩行障害	1 (0.2)											
炎症	1 (0.2)			1 (0.2)								
顔面浮腫							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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 6）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全身性浮腫							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
粘膜の炎症							9 (1.7)	3 (0.6)		9 (1.7)	3 (0.6)	
内分泌障害	49 (9.0)	16 (2.9)		48 (8.8)	16 (2.9)		2 (0.4)			2 (0.4)		
甲状腺機能亢進症	14 (2.6)	1 (0.2)		14 (2.6)	1 (0.2)							
下垂体炎	13 (2.4)	8 (1.5)		13 (2.4)	8 (1.5)							
副腎機能不全	12 (2.2)	4 (0.7)		11 (2.0)	3 (0.5)							
甲状腺機能低下症	9 (1.6)	1 (0.2)		9 (1.6)	1 (0.2)		2 (0.4)			2 (0.4)		
甲状腺炎	3 (0.5)			3 (0.5)								
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
甲状腺腫	1 (0.2)											
下垂体機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
視床下部－下垂体障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
続発性性腺機能低下	1 (0.2)			1 (0.2)								
慢性甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
代謝および栄養障害	46 (8.4)	31 (5.7)		30 (5.5)	19 (3.5)		13 (2.4)	5 (0.9)		13 (2.4)	5 (0 9)	
低ナトリウム血症	9 (1.6)	8 (1.5)		6 (1.1)	5 (0.9)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
食欲減退	7 (1.3)	3 (0.5)		6 (1.1)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 7）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
脱水	7 (1.3)	3 (0.5)		4 (0.7)	2 (0.4)		5 (0.9)	2 (0.4)		5 (0.9)	2 (0.4)	
高血糖	7 (1.3)	5 (0.9)		5 (0.9)	3 (0.5)							
高カリウム血症	4 (0.7)	3 (0.5)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
糖尿病	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
高カルシウム血症	3 (0.5)	1 (0.2)										
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
成長障害	1 (0.2)											
劇症1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高アミラーゼ血症	1 (0.2)			1 (0.2)								
高脂血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
低カルシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
低カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
低マグネシウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
血液量減少症	1 (0.2)											
1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
痛風							2 (0.4)			2 (0.4)		
低血糖							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 8）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (7.1)	8 (1.5)		23 (4.2)	1 (0.2)		6 (1.1)	2 (0.4)		5 (0.9)	1 (0 2)	
肺臓炎	15 (2.7)	1 (0.2)		15 (2.7)	1 (0.2)							
呼吸困難	12 (2.2)	3 (0.5)		3 (0.5)								
咳嗽	7 (1.3)			6 (1.1)			1 (0.2)	1 (0.2)				
胸水	3 (0.5)	2 (0.4)		1 (0.2)								
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)										
間質性肺疾患	1 (0.2)			1 (0.2)								
口腔咽頭痛	1 (0.2)											
胸膜痛	1 (0.2)											
気胸	1 (0.2)											
肺出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
呼吸障害	1 (0.2)											
気道の炎症	1 (0.2)			1 (0.2)								
労作性呼吸困難							2 (0.4)			2 (0.4)		
鼻出血							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0 2)	
喀血							1 (0.2)			1 (0.2)		
筋骨格系および結合組織障害	32 (5.9)	12 (2.2)		22 (4.0)	9 (1.6)		4 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.6)	1 (0 2)	
関節痛	12 (2.2)	2 (0.4)		10 (1.8)	2 (0.4)		2 (0.4)			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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 9）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
筋肉痛	5 (0.9)	2 (0.4)		5 (0.9)	2 (0.4)		1 (0.2)			1 (0.2)		
背部痛	4 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)								
関節炎	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
筋力低下	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
筋骨格痛	2 (0.4)			1 (0.2)								
病的骨折	2 (0.4)	2 (0.4)										
関節滲出液	1 (0.2)											
筋痙縮	1 (0.2)											
筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
四肢痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
脊椎痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
滑膜炎	1 (0.2)											
神経系障害	25 (4.6)	7 (1.3)		14 (2.6)	4 (0.7)		8 (1.5)			8 (1.5)		
頭痛	10 (1.8)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)		2 (0.4)			2 (0.4)		
錯感覚	3 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
浮動性めまい	2 (0.4)			1 (0.2)								
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.4)			2 (0.4)								

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 10）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
手根管症候群	1 (0.2)											
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)										
脳梗塞	1 (0.2)											
感覚鈍麻	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
会話障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
脊髄圧迫	1 (0.2)	1 (0.2)										
失神	1 (0.2)	1 (0.2)										
振戦	1 (0.2)			1 (0.2)								
味覚異常							5 (0.9)			5 (0.9)		
嗜眠							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚および皮下組織障害	23 (4.2)	13 (2.4)		21 (3.8)	13 (2.4)		53 (9.9)	20 (3.7)		53 (9.9)	20 (3.7)	
斑状丘疹状皮疹	8 (1.5)	6 (1.1)		8 (1.5)	6 (1.1)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
発疹	7 (1.3)	6 (1.1)		7 (1.3)	6 (1.1)		2 (0.4)			2 (0.4)		
そう痒症	4 (0.7)	2 (0.4)		4 (0.7)	2 (0.4)							
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
湿疹	1 (0.2)											
皮脂欠乏性湿疹	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 11）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全身性そう痒症	1 (0.2)			1 (0.2)								
全身性皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
斑状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
そう痒性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
皮膚潰瘍	1 (0.2)			1 (0.2)								
剥脱性皮膚炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
過角化							1 (0.2)			1 (0.2)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							47 (8.8)	18 (3.4)		47 (8.8)	18 (3.4)	
足底紅斑							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚病変							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚毒性							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0 2)	
腎および尿路障害	18 (3.3)	6 (1.1)		8 (1.5)	2 (0.4)		6 (1.1)	4 (0.7)		5 (0.9)	3 (0.6)	
急性腎障害	8 (1.5)	3 (0.5)		3 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0 2)	
腎炎	4 (0.7)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)							
腎機能障害	4 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)								
腎損傷	2 (0.4)			2 (0.4)								
自己免疫性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
多尿	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 12）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)			1 (0.2)		
血尿							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
中毒性ネフロパシー							1 (0.2)			1 (0.2)		
蛋白尿							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血液およびリンパ系障害	16 (2.9)	11 (2.0)		6 (1.1)	3 (0.5)		30 (5.6)	12 (2.2)		29 (5.4)	12 (2.2)	
貧血	11 (2.0)	7 (1.3)		3 (0.5)	1 (0.2)		8 (1.5)	1 (0.2)		7 (1.3)	1 (0.2)	
血小板減少症	2 (0.4)	2 (0.4)					14 (2.6)	6 (1.1)		14 (2.6)	6 (1.1)	
白血球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
リンパ節症	1 (0.2)			1 (0.2)								
好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		10 (1.9)	5 (0.9)		10 (1.9)	5 (0.9)	
白血球減少症							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝胆道系障害	10 (1.8)	5 (0.9)		7 (1.3)	3 (0.5)		4 (0.7)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)	
肝毒性	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
自己免疫性肝炎	2 (0.4)			2 (0.4)								
肝機能異常	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)			1 (0.2)		
胆嚢障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
肝臓痛	1 (0.2)											
胆汁うっ滞性黄疸	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 13）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
肝炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
黄疸							2 (0.4)			2 (0.4)		
心臓障害	9 (1.6)	5 (0.9)		2 (0.4)								
心筋梗塞	3 (0.5)	3 (0.5)										
心房細動	2 (0.4)	1 (0.2)										
心不全	2 (0.4)	1 (0.2)										
不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)										
心嚢液貯留	1 (0.2)			1 (0.2)								
頻脈	1 (0.2)			1 (0.2)								
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (1.6)	8 (1.5)		1 (0.2)	1 (0.2)							
悪性新生物進行	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
骨転移	2 (0.4)	2 (0.4)										
中枢神経系転移	2 (0.4)	1 (0.2)										
癌疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
小腸腺癌	1 (0.2)	1 (0.2)										
腫瘍疼痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
眼障害	8 (1.5)			7 (1.3)			1 (0.2)			1 (0.2)		
霧視	3 (0.5)			2 (0.4)								

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 14）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
眼瞼炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
複視	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
虹彩毛様体炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
ぶどう膜炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼球乾燥症	1 (0.2)			1 (0.2)								
血管障害	8 (1.5)	6 (1.1)		3 (0.5)	2 (0.4)		13 (2.4)	6 (1.1)		12 (2.2)	5 (0 9)	
高血圧	3 (0.5)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)		12 (2.2)	5 (0.9)		12 (2.2)	5 (0 9)	
低血圧	2 (0.4)	2 (0.4)										
血管障害	1 (0.2)											
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
静脈血栓症	1 (0.2)			1 (0.2)								
深部静脈血栓症							1 (0.2)	1 (0.2)				
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.3)	3 (0.5)					1 (0.2)			1 (0.2)		
動物咬傷	1 (0.2)											
薬剤誤投与	1 (0.2)											
転倒	1 (0.2)											
大腿骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)										
瘢痕ヘルニア	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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-16　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，全体）（続き 15）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
脊椎骨折	1 (0.2)	1 (0.2)										
創傷	1 (0.2)											
四肢損傷							1 (0.2)			1 (0.2)		
免疫系障害	5 (0.9)	2 (0.4)		4 (0.7)	2 (0.4)							
造影剤反応	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
自己免疫障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
食物アレルギー	1 (0.2)			1 (0.2)								
過敏症	1 (0.2)											
精神障害	4 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
錯乱状態	2 (0.4)											
不眠症	1 (0.2)			1 (0.2)								
精神状態変化	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
耳および迷路障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
回転性めまい	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
生殖系および乳房障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
前立腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
陰部そう痒症							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）表 2.7.4.3-4］

表 2.7.4.2-17　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
全体	16 (42.1)	12 (31.6)	0 (0.0)	13 (34.2)	8 (21.1)	0 (0.0)	21 (61.8)	9 (26.5)	0 (0.0)	21 (61.8)	9 (26.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (15.8)			6 (15.8)								
肺臓炎	3 (7.9)			3 (7.9)								
咳嗽	1 (2.6)			1 (2.6)								
呼吸困難	1 (2.6)			1 (2.6)								
間質性肺疾患	1 (2.6)			1 (2.6)								
胸水	1 (2.6)			1 (2.6)								
代謝および栄養障害	5 (13.2)	3 (7.9)		3 (7.9)	1 (2.6)		2 (5.9)	1 (2.9)		2 (5 9)	1 (2.9)	
高血糖	2 (5.3)			2 (5.3)								
高カリウム血症	2 (5.3)	2 (5.3)					1 (2.9)			1 (2 9)		
糖尿病	1 (2.6)			1 (2.6)								
高アミラーゼ血症	1 (2.6)			1 (2.6)								
高脂血症	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
脱水							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2 9)	1 (2.9)	
感染症および寄生虫症	4 (10.5)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
蜂巣炎	2 (5.3)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
上気道感染	1 (2.6)											
ウイルス性上気道感染	1 (2.6)											
臨床検査	4 (10.5)	3 (7.9)		2 (5.3)	2 (5.3)		12 (35.3)	2 (5.9)		12 (35.3)	2 (5.9)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）表 2.7.4.4-4］

表 2.7.4.2-17　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	1 (2.6)		2 (5.3)	1 (2.6)							
血中クレアチニン増加	2 (5.3)			1 (2.6)			2 (5.9)			2 (5.9)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.6)	1 (2.6)										
リンパ球数減少	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
アミラーゼ増加							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
好中球数減少							1 (2.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	
血小板数減少							10 (29.4)			10 (29.4)		
白血球数減少							1 (2.9)			1 (2.9)		
内分泌障害	3 (7.9)	1 (2.6)		3 (7.9)	1 (2.6)							
副腎機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)										
下垂体機能低下症	1 (2.6)			1 (2.6)								
続発性副腎皮質機能不全	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
慢性甲状腺炎	1 (2.6)			1 (2.6)								
肝胆道系障害	3 (7.9)	3 (7.9)		2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.9)			1 (2.9)		
肝機能異常	2 (5.3)	2 (5.3)		2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.9)			1 (2.9)		
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.6)	1 (2.6)										
皮膚および皮下組織障害	3 (7.9)	1 (2.6)		2 (5.3)	1 (2.6)		3 (8.8)	1 (2.9)		3 (8.8)	1 (2.9)	
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)			1 (2.6)								
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.6)											

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）表 2.7.4.4-4］

表 2.7.4.2-17　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（16/214 試験，日本人）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38						Sunitinib N = 34					
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）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
手掌・足底発赤知覚不全症候群							3 (8.8)	1 (2.9)		3 (8.8)	1 (2.9)	
胃腸障害	2 (5.3)			2 (5.3)								
下痢	2 (5.3)			2 (5.3)								
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）	2 (5.3)	2 (5.3)		1 (2.6)	1 (2.6)							
悪性新生物進行	1 (2.6)	1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.6)							
腫瘍疼痛	1 (2.6)	1 (2.6)										
心臓障害	1 (2.6)			1 (2.6)								
心嚢液貯留	1 (2.6)			1 (2.6)								
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)			1 (2.6)			5 (14.7)	3 (8.8)		5 (14.7)	3 (8.8)	
無力症	1 (2.6)			1 (2.6)								
顔面浮腫							1 (2.9)			1 (2.9)		
疲労							3 (8.8)	3 (8.8)		3 (8.8)	3 (8.8)	
発熱							1 (2.9)			1 (2.9)		
腎および尿路障害	1 (2.6)	1 (2.6)										
腎機能障害	1 (2.6)	1 (2.6)										
血管障害	1 (2.6)	1 (2.6)					3 (8.8)	3 (8.8)		3 (8.8)	3 (8.8)	
高血圧	1 (2.6)	1 (2.6)					3 (8.8)	3 (8.8)		3 (8.8)	3 (8.8)	

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 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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．
Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg群：治験薬の投与継続の判断が「延期」とされた有害事象を休薬に至った有害事象として集計した．
Sunitinib群：治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬及び減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）表 2.7.4.4-4］

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

ニボルマブ投与に関連する臨床的に特に注目すべき有害事象を検討するため，以下の 4 つの基準を考慮し，留意すべき有害事象を特定した．

- 非免疫療法によって引き起こされる有害事象と比較して，種類，頻度又は重症度が異なると思われる有害事象
- 管理の一環として，免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドなど）が必要であると思われる有害事象
- 早期に発見し管理することにより，重度の毒性が軽減されると思われる有害事象
- 1 種類の有害事象を表す場合に複数の事象名が使用され，特徴を十分に明らかにするために，用語を統合する必要があると考えられる有害事象

これらの基準及びこれまでにニボルマブの単剤投与及びイピリムマブとの併用投与の試験で認められている有害事象を考慮した結果，内分泌障害，下痢・大腸炎，肝炎，肺臓炎，間質性腎炎及び発疹を留意すべき有害事象と考えた．これらの各事象を表現すると思われる複数の事象用語を留意すべき有害事象カテゴリーとして，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性の各カテゴリーにまとめた．更に，過敏症／Infusion reaction も留意すべき有害事象カテゴリーに従って検討した．各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（留意すべき有害事象の定義）は表 2.7.4.7-5 に示した．なお，以下は最新の総括報告書（16/214 試験）における留意すべき有害事象［MedDRA 用語（v20.0）］の定義に基づき集計した結果であり，各試験の総括報告書に添付した結果とは異なる場合がある．

1）　内分泌障害の留意すべき有害事象

内分泌障害の留意すべき有害事象のカテゴリーには，副腎障害，糖尿病，下垂体障害及び甲状腺障害を含めた．

（1）　海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-18 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，内分泌障害の留意すべき有害事象はそれぞれ 29.8%（14 名），42.6%（20 名）並びに 100%（6 名）に，内分泌障害の留意すべき副作用はそれぞれ 27.7%（13 名），42.6%（20 名）並びに 100%（6 名）に認められた．最も多く報告された内分泌障害の留意すべき副作用は，いずれの群でも甲状腺機能低下症であった．ほとんどの内分泌障害の留意

すべき有害事象は Grade 1-2 であり，NIVO3＋IPI1 併用群の 2 名に Grade 3-4 の副作用（下垂体機能低下症，甲状腺機能亢進症）が認められた.

表 2.7.4.2-18　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
内分泌障害	14	(29.8)	3	(6.4)	0	(0.0)	13	(27.7)	2	(4.3)	0	(0.0)
副腎障害	4	(8.5)	1	(2.1)			2	(4.3)				
副腎機能不全	3	(6.4)	1	(2.1)			2	(4.3)				
原発性副腎機能不全	1	(2.1)										
下垂体障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
下垂体機能低下症	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
甲状腺障害	12	(25.5)	1	(2.1)			11	(23.4)	1	(2.1)		
甲状腺機能低下症	10	(21.3)					9	(19.1)				
甲状腺機能亢進症	3	(6.4)	1	(2.1)			3	(6.4)	1	(2.1)		
バセドウ病	1	(2.1)					1	(2.1)				
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	(2.1)					1	(2.1)				
遊離サイロキシン増加	1	(2.1)					1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.105 及び Table S.6.107 を改変］

表 2.7.4.2-18　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
内分泌障害	20	(42.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(42.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
副腎障害	6	(12.8)					6	(12.8)				
副腎機能不全	6	(12.8)					6	(12.8)				
下垂体障害	2	(4.3)					2	(4.3)				
下垂体炎	2	(4.3)					2	(4.3)				
甲状腺障害	18	(38.3)					18	(38.3)				
甲状腺機能低下症	13	(27.7)					13	(27.7)				
甲状腺機能亢進症	8	(17.0)					8	(17.0)				
自己免疫性甲状腺炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
甲状腺炎	1	(2.1)					1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.105 及び Table S.6.107 を改変］

表 2.7.4.2-18　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
内分泌障害	6	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副腎障害	2	(33.3)					2	(33.3)				
副腎機能不全	2	(33.3)					2	(33.3)				
下垂体障害	1	(16.7)					1	(16.7)				
リンパ球性下垂体炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
甲状腺障害	6	(100.0)					6	(100.0)				
甲状腺機能低下症	5	(83.3)					5	(83.3)				
甲状腺機能亢進症	3	(50.0)					3	(50.0)				
自己免疫性甲状腺機能低下症	1	(16.7)					1	(16.7)				
自己免疫性甲状腺炎	1	(16.7)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.105 及び Table S.6.107 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-19 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，内分泌障害の留意すべき有害事象はそれぞれ 35.6%（195 名）及び 32.7%（175 名）に，内分泌障害の留意すべき副作用はそれぞれ 32.5%（178 名）及び 30.5%（163 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で最も発現率が高かった内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリーは甲状腺障害であり，発現率が 10%以上の有害事象は甲状腺機能低下症 17.6%（96 名）及び甲状腺機能亢進症 11.5%（63 名），発現率が 10%以上の副作用は甲状腺機能低下症 15.5%（85 名）及び甲状腺機能亢進症 10.8%（59 名）であった．ほとんどの内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の内分泌障害の留意すべき副作用は 6.9%（38 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）副作用は，下垂体炎 2.7%（15 名）及び副腎機能不全 2.0%（11 名）であった．Grade 5 の内分泌障害の留意すべき有害事象は認められなかった．NIVO＋IPI 併用群で重篤な内分泌障害の留意すべき有害事象は 7.9%（43 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）事象は，下垂体炎 2.6%（14 名）であった． ［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.110］

スニチニブ群で最も発現率が高かった内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用のカテゴリーは甲状腺障害であり，発現率が 10%以上の有害事象は甲状腺機能低下症 27.1%（145 名），発現率が 10%以上の副作用は甲状腺機能低下症 25.0%（134 名）であった．ほとんどの内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であり，Grade 5 の内分泌障害の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な内分泌障害の留意すべき有害事象は，甲状腺機能低下症 0.2%（1 名）のみであった． ［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.110］

表 2.7.4.2-19　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
内分泌障害	195 (35.6)	39 (7.1)	0 (0.0)	178 (32.5)	38 (6.9)	0 (0.0)	175 (32.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	163 (30.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
副腎障害	36 (6.6)	15 (2.7)		33 (6.0)	14 (2.6)							
副腎機能不全	32 (5.9)	12 (2.2)		28 (5.1)	11 (2.0)							
急性副腎皮質機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
続発性副腎皮質機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
血中コルチコトロピン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
糖尿病	14 (2.6)	6 (1.1)		10 (1.8)	6 (1.1)							
糖尿病	10 (1.8)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)							
1 型糖尿病	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)							
劇症1 型糖尿病	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
下垂体障害	25 (4.6)	15 (2.7)		24 (4.4)	15 (2.7)							
下垂体炎	23 (4.2)	15 (2.7)		22 (4.0)	15 (2.7)							
下垂体機能低下症	2 (0.4)			2 (0.4)								
甲状腺障害	163 (29.8)	7 (1.3)		149 (27.2)	7 (1.3)		175 (32.7)	1 (0.2)		163 (30.5)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	96 (17.6)	2 (0.4)		85 (15.5)	2 (0.4)		145 (27.1)	1 (0.2)		134 (25.0)	1 (0.2)	
甲状腺機能亢進症	63 (11.5)	2 (0.4)		59 (10.8)	2 (0.4)		16 (3.0)			12 (2.2)		
甲状腺炎	17 (3.1)	1 (0.2)		16 (2.9)	1 (0.2)							
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12 (2.2)			11 (2.0)			32 (6.0)			30 (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 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.105 及び Table S.6.107 を改変］

表 2.7.4.2-19　内分泌障害の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	6 (1.1)			5 (0.9)			1 (0.2)			1 (0.2)		
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)					
バセドウ病	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
甲状腺機能検査異常	2 (0.4)			1 (0.2)								
遊離サイロキシン増加	2 (0.4)			2 (0.4)								
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
サイロキシン減少	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.105 及び Table S.6.107 を改変］

2） 胃腸毒性の留意すべき有害事象

胃腸毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，下痢又は大腸炎を発現した患者に生じる可能性が高いと考えられる事象として，自己免疫性大腸炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎，腸炎，排便回数増加，消化管穿孔，下部消化管穿孔及び上部消化管穿孔を含めた．

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-20 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，胃腸毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 34.0%（16 名），53.2%（25 名）並びに 83.3%（5 名）に，胃腸毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 25.5%（12 名），44.7%（21 名）並びに 50.0%（3 名）に認められた．最も多く報告された胃腸毒性の留意すべき副作用は，いずれの群でも下痢であった．NIVO3＋IPI1 併用群ではほとんどの胃腸毒性の留意すべき副作用が Grade 1-2，NIVO1＋IPI3 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群では半数以上の胃腸毒性の留意すべき副作用が Grade 3-4 であり，Grade 3-4 の副作用は NIVO3＋IPI1 併用群で 2 名，NIVO1＋IPI3 併用群で 11 名，NIVO3＋IPI3 併用群で 2 名に認められた．

表 2.7.4.2-20　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
胃腸毒性	16	(34.0)	3	(6.4)	0	(0.0)	12	(25.5)	2	(4.3)	0	(0.0)
下痢	15	(31.9)	3	(6.4)			11	(23.4)	2	(4.3)		
大腸炎	2	(4.3)					2	(4.3)				

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-20　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
胃腸毒性	25	(53.2)	12	(25.5)	0	(0.0)	21	(44.7)	11	(23.4)	0	(0.0)
下痢	25	(53.2)	8	(17.0)			21	(44.7)	7	(14.9)		
大腸炎	7	(14.9)	7	(14.9)			7	(14.9)	7	(14.9)		
自己免疫性大腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-20　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
胃腸毒性	5	(83.3)	2	(33.3)	0	(0.0)	3	(50.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
下痢	5	(83.3)	1	(16.7)			2	(33.3)	1	(16.7)		
大腸炎	1	(16.7)					1	(16.7)				
自己免疫性大腸炎	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-21 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，胃腸毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 38.8%（212 名）及び 58.3%（312 名）に，胃腸毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 28.2%（154 名）及び 52.0%（278 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用ほとんどが下痢であり，それぞれ 37.5%（205 名）及び 26.5%（145 名）に認められた．ほとんどの胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の胃腸毒性の留意すべき副作用は 4.9%（27 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）副作用は下痢 3.8%（21 名）及び大腸炎 2.0%（11 名）であった．Grade 5 の胃腸毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な胃腸毒性の留意すべき有害事象は 6.4%（35 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）事象は，下痢 4.4%（24 名）であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1, Table S.6.108］

スニチニブ群で認められた胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用ほとんどが下痢であり，それぞれ 57.9%（310 名）及び下痢 52.0%（278 名）であった．ほとんどの胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 5 の胃腸毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な胃腸毒性の留意すべき有害事象は 0.6%（3 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-21　胃腸毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
胃腸毒性	212 (38.8)	31 (5.7)	0 (0.0)	154 (28.2)	27 (4.9)	0 (0.0)	312 (58.3)	33 (6.2)	0 (0.0)	278 (52.0)	28 (5.2)	0 (0.0)
下痢	205 (37.5)	25 (4.6)		145 (26.5)	21 (3.8)		310 (57.9)	33 (6.2)		278 (52.0)	28 (5.2)	
大腸炎	19 (3.5)	12 (2.2)		18 (3.3)	11 (2.0)		3 (0.6)			2 (0.4)		
自己免疫性大腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
排便回数増加	2 (0.4)			1 (0.2)								
潰瘍性大腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
小腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			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 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

3） 肝毒性の留意すべき有害事象

肝毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，急性肝不全，慢性肝不全の急性増悪，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，抱合ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症，肝障害，肝機能検査異常，肝機能検査値上昇，肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含めた．

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-22 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，肝毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 25.5%（12 名），36.2%（17 名）並びに 50.0%（3 名）に，肝毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 21.3%（10 名），31.9%（15 名）並びに 50.0%（3 名）に認められた．最も多く報告された肝毒性の留意すべき副作用は，いずれの群でもアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO3＋IPI3 併用群ではほとんどの肝毒性の留意すべき有害事象が Grade 1-2，NIVO1＋IPI3 併用群では半数以上の肝毒性の留意すべき有害事象が Grade 3-4 であり，Grade 3-4 の肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用は，いずれも NIVO3＋IPI1 併用群で 3 名，NIVO1＋IPI3 併用群で 10 名，NIVO3＋IPI3 併用群で 1 名に認められた．

表 2.7.4.2-22　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肝毒性	12	(25.5)	3	(6.4)	0	(0.0)	10	(21.3)	3	(6.4)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(19.1)	2	(4.3)			8	(17.0)	2	(4.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(17.0)	2	(4.3)			7	(14.9)	2	(4.3)		
自己免疫性肝炎	2	(4.3)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(4.3)					1	(2.1)				
血中ビリルビン増加	2	(4.3)					1	(2.1)				
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.1)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-22　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肝毒性	17	(36.2)	10	(21.3)	0	(0.0)	15	(31.9)	10	(21.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	(34.0)	6	(12.8)			15	(31.9)	6	(12.8)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	(34.0)	10	(21.3)			14	(29.8)	10	(21.3)		
自己免疫性肝炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(8.5)					4	(8.5)				
血中ビリルビン増加	3	(6.4)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
トランスアミナーゼ上昇	2	(4.3)	2	(4.3)			2	(4.3)	2	(4.3)		
薬物性肝障害	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-22　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
肝毒性	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	3	(50.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)					3	(50.0)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(50.0)					3	(50.0)				
血中ビリルビン増加	1	(16.7)	1	(16.7)			1	(16.7)	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，肝毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 21.0%（115 名）及び 18.1%（97 名）に，肝毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 18.5%（101 名）及び 14.4%（77 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（10%以上）肝毒性の留意すべき有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12.8%（70 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 12.2%（67 名）であり，発現率が高かった（10%以上）肝毒性の留意すべき副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 11.0%（60 名）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.6%（58 名）であった．半数以上の肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の肝毒性の留意すべき副作用は 8.2%（45 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27 名）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19 名）であった．Grade 5 の肝毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な肝毒性の留意すべき有害事象は 3.1%（17 名）に認められ，発現率が高い（2%以上）事象は認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

スニチニブ群で発現率が高かった（10%以上）肝毒性の留意すべき有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 11.2%（60 名）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.7%（57 名）であり，発現率が高かった（10%以上）肝毒性の留意すべき副作用は認められず，最も発現率が高かったのはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.3%（50 名）であった．半数以上の肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の肝毒性の留意すべき副作用は 3.7%（20 名）に認められ，発現頻度が高い（2%以上）副作用は認められなかった．Grade 5 の肝毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な肝毒性の留意すべき有害事象は 0.2%（1 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-23　肝毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
肝毒性	115 (21.0)	45 (8.2)	0 (0.0)	101 (18.5)	45 (8.2)	0 (0.0)	97 (18 1)	28 (5.2)	0 (0.0)	77 (14.4)	20 (3.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	70 (12.8)	19 (3.5)		58 (10.6)	19 (3.5)		57 (10.7)	9 (1.7)		49 (9.2)	7 (1.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67 (12.2)	27 (4.9)		60 (11.0)	27 (4.9)		60 (11 2)	11 (2.1)		50 (9.3)	8 (1.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (5.9)	9 (1.6)		25 (4.6)	9 (1.6)		24 (4.5)	4 (0.7)		12 (2.2)	1 (0.2)	
血中ビリルビン増加	15 (2.7)	1 (0.2)		13 (2.4)	1 (0.2)		23 (4.3)	7 (1.3)		17 (3.2)	3 (0.6)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (2.4)	5 (0.9)		12 (2.2)	5 (0.9)		16 (3.0)	8 (1.5)		7 (1.3)	4 (0.7)	
トランスアミナーゼ上昇	13 (2.4)	4 (0.7)		12 (2.2)	4 (0.7)		6 (1.1)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)	
肝酵素上昇	6 (1.1)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)							
高ビリルビン血症	5 (0.9)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.6)			2 (0.4)		
肝炎	3 (0.5)	3 (0.5)		3 (0.5)	3 (0.5)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝毒性	3 (0.5)	1 (0.2)		3 (0.5)	1 (0.2)							
自己免疫性肝炎	2 (0.4)			2 (0.4)								
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

4） 肺毒性の留意すべき有害事象

肺毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，特発性間質性肺炎，間質性肺疾患，肺浸潤及び肺臓炎を含めた．なお，低酸素症及び呼吸困難は，肺臓炎の随伴症状として認められることもあるが，必ずしも肺臓炎に起因したものであるかどうかを明確にできないため，含めなかった．肺炎は主として感染性疾患を意味する事象名であり，また，肺炎を含めると肺臓炎の真の発現頻度の評価が難しくなると考え，含めなかった．

（1） 海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-24 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名において，肺毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 6.4%（3 名）及び 10.6%（5 名）に，肺毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 6.4%（3 名）及び 10.6%（5 名）に認められた．NIVO3＋IPI3 併用群では肺毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．すべての肺毒性の留意すべき副作用は肺臓炎で，Grade 1-2 であった．

表 2.7.4.2-24　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
肺毒性	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	3	(6.4)					3	(6.4)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-24　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
肺毒性	5	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	5	(10.6)					5	(10.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-25 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，肺毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 6.4%（35 名）及び 0.9%（5 名）に，肺毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 6.2%（34 名）及び 0.2%（1 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用は，いずれも肺臓炎 5.9%（32 名）であった．ほとんどの肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の肺毒性の留意すべき副作用は 1.1%（6 名）に認められ，いずれも肺臓炎であった．Grade 5 の肺毒性の留意すべき有害事象は 0.2%（1 名）に認められ，急性呼吸不全であった．重篤な肺毒性の留意すべき有害事象は 3.1%（17 名）に認められ，発現率が高かった（2%以上）事象は肺臓炎 2.7%（15 名）であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

スニチニブ群で発現率が高い（2%以上）肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用は認められなかった．肺毒性の留意すべき有害事象の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の肺毒性の留意すべき副作用及び Grade 5 の肺毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な肺毒性の留意すべき有害事象は 0.2%（1 名）に認められ，肺臓炎であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-25　肺毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
肺毒性	35 (6.4)	6 (1.1)	1 (0.2)	34 (6.2)	6 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	32 (5.9)	6 (1.1)		32 (5.9)	6 (1.1)		4 (0.7)	2 (0.4)				
間質性肺疾患	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)		
急性呼吸不全	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 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

5） 腎毒性の留意すべき有害事象

腎毒性の留意すべき有害事象のカテゴリーには，急性腎障害，自己免疫性腎炎，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，腫瘍随伴性糸球体腎炎，腎不全，腎尿細管壊死，尿細管間質性腎炎及び尿量減少を含めた．

（1） 海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-26 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，腎毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 27.7%（13 名），23.4%（11 名）及び 50.0%（3 名）に，腎毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 19.1%（9 名），14.9%（7 名）及び 33.3%（2 名）に認められた．最も多く報告された腎毒性の留意すべき副作用は，いずれの群でも血中クレアチニン増加であった．ほとんどの腎毒性の留意すべき副作用は Grade 1-2 であり，Grade 3-4 の副作用は NIVO3＋IPI1 併用群の 2 名及び NIVO1＋IPI3 併用群の 2 名に認められた．

表 2.7.4.2-26　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腎毒性	13	(27.7)	3	(6.4)	0	(0.0)	9	(19.1)	2	(4.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	8	(17.0)	1	(2.1)			6	(12.8)	1	(2.1)		
急性腎不全	4	(8.5)	2	(4.3)			1	(2.1)	1	(2.1)		
腎不全	3	(6.4)	1	(2.1)			3	(6.4)	1	(2.1)		
尿細管間質性腎炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
尿量減少	1	(2.1)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-26　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
腎毒性	11	(23.4)	3	(6.4)	0	(0.0)	7	(14.9)	2	(4.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	9	(19.1)	1	(2.1)			7	(14.9)	1	(2.1)		
急性腎不全	3	(6.4)	2	(4.3)			1	(2.1)	1	(2.1)		
尿量減少	1	(2.1)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-26　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
腎毒性	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	2	(33.3)					2	(33.3)				
急性腎不全	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-27 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，腎毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 16.5%（90 名）及び 13.6%（73 名）に，腎毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 8.8%（48 名）及び 8.6%（46 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）腎毒性の留意すべき有害事象は，血中クレアチニン増加 12.4%（68 名）及び急性腎障害 3.7%（20 名）であり，発現率が高かった（2%以上）腎毒性の留意すべき副作用は，血中クレアチニン増加 6.4%（35 名）であった．ほとんどの腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の腎毒性の留意すべき副作用は 1.3%（7 名）に認められた．Grade 5 の腎毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な腎毒性の留意すべき有害事象は 2.9%（16 名）に認められ，発現率が高い（2%以上）事象は認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

スニチニブ群で発現率が高かった（2%以上）腎毒性の留意すべき有害事象は，血中クレアチニン増加 9.3%（50 名）及び急性腎障害 3.6%（19 名）であり，発現率が高かった（2%以上）腎毒性の留意すべき副作用は，血中クレアチニン増加 6.5%（35 名）であった．ほとんどの腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の腎毒性の留意すべき副作用は 1.1%（6 名）に認められた．Grade 5 の腎毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な腎毒性の留意すべき有害事象は 2.2%（12 名）に認められ，発現率が高い（2%以上）事象は認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-27　腎毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
腎毒性	90 (16.5)	13 (2.4)	0 (0.0)	48 (8.8)	7 (1.3)	0 (0.0)	73 (13.6)	11 (2.1)	0 (0.0)	46 (8.6)	6 (1.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	68 (12.4)	2 (0.4)		35 (6.4)	1 (0.2)		50 (9.3)	4 (0.7)		35 (6.5)	2 (0.4)	
急性腎障害	20 (3.7)	8 (1.5)		10 (1.8)	4 (0.7)		19 (3.6)	6 (1.1)		9 (1.7)	3 (0.6)	
腎炎	4 (0.7)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)							
腎不全	3 (0.5)	1 (0.2)					6 (1 1)	3 (0.6)		4 (0.7)	2 (0.4)	
血中尿素増加	2 (0.4)						6 (1 1)			3 (0.6)		
自己免疫性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0 2)	1 (0.2)				
尿量減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
高クレアチニン血症							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 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

6） 皮膚毒性の留意すべき有害事象

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

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-28 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，皮膚毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 61.7%（29 名），70.2%（33 名）及び 83.3%（5 名）に，皮膚毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 48.9%（23 名），59.6%（28 名）及び 50.0%（3 名）に認められた．最も多く報告された皮膚毒性の留意すべき副作用は発疹及びそう痒症であった．中毒性表皮壊死融解症は認められなかった．ほとんどの皮膚毒性の留意すべき副作用は Grade 1-2 であり，Grade 3-4 の副作用は NIVO1＋IPI3 併用群に認められた 1 件のみであった．

表 2.7.4.2-28　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚毒性	29	(61.7)	1	(2.1)	0	(0.0)	23	(48.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	18	(38.3)					15	(31.9)				
発疹	18	(38.3)					15	(31.9)				
斑状丘疹状皮疹	7	(14.9)	1	(2.1)			5	(10.6)				
斑状皮疹	3	(6.4)					1	(2.1)				
蕁麻疹	3	(6.4)					2	(4.3)				
紅斑	2	(4.3)										
全身性そう痒症	2	(4.3)					2	(4.3)				
丘疹性皮疹	2	(4.3)					2	(4.3)				
そう痒性皮疹	2	(4.3)					2	(4.3)				
皮膚剥脱	2	(4.3)					1	(2.1)				
薬疹	1	(2.1)										
湿疹	1	(2.1)										
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(2.1)					1	(2.1)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-28　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47					
因果関係	有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n （ %）	n （ %）	n （ %）	n （ %）	n （ %）	n （ %）
紅斑性皮疹	1 (2.1)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-28　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
皮膚毒性	33	(70.2)	1	(2.1)	0	(0.0)	28	(59.6)	1	(2.1)	0	(0.0)
そう痒症	21	(44.7)					17	(36.2)				
発疹	15	(31.9)					12	(25.5)				
斑状丘疹状皮疹	8	(17.0)	1	(2.1)			8	(17.0)	1	(2.1)		
斑状皮疹	2	(4.3)					2	(4.3)				
紅斑	4	(8.5)					2	(4.3)				
そう痒性皮疹	4	(8.5)					3	(6.4)				
皮膚剥脱	1	(2.1)										
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(2.1)					1	(2.1)				
紅斑性皮疹	1	(2.1)					1	(2.1)				
皮膚炎	1	(2.1)										
剥脱性発疹	1	(2.1)										
光線過敏性反応	2	(4.3)					2	(4.3)				

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-28　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
皮膚毒性	5	(83.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	3	(50.0)					3	(50.0)				
発疹	4	(66.7)					3	(50.0)				
紅斑	1	(16.7)					1	(16.7)				
皮膚剥脱	1	(16.7)					1	(16.7)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-29 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，皮膚毒性の留意すべき有害事象はそれぞれ 55.8%（305 名）及び 60.6%（324 名）に，皮膚毒性の留意すべき副作用はそれぞれ 48.8%（267 名）及び 56.8%（304 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（10%以上）皮膚毒性の留意すべき有害事象は，そう痒症 32.9%（180 名），発疹 25.8%（141 名）及び斑状丘疹状皮疹 10.1%（55 名）であり，発現率が高かった（10%以上）皮膚毒性の留意すべき副作用は，そう痒症 28.2%（154 名）及び発疹 21.6%（118 名）であった．ほとんどの皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の留意すべき副作用は 3.7%（20 名）に認められ，発現率が高い（2%以上）副作用は認められず，最も発現率が高かったのは発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1.5%（8 名）であった．Grade 5 の皮膚毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な皮膚毒性の留意すべき有害事象は 1.1%（6 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

スニチニブ群で発現率が高かった（10%以上）皮膚毒性の留意すべき有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 44.3%（237 名），発疹 15.7%（84 名）及びそう痒症 10.8%（58 名）であり，発現率が高かった（10%以上）皮膚毒性の留意すべき副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 43.2%（231 名）及び発疹 12.5%（67 名）であった．ほとんどの皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の皮膚毒性の留意すべき副作用は 9.9%（53 名）に認められた．Grade 5 の皮膚毒性の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な皮膚毒性の留意すべき有害事象は 0.2%（1 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-29　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリ一別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
皮膚毒性	305 (55.8)	21 (3.8)	0 (0.0)	267 (48.8)	20 (3.7)	0 (0.0)	324 (60.6)	57 (10.7)	0 (0.0)	304 (56.8)	53 (9.9)	0 (0.0)
そう痒症	180 (32.9)	3 (0.5)		154 (28.2)	3 (0.5)		58 (10.8)			49 (9.2)		
発疹	141 (25.8)	8 (1.5)		118 (21.6)	8 (1.5)		84 (15.7)			67 (12.5)		
斑状丘疹状皮疹	55 (10.1)	9 (1.6)		50 (9.1)	8 (1.5)		28 (5.2)	3 (0.6)		22 (4.1)	1 (0.2)	
紅斑	22 (4.0)			15 (2.7)			11 (2.1)			5 (0.9)		
蕁麻疹	11 (2.0)	1 (0.2)		8 (1.5)	1 (0.2)		3 (0.6)			2 (0.4)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.6)			5 (0.9)			237 (44.3)	50 (9.3)		231 (43.2)	49 (9.2)	
全身性そう痒症	9 (1.6)			8 (1.5)			2 (0.4)			2 (0.4)		
斑状皮疹	9 (1.6)	1 (0.2)		9 (1.6)	1 (0.2)		4 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)		
そう痒性皮疹	9 (1.6)	1 (0.2)		8 (1.5)	1 (0.2)		3 (0.6)			1 (0.2)		
湿疹	8 (1.5)			2 (0.4)			10 (1.9)			6 (1.1)		
皮膚炎	7 (1.3)			3 (0.5)			4 (0.7)			4 (0.7)		
紅斑性皮疹	4 (0.7)			4 (0.7)			3 (0.6)			2 (0.4)		
皮膚剥脱	4 (0.7)			3 (0.5)			13 (2.4)			13 (2.4)		
水疱	3 (0.5)			2 (0.4)			11 (2.1)	2 (0.4)		10 (1.9)	2 (0.4)	
薬疹	3 (0.5)			2 (0.4)								
丘疹性皮疹	3 (0.5)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.4)		
乾癬	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
全身性皮疹	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)					
皮膚色素減少	2 (0.4)			2 (0.4)			16 (3.0)			15 (2.8)		

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 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-29　皮膚毒性の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
多形紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
剥脱性発疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
固定疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
光線過敏性反応	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (0.9)			5 (0.9)		
皮膚刺激	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.7)			3 (0.6)		
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
尋常性白斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
剥脱性皮膚炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

7） 過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象

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

（1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-30 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象はそれぞれ 10.6%（5 名），6.4%（3 名）及び 16.7%（1 名）に認められ，すべて副作用と判断された．すべての過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は Grade 1-2 であった．

表 2.7.4.2-30　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
過敏症／Infusion reaction	5	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	5	(10.6)					5	(10.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-30　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
過敏症／Infusion reaction	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(2.1)					1	(2.1)				
過敏症	2	(4.3)					2	(4.3)				

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 18.1Jを用いて読み替えた．

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

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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

表 2.7.4.2-30　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6											
因果関係	有害事象						副作用					
Grade	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
過敏症／Infusion reaction	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	1	(16.7)					1	(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 18.1Jを用いて読み替えた．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
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 5.3.5.1-1（016 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

（2） 国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体で認められた過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-31 に示した．

NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名において，過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象はそれぞれ 5.3%（29 名）及び 2.2%（12 名）に，過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用はそれぞれ 4.0%（22 名）及び 1.1%（6 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった（2%以上）過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は，注入に伴う反応 2.7%（15 名）及び過敏症 2.2%（12 名）であり，過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用は，注入に伴う反応 2.6%（14 名）であった．ほとんどの過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は Grade 1-2 であり，Grade 3-4 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象はアナフィラキシー反応の 1 名のみであった．Grade 3-4 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用は認められなかった．また，Grade 5 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び重篤な過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象も認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

スニチニブ群で発現率が高かった（2%以上）過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は，過敏症 2.2%（12 名）であった．過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用は過敏症 1.1%（6 名）のみであった．Grade 3-4 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用は 0.4%（2 名）に認められた．Grade 5 の過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は認められなかった．重篤な過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象は 0.2%（1 名）に認められた．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.108］

表 2.7.4.2-31　過敏症／Infusion reaction の留意すべき有害事象及び副作用（16/214 試験，全体）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547						Sunitinib N = 535					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
過敏症／Infusion reaction	29 (5.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	22 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
注入に伴う反応	15 (2.7)			14 (2.6)								
過敏症	12 (2.2)			9 (1.6)			12 (2.2)	2 (0.4)		6 (1.1)	2 (0.4)	
気管支痙攣	3 (0.5)											
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0 2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．

因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で評価され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．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（16/214 試験）Table S.6.101 及び Table S.6.103 を改変］

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験における原疾患以外の理由による死亡例及び重篤な副作用の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに記述した．

2.7.4.2.3 免疫介在性有害事象（IMAE）

16/214 試験では，留意すべき有害事象を更に特徴付けるため，IMAE の分析を行った．IMAE として，内分泌障害（副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症及び糖尿病），下痢／大腸炎，肝炎，肺臓炎，腎炎及び腎機能不全，発疹並びに過敏症／Infusion reaction の各カテゴリーにまとめた．対象とする被験者は当該事象の治療のため免疫調整薬が投与された被験者のみとしたが，内分泌障害は通常免疫抑制剤の投与なく管理されることが多いため，治療内容にかかわらず分析に含めた．

1） 内分泌障害 IMAE

（1） 副腎機能不全

副腎機能不全 IMAE は NIVO＋IPI 併用群の 547 名で 7.5%（41 名）に認められ，スニチニブ群では認められなかった．

NIVO＋IPI 併用群で認められた副腎機能不全 IMAE の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の副腎機能不全 IMAE は 3.1%（17 名）に認められ，事象別では副腎機能不全 2.6%（14 名）並びに急性副腎皮質機能不全及び続発性副腎皮質機能不全各 0.4%（2 名）であった．Grade 5 の副腎機能不全 IMAE は認められなかった．重篤な副腎機能不全 IMAE は 2.7%（15 名）に認められ，事象別では副腎機能不全 2.2%（12 名）並びに急性副腎皮質機能不全及び続発性副腎皮質機能不全各 0.4%（2 名）であった．副腎機能不全 IMAE の発現までの期間（中央値）は 15.00 週間であった．副腎機能不全 IMAE の回復が確認された被験者は 41 名中 10 名であり，回復までの期間（中央値）はデータが得られなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.204，Table S.6.207 及び Table 8.8.1.1-2］

（2） 下垂体炎

下垂体炎 IMAE は NIVO＋IPI 併用群の 547 名で 4.6%（25 名）に認められ，スニチニブ群では認められなかった．

NIVO＋IPI 併用群で認められた下垂体炎 IMAE の半数以上は Grade 3-4 であり，2.7%（15 名）に認められた．これらの事象はいずれも下垂体炎であった．Grade 5 の下垂体炎 IMAE は認められなかった．重篤な下垂体炎 IMAE は 2.9%（16 名）に認められ，事象別では下垂体炎 2.6%（14 名）及び下垂体機能低下症 0.4%（2 名）であった．下垂体炎 IMAE の発現ま

での期間（中央値）は 12.00 週間であった．下垂体炎 IMAE の回復が確認された被験者は 25 名中 15 名であり，回復までの期間（中央値）は 3.43 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.204，Table S.6.207 及び Table 8.8.1.2-2］

（3） 甲状腺機能低下症／甲状腺炎

甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 21.8%（119 名）及び 27.7%（148 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE のほとんどは Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE は 0.7%（4 名）に認められ，事象別では甲状腺機能低下症 0.5%（3 名）及び甲状腺炎 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE は認められなかった．重篤な甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE は 1.3%（7 名）に認められ，事象別では甲状腺機能低下症及び甲状腺炎各 0.5%（3 名）並びに自己免疫性甲状腺機能低下症 0.2%（1 名）であった．甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE の発現までの期間（中央値）は 9.43 週間であった．甲状腺機能低下症／甲状腺炎 IMAE の回復が確認された被験者は 119 名中 37 名であり，回復までの期間（中央値）はデータが得られなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.204，Table S.6.207 及び Table 8.8.1.3-2］

（4） 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 12.1%（66 名）及び 3.0%（16 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた甲状腺機能亢進症 IMAE のほとんどは Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の甲状腺機能亢進症 IMAE は 0.7%（4 名）に認められ，事象別では甲状腺機能亢進症及びバセドウ病各 0.4%（2 名）であった．Grade 5 の甲状腺機能亢進症 IMAE は認められなかった．重篤な甲状腺機能亢進症 IMAE は 0.9%（5 名）に認められ，事象別では甲状腺機能亢進症 0.5%（3 名）及びバセドウ病 0.4%（2 名）であった．甲状腺機能亢進症 IMAE の発現までの期間（中央値）は 6.00 週間であった．甲状腺機能亢進症 IMAE の回復が確認された被験者は 66 名中 56 名であり，回復までの期間（中央値）は 6.64 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.204，Table S.6.207 及び Table 8.8.1.4-2］

（5） 糖尿病

糖尿病 IMAE は NIVO＋IPI 併用群の 547 名で 2.7%（15 名）に認められ，スニチニブ群では認められなかった．

NIVO＋IPI 併用群で認められた糖尿病 IMAE の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の糖尿病 IMAE は 1.1%（6 名）に認められ，事象別では糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス及び劇症 1 型糖尿病各 0.4%（2 名）並びに 1 型糖尿病 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の糖尿病 IMAE は認められなかった．重篤な糖尿病 IMAE は 0.9%（5 名）に認められ，事象別では糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス及び劇症 1 型糖尿病各 0.4%（2 名）であった．糖尿病 IMAE の発現までの期間（中央値）は 14.14 週間であった．糖尿病 IMAE の回復が確認された被験者は 15 名中 4 名であり，回復までの期間（中央値）はデータが得られなかった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.204，Table S.6.207 及び Table 8.8.1.5-2］

2） 下痢／大腸炎 IMAE

下痢／大腸炎 IMAE は NIVO＋IPI 併用群の 547 名で 9.5%（52 名）に認められ，スニチニブ群では認められなかった．

NIVO＋IPI 併用群で認められた下痢／大腸炎 IMAE の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の下痢／大腸炎 IMAE は 4.6%（25 名）に認められ，事象別では下痢 2.4%（13 名），大腸炎 2.2%（12 名）及び自己免疫性大腸炎 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の下痢／大腸炎 IMAE は認められなかった．重篤な下痢／大腸炎 IMAE は 5.5%（30 名）に認められ，事象別では下痢 3.5%（19 名），大腸炎 1.8%（10 名）並びに自己免疫性大腸炎及び腸炎各 0.2%（1 名）であった．下痢／大腸炎 IMAE の発現までの期間（中央値）は 7.36 週間であった．下痢／大腸炎 IMAE の回復が確認された被験者は 52 名中 49 名であり，回復までの期間（中央値）は 4.57 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.2-2］

3） 肝炎 IMAE

肝炎 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 6.9%（38 名）及び 0.4%（2 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた肝炎 IMAE のほとんどは Grade 3-4 であり，5.9%（32 名）に認められた．事象別ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.5%（19 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.6%（14 名），肝炎 0.7%（4 名），トランスアミナーゼ上昇 0.5%（3 名），肝不全及び急性肝炎各 0.4%（2 名）並びに自己免疫性肝炎及び肝毒性各 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の肝炎 IMAE は認められなかった．重篤な肝炎 IMAE は 3.3%（18 名）に認められ，事象別ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.5%（8 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝炎各 0.7%（4 名），急性肝炎及びトランスアミナーゼ上昇各 0.4%（2 名）並びに自己免疫性肝炎，肝不全及び

肝毒性各 0.2%（1 名）であった．肝炎 IMAE の発現までの期間（中央値）は 8.86 週間であった．肝炎 IMAE の回復が確認された被験者は 38 名中 34 名であり，回復までの期間（中央値）は 6.00 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.3-2］

4） 肺臓炎 IMAE

肺臓炎 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 4.4%（24 名）及び 0.7%（4 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた肺臓炎 IMAE の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の肺臓炎 IMAE は 1.6%（9 名）に認められ，事象はいずれも肺臓炎であった．Grade 5 の肺臓炎 IMAE は認められなかった．重篤な肺臓炎 IMAE は 3.1%（17 名）に認められ，事象はいずれも肺臓炎であった．肺臓炎 IMAE の発現までの期間（中央値）は 11.36 週間であった．肺臓炎 IMAE の回復が確認された被験者は 24 名中 22 名であり，回復までの期間（中央値）は 4.71 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.4-2］

5） 腎炎及び腎機能不全 IMAE

腎炎及び腎機能不全 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 4.6%（25 名）及び 0.6%（3 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた腎炎及び腎機能不全 IMAE の半数以上は Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の腎炎及び腎機能不全 IMAE は 1.6%（9 名）に認められ，事象別では急性腎障害 0.9%（5 名），血中クレアチニン増加 0.5%（3 名）及び尿細管間質性腎炎 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の腎炎及び腎機能不全 IMAE は認められなかった．重篤な腎炎及び腎機能不全 IMAE は 1.8%（10 名）に認められ，事象別では急性腎障害 1.1%（6 名），血中クレアチニン増加 0.5%（3 名）及び腎炎 0.2%（1 名）であった．腎炎及び腎機能不全 IMAE の発現までの期間（中央値）は 11.00 週間であった．腎炎及び腎機能不全 IMAE の回復が確認された被験者は 25 名中 17 名であり，回復までの期間（中央値）は 14.43 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.5-2］

6） 発疹 IMAE

発疹 IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 16.6%（91 名）及び 4.1%（22 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた発疹 IMAE のほとんどは Grade 1-2 であった．Grade 3-4 の発疹 IMAE は 3.3%（18 名）に認められ，事象別では斑状丘疹状皮疹 1.5%（8 名），発疹 1.3%（7 名）並びにそう痒性皮疹，全身性皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 0.2%（1 名）であった．Grade 5 の発疹 IMAE は認められなかった．重篤な発疹 IMAE は 0.7%（4 名）に認められ，事象別では斑状丘疹状皮疹 0.4%（2 名）並びに発疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 0.2%（1 名）であった．発疹 IMAE の発現までの期間（中央値）は 8.29 週間であった．発疹 IMAE の回復が確認された被験者は 91 名中 67 名であり，回復までの期間（中央値）は 13.00 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.6-2］

7） 過敏症／Infusion reaction IMAE

過敏症／Infusion reaction IMAE は，NIVO＋IPI 併用群の 547 名及びスニチニブ群の 535 名でそれぞれ 1.3%（7 名）及び 0.6%（3 名）に認められた．

NIVO＋IPI 併用群で認められた過敏症／Infusion reaction IMAE はいずれも Grade 1-2 であった．重篤な過敏症／Infusion reaction IMAE は認められなかった．過敏症／Infusion reaction IMAE の発現までの期間（中央値）は 3.14 週間であった．過敏症／Infusion reaction IMAE の回復が確認された被験者は 7 名中 6 名であり，回復までの期間（中央値）は 0.14 週間であった．［総括報告書 5.3.5.1-2.1，Table S.6.202，Table S.6.205 及び Table 8.8.7-2］

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査，血液生化学的検査

個々の被験者ごとに認められた臨床検査値の異常変動は有害事象として集計し，その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．以下では，シフトテーブルを用いてベースラインに対する投与開始後の最悪値の Grade を示し，臨床検査値の変動について検討した．また，肝機能検査について，Hy's law[1)] に従って集計し，肝機能障害のリスクについて検討した．

1） 海外第Ⅰ相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群におけるベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-6 に，肝機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-1 に示した．

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，治験期間中に認められたほとんどの異常値は Grade 1-2 であり，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 3 名以上に認められた検査値は，

NIVO3＋IPI1 併用群でリパーゼが 13 名，低ナトリウム血症が 7 名，リンパ球（絶対数）が 4 名並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び高カリウム血症が各 3 名であり，NIVO1＋IPI3 併用群でリパーゼが 17 名，ALT が 10 名，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 7 名，リンパ球（絶対数）が 6 名，低カリウム血症が 5 名，低ナトリウム血症が 4 名及び低カルシウム血症が 3 名であった．NIVO3＋IPI3 併用群でベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査値は，リンパ球（絶対数）及びリパーゼが各 2 名並びに血小板数，白血球，総ビリルビン及びクレアチニンが各 1 名であった．

ほとんどの肝機能検査の異常値は Grade 1-2 であった．ALT 又は AST が施設基準値上限（ULN）の 3 倍を超えて増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加かつアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満であった被験者は NIVO1＋IPI3 併用群で 2 名及び NIVO3＋IPI3 併用群で 1 名であった．

表 2.7.4.3-1　肝機能異常の発現頻度（016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 47		Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 47		Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg N = 6	
	n	（ %）	n	（ %）	n	（ %）
対象者数[a)]	47		47		6	
ALT or AST > 3xULN	8	(17.0)	14	(29.8)	1	(16.7)
ALT or AST > 5xULN	3	(6.4)	10	(21.3)		
ALT or AST > 10xULN	1	(2.1)	5	(10.6)		
ALT or AST > 20xULN	1	(2.1)	3	(6.4)		
対象者数[b)]	47		47		6	
総ビリルビン > 2xULN	1	(2.1)	2	(4.3)	1	(16.7)
対象者数[c)]	47		47		6	
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN			2	(4.3)	1	(16.7)
ALT or AST > 3xULN かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN			2	(4.3)	1	(16.7)
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN			2	(4.3)	1	(16.7)

最終投与後100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又はASTを測定している被験者を対象とした．
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又はAST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 5.3.5.1-1（016 試験）Table 8.11 2 1-1 を改変］

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体のベースラインに対する投与開始後の Grade（最悪値）のシフトテーブルを表 2.7.4.7-7 に，日本人のシフトテーブルを表 2.7.4.7-8 に示した．また，肝機能異常の全体の発現頻度を表 2.7.4.3-2 に，日本人の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に示した．

（1） 全体

NIVO＋IPI 併用群の 547 名で，投与期間を通じて血小板数，白血球，絶対好中球数，総ビリルビン，高ナトリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症及び高マグネシウム血症は 80%以上の被験者で Grade の悪化が認められず，認められた異常値もほとんどが Grade 1-2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査値は，リパーゼが 100 名，総アミラーゼが 54 名，低ナトリウム血症が 53 名，ALT が 35 名，AST が 26 名，リンパ球（絶対数）が 24 名，高血糖が 13 名，高カリウム血症が 12 名，低カリウム血症，ALP 及びクレアチニンが各 10 名，ヘモグロビンが 9 名，高カルシウム血症が 7 名，絶対好中球数，総ビリルビン及び高マグネシウム血症が各 6 名，血小板数及び低血糖が各 4 名並びに白血球，低カルシウム血症及び低マグネシウム血症が各 2 名であった．

スニチニブ群の 535 名で，投与期間を通じて高ナトリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症及び高マグネシウム血症は 80%以上の被験者で Grade の悪化が認められず，認められた異常値もほとんどが Grade 1-2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査値は，絶対好中球数が 105 名，リパーゼが 95 名，血小板数が 72 名，リンパ球（絶対数）が 63 名，低ナトリウム血症が 37 名，総アミラーゼが 30 名，ヘモグロビンが 26 名，白血球が 24 名，高カリウム血症が 15 名，ALT が 14 名，AST が 10 名，低マグネシウム血症及び総ビリルビンが各 9 名，クレアチニンが 8 名，高マグネシウム血症が 6 名，低カリウム血症が 5 名，高カルシウム血症が 4 名，ALP 及び低カルシウム血症が各 3 名並びに高ナトリウム血症が 1 名であった．

NIVO＋IPI 併用群で ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 13.2%（71 名），5 倍を超えた被験者は 7.1%（38 名），10 倍を超えた被験者は 2.6%（14 名），20 倍を超えた被験者は 1.7%（9 名）であった．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 1.7%（9 名）であった．ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加かつ ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者は 1.1%（6 名）であった．

スニチニブ群で ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 9.7%（51 名），5 倍を超えた被験者は 3.8%（20 名），10 倍を超えた被験者は 1.5%（8 名）であり，20 倍を超えた被験者は認められなかった．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 4.0%（21 名）であった．ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加かつ ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者は 1.3%（7 名）であった．

（2） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 38 名で，投与期間を通じて総ビリルビン，高ナトリウム血症，高カルシウム血症及び高マグネシウム血症は 80%以上の被験者で Grade の悪化が認められず，認められた異常値もほとんどが Grade 1-2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，リパーゼが 7 名，ALT が 6 名，低ナトリウム血症が 5 名，AST 及び総アミラーゼが各 4 名，高カリウム血症が 3 名，リンパ球（絶対数），絶対好中球数及び総ビリルビンが各 2 名，並びに血小板数，白血球，ALP，低カルシウム血症，高マグネシウム血症及び高血糖が各 1 名であった．

スニチニブ群の 34 名で，投与期間を通じて高ナトリウム血症，低カリウム血症，高カルシウム血症及び高マグネシウム血症は 80%以上の被験者で Grade の悪化が認められなかった．血小板数，リンパ球（絶対数），絶対好中球数及びリパーゼは 40%以上の被験者で Grade 3-4 の異常値が認められたが，その他の検査項目で認められた異常値はほとんどが Grade 1-2 であった．ベースラインから 2 Grade 以上悪化し，かつ Grade 3 以上となった検査項目は，血小板数が 20 名，絶対好中球数が 16 名，リンパ球（絶対数）及びリパーゼが各 14 名，総アミラーゼが 6 名，白血球が 5 名，ヘモグロビン及び低ナトリウム血症が各 3 名，AST が 2 名，並びに ALT，高カリウム血症，低カリウム血症及び高マグネシウム血症が各 1 名であった．

NIVO＋IPI 併用群で ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 21.1%（8 名），5 倍を超えた被験者は 15.8%（6 名），10 倍を超えた被験者は 2.6%（1 名）であり，20 倍を超えた被験者は認められなかった．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 5.4%（2 名）であった．ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加かつ ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者は 2.7%（1 名）であった．

スニチニブ群で ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えた被験者は 20.6%（7 名），5 倍を超えた被験者は 8.8%（3 名），10 倍を超えた被験者は 2.9%（1 名）であり，20 倍を超えた被験者は認められなかった．また，総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は 5.9%（2 名）であった．ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて増加かつ前後 1 日以内での総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加かつ ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者は認められなかった．

表 2.7.4.3-2　肝機能異常の発現頻度（16/214 試験，全体）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 547 n	（%）	Sunitinib N = 535 n	（%）
対象者数[a)]	538		525	
ALT or AST > 3xULN	71	(13.2)	51	(9.7)
ALT or AST > 5xULN	38	(7 1)	20	(3.8)
ALT or AST > 10xULN	14	(2.6)	8	(1.5)
ALT or AST > 20xULN	9	(1.7)		
対象者数[b)]	535		524	
総ビリルビン > 2xULN	9	(1.7)	21	(4.0)
対象者数[c)]	535		524	
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN	7	(1 3)	7	(1.3)
ALT or AST > 3xULN かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN	7	(1 3)	8	(1.5)
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN	6	(1 1)	7	(1.3)

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又はASTを測定している被験者を対象とした.
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又はAST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 5.3.5.1-2.2（16/214 試験）表 2.7.4.3-15］

表 2.7.4.3-3　肝機能異常の発現頻度（16/214 試験，日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg N = 38		Sunitinib N = 34	
	n	（ %）	n	（ %）
対象者数[a)]	38		34	
ALT or AST > 3xULN	8	(21.1)	7	(20.6)
ALT or AST > 5xULN	6	(15.8)	3	(8.8)
ALT or AST > 10xULN	1	(2.6)	1	(2.9)
ALT or AST > 20xULN				
対象者数[b)]	37		34	
総ビリルビン > 2xULN	2	(5.4)	2	(5.9)
対象者数[c)]	37		34	
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン > 2xULN	1	(2.7)		
ALT or AST > 3xULN かつ前後30日以内での 総ビリルビン > 2xULN	1	(2.7)		
ALT or AST > 3xULN かつ前後1日以内での 総ビリルビン ≧ 2xULN かつ ALP < 2xULN	1	(2.7)		

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又はASTを測定している被験者を対象とした.
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又はAST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［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）表 2.7.4.4-15］

2.7.4.3.2　甲状腺機能検査

1）　海外第 I 相試験（016 試験）

016 試験のニボルマブとイピリムマブの併用群における甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した.

NIVO3＋IPI1 併用群及び NIVO1＋IPI3 併用群の各群 47 名並びに NIVO3＋IPI3 併用群の 6 名において，ベースライン時の甲状腺刺激ホルモン（TSH）が ULN 以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者は，NIVO3＋IPI1 併用群で 23.4%（11 名），NIVO1＋IPI3 併用群で 46.8%（22 名），NIVO3＋IPI3 併用群で 50.0%（3 名）であった.

治験期間中に 1 回以上の遊離トリヨードサイロニン（free T3）減少又は遊離サイロキシン（free T4）減少［＜施設基準値下限（LLN）］を伴う TSH 増加が認められた被験者は，それぞれ 21.3%（10 名），34.0%（16 名），50.0%（3 名）であった.

ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は，それぞれ 31.9%（15 名），51.1%（24 名），50.0%（3 名）であった.

治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者はそれぞれ 21.3%（10 名），27.7%（13 名），33.3%（2 名）であった．

表 2.7.4.3-4　甲状腺機能異常の発現頻度（016 試験）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	IPI1 + NIV3 N = 47	IPI3 + NIV1 N = 47	IPI3 + NIV3 N = 6
TSH > ULN	17 (36.2)	29 (61.7)	5 (83.3)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	11 (23.4)	22 (46.8)	3 (50.0)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (a)	10 (21.3)	16 (34.0)	3 (50.0)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (a)	4 (8.5)	7 (14.9)	1 (16.7)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	3 (6.4)	6 (12.8)	1 (16.7)
TSH < LLN	16 (34.0)	24 (51.1)	3 (50.0)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	15 (31.9)	24 (51.1)	3 (50.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (a)	10 (21.3)	13 (27.7)	2 (33.3)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (a)	2 (4.3)	2 (4.3)	1 (16.7)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (a) (b)	4 (8.5)	9 (19.1)	0

Treatment: SUN=Sunitinib; PAZ=Pazopanib; IPI=Ipilimumab; NIV=Nivolumab;
(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 5.3.5.1-1（016 試験）Table 8.11 2 3-1 を改変］

2）　国際共同第Ⅲ相試験（16/214 試験）

16/214 試験の全体の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-5 に，日本人の甲状腺機能異常の発現頻度を表 2.7.4.3-6 に示した．

（1）　全体

NIVO＋IPI 併用群の 533 名で，ベースライン時の TSH が ULN 以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者の割合は 32.6%（174 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 22.0%（117 名）であった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は 43.0%（229 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 28.0%（149 名）であった．

スニチニブ群の 521 名で，ベースライン時の TSH が ULN 以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者の割合は 62.6%（326 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 34.4%（179 名）であった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は 21.9%（114 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 12.7%（66 名）であった．

（2） 日本人

NIVO＋IPI 併用群の 37 名で，ベースライン時の TSH が ULN 以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者の割合は 24.3%（9 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 8.1%（3 名）であった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は 40.5%（15 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 24.3%（9 名）であった．

スニチニブ群の 34 名で，ベースライン時の TSH が ULN 以下で TSH 増加（＞ULN）が認められた被験者の割合は 70.6%（24 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 減少又は free T4 減少（＜LLN）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 67.6%（23 名）であった．ベースライン時の TSH が LLN 以上で TSH 減少（＜LLN）が認められた被験者は 14.7%（5 名）であった．治験期間中に 1 回以上の free T3 増加又は free T4 増加（＞ULN）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 11.8%（4 名）であった．

表 2.7.4.3-5 甲状腺機能異常の発現頻度（16/214 試験，全体）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH Measurement

	Nivolumab + Ipilimumab N = 533	Sunitinib N = 521
TSH > ULN	213 (40.0)	380 (72.9)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	174 (32.6)	326 (62.6)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	117 (22.0)	179 (34.4)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	64 (12.0)	127 (24.4)
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	32 (6.0)	74 (14.2)
TSH < LLN	246 (46.2)	120 (23.0)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	229 (43.0)	114 (21.9)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	149 (28.0)	66 (12.7)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	74 (13.9)	44 (8.4)
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	23 (4.3)	10 (1.9)

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（16/214 試験）Table 8.12.2.3-1］

表 2.7.4.3-6　甲状腺機能異常の発現頻度（16/214 試験，日本人）

解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH Measurement

	Nivolumab + Ipilimumab N = 37	Sunitinib N = 34
TSH > ULN	12 (32.4)	30 (88.2)
TSH > ULN		
WITH TSH <= ULN AT BASELINE	9 (24.3)	24 (70.6)
TSH > ULN		
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	3 (8.1)	23 (67.6)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	7 (18.9)	6 (17.6)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	2 (5.4)	1 (2.9)
TSH < LLN	17 (45.9)	5 (14.7)
TSH < LLN		
WITH TSH >= LLN AT BASELINE	15 (40.5)	5 (14.7)
TSH < LLN		
WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	9 (24.3)	4 (11.8)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	8 (21.6)	1 (2.9)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	0	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［5.3.5.1-2.2（16/214 試験）Table S.7.8-SI］

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

各試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，心拍数，体温，体重，心電図，経皮的酸素飽和度，Karnofsky Perfomance Status（KPS）などについてモニタリングした．これらの観察項目の結果について，臨床的に問題となる変動あるいは変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．これらの観察項目について，ニボルマブ及びイピリムマブの安全性上の問題を示唆する結果は得られていない．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因・外因性要因

16/214 試験において，年齢，性別，地域，IMDC 予後スコアについてサブグループ解析を行った．

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

2.7.4.5.1.1 年齢，性別及び地域

年齢，性別及び地域を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-1 に示した．

65 歳未満と 65 歳以上及び性別で発現率及び重症度に明らかな違いは認められなかった．

地域を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度は，全 Grade では明らかな違いは認められなかったが，NIVO＋IPI 併用群における Grade 3-4 の有害事象の発現率が，カナダ／西欧／北欧（N＝200），その他地域（N＝194）及び米国（N＝153）でそれぞれ 58.5%，67.5%及び 71.2%であり，地域間で発現率にやや違いが認められた．

表 2.7.4.5-1 サブグループ別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（16/214 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

	年齢層別			
	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib	
n（%）	65 歳未満 N = 338	65 歳以上 N = 209	65 歳未満 N = 320	65 歳以上 N = 215
有害事象	337 (99.7)	207 (99.0)	318 (99.4)	214 (99.5)
Grade 3-4 の有害事象	218 (64.5)	139 (66.5)	233 (72.8)	174 (80.9)
Grade 5 の有害事象	7 (2.1)	10 (4.8)	11 (3.4)	7 (3.3)
副作用	322 (95.3)	187 (89.5)	312 (97.5)	209 (97.2)
Grade 3-4 の副作用	150 (44.4)	100 (47.8)	185 (57.8)	150 (69.8)
Grade 5 の副作用	0	0	1 (0.3)	1 (0.5)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.6.11a 及び Table S.6.12a を改変］

表 2.7.4.5-1　サブグループ別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約（16/214 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

性別

n（%）	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib	
	男性 N = 411	女性 N = 136	男性 N = 386	女性 N = 149
有害事象	409（99.5）	135（99.3）	384（99.5）	148（99.3）
Grade 3-4 の有害事象	264（64.2）	93（68.4）	282（73.1）	125（83.9）
Grade 5 の有害事象	16（3.9）	1（0.7）	14（3.6）	4（2.7）
副作用	379（92.2）	130（95.6）	374（96.9）	147（98.7）
Grade 3-4 の副作用	187（45.5）	63（46.3）	233（60.4）	102（68.5）
Grade 5 の副作用	0	0	2（0.5）	0

地域

n（%）	Nivolumab + Ipilimumab			Sunitinib		
	米国 N = 153	カナダ／西欧／北欧 N = 200	その他地域 N = 194	米国 N = 144	カナダ／西欧／北欧 N = 199	その他地域 N = 192
有害事象	152（99.3）	198（99.0）	194（100.0）	144（100.0）	197（99.0）	191（99.5）
Grade 3-4 の有害事象	109（71.2）	117（58.5）	131（67.5）	109（75.7）	147（73.9）	151（78.6）
Grade 5 の有害事象	3（2.0）	6（3.0）	8（4.1）	4（2.8）	3（1.5）	11（5.7）
副作用	142（92.8）	192（96.0）	175（90.2）	143（99.3）	194（97.5）	184（95.8）
Grade 3-4 の副作用	75（49.0）	89（44.5）	86（44.3）	90（62.5）	113（56.8）	132（68.8）
Grade 5 の副作用	0	0	0	1（0.7）	1（0.5）	0

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.6.7a，Table S.6.8a，Table S.6.13a 及び Table S.6.14a を改変］

2.7.4.5.1.2　　IMDC 予後スコア

IMDC 予後スコアの intermediate リスク及び poor リスクの被験者における安全性の要約を表 2.7.4.5-2 に示した．ニボルマブとイピリムマブを併用投与したときの安全性プロファイルは，intermediate リスク及び poor リスクの被験者集団と治験薬を投与した全集団間で一貫していた．

表 2.7.4.5-2　Intermediate リスク及び poor リスク被験者における安全性の要約（16/214 試験）

	Nivolumab + Ipilimumab N = 423		Sunitinib N = 416	
DEATHS, n (%)	139 (32.9)		186 (44.7)	
WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE	20 (4.7)		24 (5.8)	
WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE	44 (10.4)		74 (17.8)	
DUE TO STUDY DRUG TOXICITY	6 (1.4)		3 (0.7)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL-CAUSALITY SAEs, n (%)	234 (55.3)	174 (41.1)	186 (44.7)	141 (33.9)
DRUG-RELATED SAEs, n (%)	120 (28.4)	91 (21.5)	72 (17.3)	56 (13.5)
ALL-CAUSALITY AEs, n (%)	420 (99.3)	275 (65.0)	413 (99.3)	315 (75.7)
DRUG-RELATED AEs, n (%)	388 (91.7)	190 (44.9)	403 (96.9)	254 (61.1)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.6.2.1a，Table S.6 3 1a，Table S.6.15.1，Table S.6.18.1a 及び Table S.6.19.1a を改変］

2.7.4.5.1.3　PD-L1 発現

Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現状況別の有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-3 に示した．PD-L1 発現が 1，5 又は 10%を陽性とした各部分集団における有害事象発現率に差異は認められなかった．

表 2.7.4.5-3　PD-L1 発現状況別の有害事象の発現頻度の要約（16/214 試験）

	PD-L1 発現 1%以上又は 1%未満			
	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib	
n（%）	1%以上 N = 113	1%未満 N = 385	1%以上 N = 125	1%未満 N = 369
有害事象	113 (100.0)	382 (99.2)	123 (98.4)	368 (99.7)
Grade 3-4 の有害事象	74 (65.5)	254 (66.0)	92 (73.6)	288 (78.0)
Grade 5 の有害事象	3 (2.7)	13 (3.4)	4 (3.2)	13 (3.5)
	PD-L1 発現 5%以上又は 5%未満			
	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib	
n（%）	5%以上 N = 71	5%未満 N = 427	5%以上 N = 87	5%未満 N = 407
有害事象	71（100.0）	424（99.3）	86（98.9）	405（99.5）
Grade 3-4 の有害事象	43（60.6）	285（66.7）	63（72.4）	317（77.9）
Grade 5 の有害事象	3（4.2）	13（3.0）	3（3.4）	14（3.4）
	PD-L1 発現 10%以上又は 10%未満			
	Nivolumab + Ipilimumab		Sunitinib	
n（%）	10%以上 N = 58	10%未満 N = 440	10%以上 N = 74	10%未満 N = 420
有害事象	58（100.0）	437（99.3）	73（98.6）	418（99.5）
Grade 3-4 の有害事象	35（60.3）	293（66.6）	54（73.0）	326（77.6）
Grade 5 の有害事象	3（5.2）	13（3.0）	2（2.7）	15（3.6）

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（16/214 試験）Table S.10.14 を改変］

2.7.4.5.2 薬物相互作用

1） ニボルマブ

既提出資料に示したとおり，抗体医薬品であるニボルマブは，チトクローム P450（CYP）や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察されるため，併用薬と相互作用しないと考えられた．しかし，モノクローナル抗体のうち，サイトカインを変動させるものは，CYP の発現に間接的な影響を及ぼし，結果的に CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与え得るとの報告がある [2)]．ニボルマブを 0.3～10 mg/kg の投与量で 3 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき，投与量によらず，いずれのサイトカインにおいてもニボルマブ投与後の明確な変動は認められなかった．このことから，ニボルマブが CYP の発現に間接的な影響を及ぼす可能性は低く，CYP の基質となる薬剤の薬物動態に影響を与える可能性も低いと考えられた．

2） イピリムマブ

既提出資料に示したとおり，抗体医薬品であるイピリムマブは，CYP や他の薬物代謝酵素に影響しないと推察され，CYP 又は他の薬物代謝酵素により代謝される分子と重要な相互作用を生じる可能性は低いと考えられた．そのため，イピリムマブについて薬物間相互作用試験は実施していない．

3） ニボルマブとイピリムマブの併用

ニボルマブとイピリムマブを併用投与したときの薬物相互作用について母集団薬物動態解析を利用して評価したところ，ニボルマブの併用投与はイピリムマブのクリアランスに対して臨床的に大きな影響を及ぼさず，またイピリムマブの併用投与もニボルマブのクリアランスに大きな影響を及ぼさないことが示された．［2.7.2.3.1］［2.7.2.3.2］

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

1） ニボルマブ

ニボルマブのヒト乳汁中への移行は検討していないが，ヒト免疫グロブリン G は乳汁中に移行するため，ニボルマブも移行する可能性がある．

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠する可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている．

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

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

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

2） イピリムマブ

イピリムマブの非臨床生殖試験は実施されていない．しかし，胎盤線維芽細胞にはcytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4（CD152）が発現しており，このため母体及び胎児の境界において妊娠の維持に関与している可能性がある．ヒト胎盤組織へのイピリムマブの *in vitro* 結合が免疫組織化学的検査により明らかになっているものの，この知見の重要性は不明である．また，ヒト免疫グロブリン G は胎盤通過することから，イピリムマブが母体から発生中の胎児に移行する可能性はある．

国内及び海外の臨床試験では，安全性の観点から妊婦，妊娠する可能性のある女性，授乳婦を治験の対象患者から除外しており，妊娠及び授乳時の使用における安全性について臨床情報は限られている．

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

（1） 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと．また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること．妊娠中に本剤を投与するか，本剤投与中の患者が妊娠した場合は，本剤投与による催奇形性，流産等が生じる可能性があることについて，患者に十分説明すること．

（2） 授乳婦に投与する場合は，授乳を中止させること．

2.7.4.5.4 過量投与

1） ニボルマブ

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

2） イピリムマブ

イピリムマブの最大耐量は確認されていない．臨床試験では最大 20 mg/kg が投与されたが，明らかな毒性は認められなかった．

2.7.4.5.5 薬物乱用

ニボルマブ及びイピリムマブに薬物乱用の報告はない．また，両剤はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり，薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる．

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

ニボルマブ及びイピリムマブの離脱症状及び反跳現象の報告はない．

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られたニボルマブ及びイピリムマブの市販後安全性情報を，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及びブリストル・マイヤーズ スクイブ社による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1～5.3.6-4］に基づいて以下に示した．

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

1） ニボルマブ

日本におけるニボルマブの使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界における本薬の使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデータから，[redacted] 名と推定される．以上より，日本を含む全世界における本薬の使用患者数は [redacted] 名と推定される．

2） イピリムマブ

日本におけるイピリムマブの使用患者数について，2015 年 7 月 3 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 3 月 24 日までの使用成績調査の登録患者数は[redacted] 名であった．日本を含む全世界におけるイピリムマブの使用患者数は，2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの IMS Health の売上高のデータから，[redacted] 名と推定される．

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

1） ニボルマブ

ニボルマブについて，2017 年 1 月 4 日から 2017 年 7 月 3 日までの調査期間データで，副作用は 11833 件（重篤な副作用：8154 件，非重篤な副作用：3679 件）が報告された．重篤な副作用のうち 5507 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2647 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 7 月 3 日までの累積データで，副作用は 35239 件（重篤な副作用：23730 件，非重篤な副作用：11509 件）報告され，重篤な副作用のうち 15445 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），8285 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2） イピリムマブ

イピリムマブについて，2016 年 3 月 25 日から 2017 年 3 月 24 日までの調査期間データで，副作用は 6866 件（重篤な副作用：5133 件，非重篤な副作用：1733 件）が報告された．重篤な副作用のうち 2605 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），2528 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2017 年 3 月 24 日までの累積データで，副作用は 27393 件（重篤な副作用：21210 件，非重篤な副作用：6183 件）報告され，重篤な副作用のうち 10097 件が自発報告（当局報告及び論文からの情報），11113 件が市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告であった．非重篤な副作用はすべて自発報告（当局報告及び論文からの情報）であった．

2.7.4.7 付録

表2.7.4.7-1　死亡例の一覧（016試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	730	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	234	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	39	DEATH	OTHER	HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	339	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	81	DEATH	OTHER	PT DIED OF GI HEMORRAGE
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	2[redacted]/F/B/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	728	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	11	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	218	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	91	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	151	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	682	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
1 / 4

表2.7.4.7-1 死亡例の一覧（016試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	3[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	242	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	3[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	510	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	475	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	613	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	609	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	262	DEATH	DISEASE	
NIVO 1+IPI 3 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	247	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	394	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	72	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	151	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	45	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
2 / 4

表2.7.4.7-1　死亡例の一覧（016試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	3[redacted]/F/B/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	84	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	264	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	132	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	812	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	475	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	605	DEATH	UNKNOWN	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	107	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	199	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	385	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/A/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	330	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
3 / 4

表2.7.4.7-1　死亡例の一覧（016試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	279	DEATH	DISEASE	
NIVO 3+IPI 1 (MG/KG)	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	239	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
4 / 4

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	479	DEATH	OTHER	CARDIAC ARREST
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	237	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	613	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/B/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	131	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	583	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	290	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	354	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	162	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	282	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	38	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	335	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
1 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	166	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	488	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	60	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	93	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	133	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	163	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	686	DEATH	OTHER	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	98	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	PNEUMONITIS
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	178	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	26	DEATH	OTHER	PULMONARY EMBOLISM
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	24	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
2 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	35	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	550	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	103	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/O/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	142	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	67	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	205	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	35	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/TUR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	13	DEATH	OTHER	CARDIAC ARREST
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/TUR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	115	DEATH	OTHER	CARDIAC ARREST
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	483	DEATH	OTHER	PNEUMONIA
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	37	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
3 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	21	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	IMMUNE MEDIATED BRONCHITIS
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	23	DEATH	OTHER	SEPSIS SECONDARY TO PANCREATITIS
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	499	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	151	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	112	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	465	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	14	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	66	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	16	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	541	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	8[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	55	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
4 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	161	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	119	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	85	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	329	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	515	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	413	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	401	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	169	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	108	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	LOWER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	248	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	571	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
5 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	203	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	242	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	50	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	410	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M//CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	6	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	235	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	516	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	221	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	543	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	312	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	294	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
6 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	52	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	57	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	84	DEATH	OTHER	EXACERBATED CHRONIC HEART FAILURE
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	10	DEATH	OTHER	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	181	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	26	DEATH	OTHER	CARDIOPULMONARY ARREST
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	41	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/A/KOR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	580	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/F/A/JPN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	136	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	HAEMOPHAGOCYTIC SYNDROME
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/A/JPN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	82	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/A/JPN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	68	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
7 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/A/JPN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	29	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/A/JPN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	44	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	174	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	697	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	683	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	8[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	26	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	10	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	178	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	135	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/FIN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	141	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	3[redacted]/M/C/FIN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	175	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
8 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/NLD	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	336	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	82	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	7	DEATH	OTHER	SUICIDE
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/A/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	409	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	19	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	8[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	34	DEATH	OTHER	HEART FAILURE
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	493	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	535	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/NLD	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	150	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	SUDDEN DEATH
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	290	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	121	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
9 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	6	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	124	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/B/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	500	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	74	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	66	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	DRUG INDUCED LIVER TOXICITY
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	280	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	276	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	629	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	671	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	375	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	106	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	LUNG INFECTION

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
10 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	22	DEATH	OTHER	MASSIVE TROMBOTIC EMBOLISM
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	54	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	24	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	8[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	113	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	290	DEATH	OTHER	BRONCHOPNEUMONIA
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	27	DEATH	OTHER	PNEUMONIA
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	11	DEATH	OTHER	GLOBAL RESPIRATORY INSUFICIENCE DUE TO RESPIRATORY INFECT
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	88	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	22	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	249	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	334	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
11 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	640	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	75	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	442	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	210	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	182	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	385	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	6	DEATH	OTHER	PULMONARY EMBOLISM SUSPICION
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	379	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/O/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	116	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	131	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	116	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
12 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	143	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	107	DEATH	OTHER	SUDDEN CARDIAC DEATH
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	263	DEATH	UNKNOWN	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	569	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	470	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	415	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	102	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	134	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	147	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	426	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	186	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
13 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	585	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	603	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	90	DEATH	OTHER	STROKE
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	106	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	269	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/M/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	268	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	7[redacted]/M/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	14	DEATH	OTHER	RIGHT CEREBRAL INFARCTION
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	113	DEATH	OTHER	PNEUMONIA
Nivo+Ipi	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	458	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	284	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	140	DEATH	OTHER	1A. COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA 1B. METASTATIC RENAL CANCER

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
14 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/ESP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	426	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/POL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	480	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/POL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	276	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/ARG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	297	DEATH	DISEASE	
Nivo+Ipi	[redacted]	[redacted]/M/C/ARG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	458	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
15 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	249	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	3[redacted]/F/A/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	312	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	293	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	889	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	478	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	374	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	201	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	160	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	54	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	558	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	280	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
16 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	104	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	198	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	33	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	90	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	181	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	272	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	66	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/F/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	66	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	69	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	24	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/F/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	31	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
17 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	515	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	3	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	10	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/TUR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	105	DEATH	OTHER	CARDIAC ARREST
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/F/C/TUR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	109	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/TUR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	72	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	59	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	171	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	117	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	92	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	186	DEATH	OTHER	GASTROINTESTINAL BLEED

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
18 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/ISR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	84	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	7	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	70	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	107	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	538	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	565	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	141	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	142	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	320	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	170	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]3	91	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
19 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/DNK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	220	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/DNK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	174	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/DNK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	296	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/DNK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	314	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DNK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	234	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	36	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	102	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/AUS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	457	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	65	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	229	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/DEU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	145	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
20 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	31	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CHL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	302	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	13	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	CARDIAC ARREST
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/A/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	158	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	203	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	320	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	15	DEATH	OTHER	SEPSIS
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	76	DEATH	OTHER	PULMONARY EMBOLISM
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	212	DEATH	OTHER	BACTERIAL PNEUMONIA
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	52	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/B/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	58	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
21 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/BRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	137	DEATH	OTHER	COMPLICATIONS POS CIRURGICAL
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	133	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/F/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	302	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	119	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/DNK	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	286	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	3[redacted]/F/C/IRL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	437	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	51	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	165	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	226	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/O/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	96	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	38	DEATH	OTHER	UNCONTROLLED DIABETES

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
22 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	168	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	55	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	100	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	94	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	3	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	104	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	352	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	19	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	14	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	105	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/MEX	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	5	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	MULTIPLE ORGANIC FAILURE

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
23 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/IRL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	94	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/IRL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	182	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/A/TWN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	59	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CAN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	98	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/HUN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	327	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/A/JPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	387	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/A/JPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	125	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BEL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	398	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/A/JPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	185	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/A/JPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	197	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/BEL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	109	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
24 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/BEL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	600	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/A/JPN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	107	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/GBR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	140	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/GBR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	33	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	RIGHT HEART FAILURE
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	466	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	335	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	212	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	23	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	220	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/NLD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	94	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/NLD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	97	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
25 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	223	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	6	DEATH	OTHER	INTRACRANIAL HEMORRHAGE
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	45	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	4	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	183	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	579	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	84	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	508	DEATH	OTHER	PATIENT PASSED AWAY FROM COMPLICATIONS OF PROCEDURE
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	386	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	114	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/O/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	90	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
26 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	17	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	180	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	482	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	263	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	299	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	95	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	1	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	CARDIAC ARREST, RELATIONSHIP TO SUNITINIB IS "POSSIBLE"
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/A/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	121	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	95	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	264	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	109	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
27 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	247	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	200	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	210	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	367	DEATH	OTHER	PATIENT DIED SECONDARY TO HEMORRHAGIC STROKE - NOT RELATED TO STUDY DRUG
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	175	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	627	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	152	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	61	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	329	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	152	DEATH	OTHER	PATIENT FELL DOWN DUE TO ALCOHOL INTOXICATION (14.7.2016, HE STAYED IN THE HOSPITAL UNTIL DEATH)

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
28 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	132	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/CZE	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	249	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	250	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/B/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	435	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	214	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	165	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	233	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	364	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	32	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	90	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
29 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	399	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	22	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	89	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/ITA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	172	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	217	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	42	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	307	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	123	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/F/C/FRA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	103	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	247	DEATH	UNKNOWN	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	[redacted]/M/C/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	29	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
30 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	371	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	302	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	30	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	265	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	318	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/O/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	468	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	348	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	66	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	71	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	2	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	244	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
31 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	166	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	287	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	625	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	3[redacted]/F/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	46	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	2[redacted]/F/B/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	234	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	574	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	519	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	412	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	75	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	308	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/O/COL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	2	DEATH	OTHER	BLEEDING IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
32 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/O/COL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	27	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	39	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	324	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	165	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	387	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	3[redacted]/F/C/HUN	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	71	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	108	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/F/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	131	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	60	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	74	DEATH	OTHER	HYDROPNEUMOTHORAX
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	96	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
33 / 34

表2.7.4.7-2　死亡例の一覧表（16/214試験）

Arm	Subject ID	Age/Gender/ Race/Country	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Cause of Death, Specify
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/F/C/POL	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	61	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	8[redacted]/F/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	43	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	7[redacted]/M/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	25	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	4[redacted]/M/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	82	DEATH	DISEASE	
Sunitinib 50mg PO	[redacted]	6[redacted]/M/C/ARG	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	63	DEATH	DISEASE	

Gendar (F:Female, M:Male)
Race (A:Asian, B:Black/African American, C:White, I:American Indian/Alaska Native, O:Other, P:Native Hawaiian/Other Pacific Islander)
34 / 34