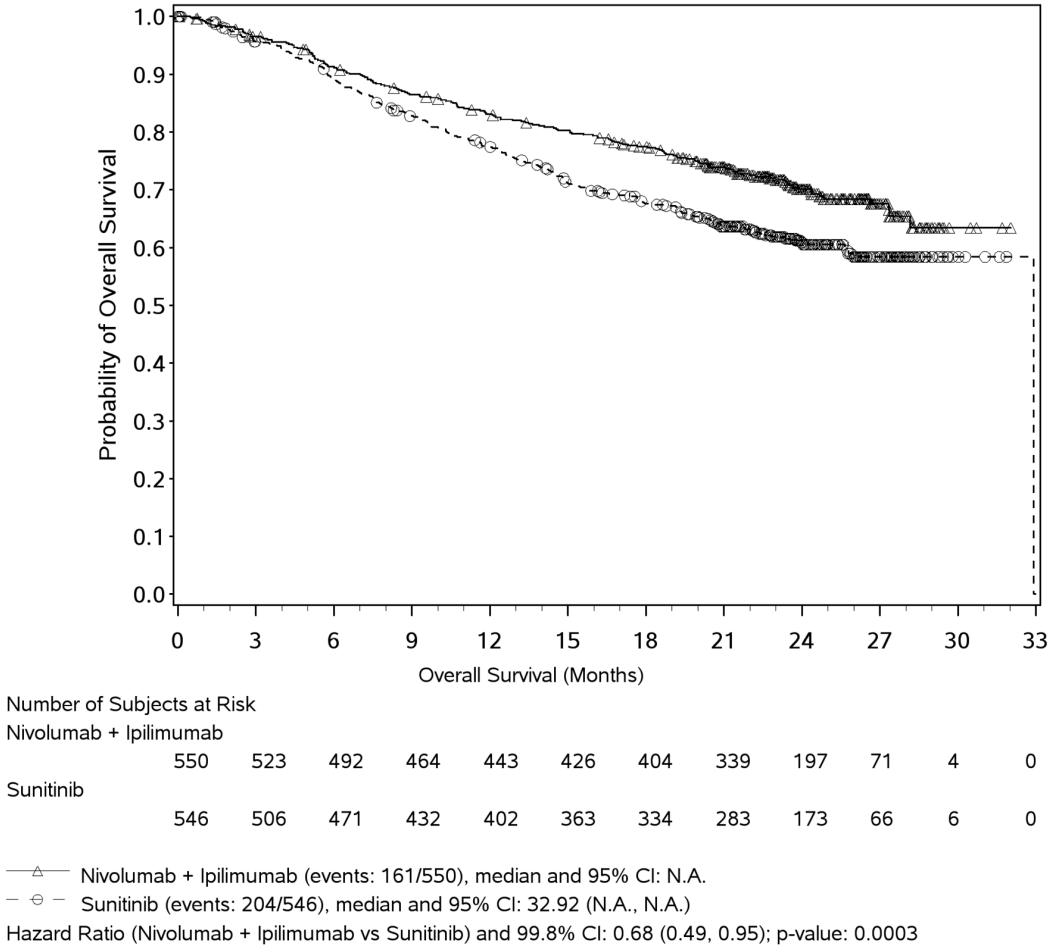
（3） 全生存期間（OS）

全リスクの被験者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-4 に示した．OS の中間解析［調整済み有意水準（α＝0.002）を適用］の結果，NIVO＋IPI 併用群の OS はスニチニブ群と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.68［99.8%CI：0.49，0.95］，層別 log-rank 検定：p＝0.0003）．

全リスクの被験者の全生存率を表 2.7.6.2-14 に示した．Kaplan-Meier 法を用いて推定した生存率は，6 カ月時点の NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群でそれぞれ 91.3%［95%CI：88.6，93.4］及び 89.3%［95%CI：86.3，91.6］，1 年時点でそれぞれ 83.1%［95%CI：79.7，86.0］及び 77.4%［95%CI：73.6，80.8］であり，いずれの時点も NIVO＋IPI 併用群で数値上高かった．

図 2.7.6.2-4　OS の Kaplan-Meier 曲線（副次解析）（ONO-4538-16/CA209214 試験）
解析対象集団：All Randomized Subjects



Symbols represent censored observations.
The boundary for statistical significance requires the p-value to be less than 0.002.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Figure 7.7-2］

表 2.7.6.2-14　全生存率（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Randomized Subjects

Survival Rate (95% CI)	Nivolumab + Ipilimumab N = 550	Sunitinib N = 546
6-MONTH	91.3 (88.6, 93.4)	89.3 (86.3, 91.6)
12-MONTH	83.1 (79.7, 86.0)	77.4 (73.6, 80.8)

Based on Kaplan-Meier Estimates.
N.A.=Not Available: minimum follow up not reached.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Tabe S.5.13B］

4） その他の評価項目

（1） Favorable リスクの被験者における奏効率（ORR）

Favorable リスクの被験者における，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく IRRC 評価による ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 28.8%［95%CI：21.1，37.6］，スニチニブ群で 51.6%［95% CI：42.5，60.7］であった．CR の被験者は，NIVO＋IPI 併用群で 11.2%，スニチニブ群で 5.6% であった．

NIVO＋IPI 併用群の奏効は早期に認められ（TTR の中央値：2.83 カ月），効果は持続的であった（データベースロック時点で DOR の中央値に到達しなかった）．スニチニブ群では TTR の中央値は NIVO＋IPI 併用群と同程度であったが，効果の持続期間（DOR の中央値は 23.49 カ月）は NIVO＋IPI 併用群よりも短かった．

（2） Favorable リスクの被験者における無増悪生存期間（PFS）

Favorable リスクの被験者における，NIVO＋IPI 併用群の PFS の中央値は 15.34 カ月［95% CI：9.69，20.27］であり，intermediate リスク及び poor リスクの被験者と比較して 3.78 カ月長かった．また，スニチニブ群の PFS の中央値は 25.07 カ月［95%CI：20.93，NA］であり，NIVO＋IPI 併用群と比較して長かった（ハザード比：2.18［99.1%CI：1.29，3.68］，層別 log-rank 検定：p＜0.0001）．

（3） Favorable リスクの被験者における全生存期間（OS）

Favorable リスクの被験者における OS の中央値は，NIVO＋IPI 併用群で未達，スニチニブ群で 32.92 カ月［95%CI：NA，NA］であり，統計学的な有意差は認められず，いずれの群においても死亡例はわずかであった（ハザード比：1.45［99.8%CI：0.51，4.12］，層別 log-rank 検定：p＝0.2715，イベント数：NIVO＋IPI 併用群は 21/125 名，スニチニブ群は 16/124 名）．

（4） PD-L1 発現レベル別の奏効率（ORR）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，PD-L1 発現レベルに関わらず，NIVO＋IPI 併用群の ORR はスニチニブ群と比較して数値上高かった．

全リスクの被験者における結果も intermediate リスク及び poor リスクの被験者と一貫していた（表 2.7.6.2-10）．

（5） PD-L1 発現レベル別の無増悪生存期間（PFS）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，PD-L1 発現レベルが≧1%の被験者では，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で PFS の中央値が長く（NIVO＋IPI 併用群：22.80

カ月，スニチニブ群：5.85 カ月），スニチニブ群に対する NIVO＋IPI 併用群の PFS の改善は，PD-L1 発現レベルが＜1%の被験者と比較して≧1%の被験者でより顕著であることが示唆された．PD-L1 発現レベルが＜1%の被験者では，PFS の中央値は NIVO＋IPI 併用群で 11.01 カ月，スニチニブ群で 10.41 カ月であった．

全リスクの被験者では，PD-L1 発現レベルが≧1%の被験者では，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で PFS の中央値が長かったが（NIVO＋IPI 併用群：21.42 カ月，スニチニブ群：6.83 カ月），PD-L1 発現レベルが＜1%の被験者では，NIVO＋IPI 併用群の方が PFS の中央値が短かった（NIVO＋IPI 併用群：11.56 カ月，スニチニブ群：15.24 カ月）（表 2.7.6.2-10）．

（6） PD-L1 発現レベル別の全生存期間（OS）

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者では，PD-L1 発現レベルに関わらず，NIVO＋IPI 併用群の OS はスニチニブ群と比較して良好であったが（表 2.7.6.2-10），NIVO＋IPI 併用群のスニチニブ群に対するハザード比は，PD-L1 発現レベルが＜1%の被験者と比較して PD-L1 発現レベルが≧1%の被験者で低かった（PD-L1 発現レベル＜1%：0.73［95%CI：0.56，0.96］，PD-L1 発現レベル≧1%：0.45［95%CI：0.29，0.71］）．

全リスクの被験者における結果も intermediate リスク及び poor リスクの被験者と一貫していた．

2.7.6.2.4 安全性の評価

1） 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.2-15 に示した．未治療の進行性又は転移性 RCC 患者に対してニボルマブとイピリムマブを併用投与した際の安全性プロファイルは，スニチニブ単剤療法と比較して許容できるものであった．ニボルマブとイピリムマブの併用療法による新たな安全性上の懸念は認められなかった．

表 2.7.6.2-15　安全性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab + Ipilimumab N = 547	Sunitinib N = 535
DEATHS	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)

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab + Ipilimumab (N=547)		Sunitinib (N=535)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL-CAUSALITY SAEs	305 (55.8)	227 (41.5)	213 (39.8)	161 (30.1)
DRUG-RELATED SAEs	162 (29.6)	121 (22.1)	81 (15.1)	64 (12.0)
ALL-CAUSALITY AEs LEADING TO DC	168 (30.7)	118 (21.6)	114 (21.3)	74 (13.8)
DRUG-RELATED AEs LEADING TO DC	118 (21.6)	84 (15.4)	63 (11.8)	37 (6.9)
ALL-CAUSALITY AEs	544 (99.5)	357 (65.3)	532 (99.4)	407 (76.1)
Most Frequent AEs (≥ 20% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	246 (45.0)	34 (6.2)	291 (54.4)	54 (10.1)
DIARRHOEA	205 (37.5)	25 (4.6)	310 (57.9)	33 (6.2)
PRURITUS	180 (32.9)	3 (0.5)	58 (10.8)	0
NAUSEA	163 (29.8)	11 (2.0)	230 (43.0)	8 (1.5)
COUGH	145 (26.5)	1 (0.2)	125 (23.4)	2 (0.4)
RASH	141 (25.8)	8 (1.5)	84 (15.7)	0
PYREXIA	136 (24.9)	4 (0.7)	91 (17.0)	3 (0.6)
ARTHRALGIA	123 (22.5)	7 (1.3)	83 (15.5)	0
DECREASED APPETITE	114 (20.8)	10 (1.8)	156 (29.2)	5 (0.9)
VOMITING	109 (19.9)	5 (0.9)	149 (27.9)	11 (2.1)
HEADACHE	103 (18.8)	5 (0.9)	121 (22.6)	5 (0.9)
HYPOTHYROIDISM	96 (17.6)	2 (0.4)	145 (27.1)	1 (0.2)
ANAEMIA	72 (13.2)	20 (3.7)	109 (20.4)	32 (6.0)
HYPERTENSION	52 (9.5)	18 (3.3)	231 (43.2)	94 (17.6)
DYSGEUSIA	40 (7.3)	0	185 (34.6)	1 (0.2)
DYSPEPSIA	29 (5.3)	0	112 (20.9)	1 (0.2)
STOMATITIS	29 (5.3)	0	153 (28.6)	14 (2.6)
MUCOSAL INFLAMMATION	18 (3.3)	0	157 (29.3)	14 (2.6)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	9 (1.6)	0	237 (44.3)	50 (9.3)
DRUG-RELATED AEs	509 (93.1)	250 (45.7)	521 (97.4)	335 (62.6)
Most Frequent Drug-related AEs (≥ 15% of Any Grade in either treatment group)				
FATIGUE	202 (36.9)	23 (4.2)	264 (49.3)	49 (9.2)
PRURITUS	154 (28.2)	3 (0.5)	49 (9.2)	0
DIARRHOEA	145 (26.5)	21 (3.8)	278 (52.0)	28 (5.2)
RASH	118 (21.6)	8 (1.5)	67 (12.5)	0
LIPASE INCREASED	90 (16.5)	56 (10.2)	58 (10.8)	35 (6.5)
NAUSEA	109 (19.9)	8 (1.5)	202 (37.8)	6 (1.1)
HYPOTHYROIDISM	85 (15.5)	2 (0.4)	134 (25.0)	1 (0.2)
DECREASED APPETITE	75 (13.7)	7 (1.3)	133 (24.9)	5 (0.9)
ASTHENIA	72 (13.2)	8 (1.5)	91 (17.0)	12 (2.2)
VOMITING	59 (10.8)	4 (0.7)	110 (20.6)	10 (1.9)
ANAEMIA	34 (6.2)	2 (0.4)	83 (15.5)	24 (4.5)
DYSGEUSIA	31 (5.7)	0	179 (33.5)	1 (0.2)
STOMATITIS	23 (4.2)	0	149 (27.9)	14 (2.6)
DYSPEPSIA	15 (2.7)	0	96 (17.9)	0
MUCOSAL INFLAMMATION	13 (2.4)	0	152 (28.4)	14 (2.6)
HYPERTENSION	12 (2.2)	4 (0.7)	216 (40.4)	85 (15.9)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	5 (0.9)	0	231 (43.2)	49 (9.2)
THROMBOCYTOPENIA	2 (0.4)	0	95 (17.8)	25 (4.7)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 8.1-1］

表 2.7.6.2-15　安全性の結果の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number (%) Subjects			
	Nivolumab + Ipilimumab (N=547)		Sunitinib (N=535)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
ALL CAUSALITY SELECT AEs, BY CATEGRY				
ENDOCRINE	195 (35.6)	39 (7.1)	175 (32.7)	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL	212 (38.8)	31 (5.7)	312 (58.3)	33 (6.2)
HEPATIC	115 (21.0)	45 (8.2)	97 (18.1)	28 (5.2)
PULMONARY	35 (6.4)	6 (1.1)	5 (0.9)	2 (0.4)
RENAL	90 (16.5)	13 (2.4)	73 (13.6)	11 (2.1)
SKIN	305 (55.8)	21 (3.8)	324 (60.6)	57 (10.7)
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	29 (5.3)	1 (0.2)	12 (2.2)	3 (0.6)
DRUG-RELATED SELECT AEs, BY CATEGORY				
ENDOCRINE	178 (32.5)	38 (6.9)	163 (30.5)	1 (0.2)
GASTROINTESTINAL	154 (28.2)	27 (4.9)	278 (52.0)	28 (5.2)
HEPATIC	101 (18.5)	45 (8.2)	77 (14.4)	20 (3.7)
PULMONARY	34 (6.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	0
RENAL	48 (8.8)	7 (1.3)	46 (8.6)	6 (1.1)
SKIN	267 (48.8)	20 (3.7)	304 (56.8)	53 (9.9)
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	22 (4.0)	0	6 (1.1)	2 (0.4)
ALL-CAUSALITY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE, BY CATEGORY				
Immune-mediated AEs Treated with Immune-modulating medication				
DIARRHEA/COLITIS	52 (9.5)	25 (4.6)	0	0
HEPATITIS	38 (6.9)	32 (5.9)	2 (0.4)	2 (0.4)
PNEUMONITIS	24 (4.4)	9 (1.6)	4 (0.7)	1 (0.2)
NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION	25 (4.6)	9 (1.6)	3 (0.6)	1 (0.2)
RASH	91 (16.6)	18 (3.3)	22 (4.1)	4 (0.7)
HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS	7 (1.3)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
ALL-CAUSALITY IMMUNE-MEDIATED ENDOCRINE ADVERSE EVENTS WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE, BY CATEGORY				
Immune-Mediated Endocrine AEs Treated with or without Immune-Modulating Medications				
ADRENAL INSUFFICIENCY	41 (7.5)	17 (3.1)	0	0
HYPOPHYSITIS	25 (4.6)	15 (2.7)	0	0
HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS	119 (21.8)	4 (0.7)	148 (27.7)	2 (0.4)
HYPERTHYROIDISM	66 (12.1)	4 (0.7)	16 (3.0)	0
DIABETES MELLITUS	15 (2.7)	6 (1.1)	0	0

MedDRA version 20.0; CTC version 4.0. All events are within 30 days of the last dose of study drug, unless otherwise indicated.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 8.1-1］

2）　有害事象の分析

有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.5-21 に示した．有害事象及び副作用の発現率は両群で同程度であったが，Grade 3-4 の有害事象及び副作用の発現率はスニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群で数値的に低かった．

有害事象

有害事象の発現率は，NIVO＋IPI 併用群が 99.5%（544/547 名），スニチニブ群が 99.4%（532/535 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった有害事象は，疲労 45.0%（246/547 名），下痢 37.5%（205/547 名），そう痒症 32.9%（180/547 名）及び悪心 29.8%（163/547 名）であった．スニチニブ群で発現率が高かった有害事象は，下痢 57.9%（310/535 名），疲労 54.4%（291/535 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 44.3%（237/535 名），高血圧 43.2%（231/535 名），悪心 43.0%（230/535 名）及び味覚異常 34.6%（185/535 名）であった．

Grade 3-4 の有害事象の発現率は，NIVO＋IPI 併用群が 65.3%（357/547 名），スニチニブ群が 76.1%（407/535 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象は，リパーゼ増加 11.0%（60/547 名），アミラーゼ増加 6.2%（34/547 名）及び疲労 6.2%（34/547 名）であった．スニチニブ群で発現率が高かった Grade 3-4 の有害事象は，高血圧 17.6%（94/535 名），疲労 10.1%（54/535 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 9.3%（50/535 名），リパーゼ増加 7.7%（41/535 名）及び血小板数減少 7.1%（38/535 名）であった．

副作用

副作用の発現率は，NIVO＋IPI 併用群が 93.1%（509/547 名），スニチニブ群が 97.4%（521/535 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった副作用は，疲労 36.9%（202/547 名），そう痒症 28.2%（154/547 名），下痢 26.5%（145/547 名）及び発疹 21.6%（118/547 名）であった．スニチニブ群で発現率が高かった副作用は，下痢 52.0%（278/535 名），疲労 49.3%（264/535 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 43.2%（231/535 名），高血圧 40.4%（216/535 名），悪心 37.8%（202/535 名）及び味覚異常 33.5%（179/535 名）であった．

Grade 3-4 の副作用の発現率は，NIVO＋IPI 併用群が 45.7%（250/547 名），スニチニブ群が 62.6%（335/535 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，リパーゼ増加 10.2%（56/547 名），アミラーゼ増加 5.7%（31/547 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.9%（27/547 名），疲労 4.2%（23/547 名）及び下痢 3.8%（21/547 名）であった．スニチニブ群で発現率が高かった Grade 3-4 の副作用は，高血圧 15.9%（85/535 名），疲労 9.2%（49/535 名），手掌・足底発赤知覚不全症候群 9.2%（49/535 名），血小板数減少 6.7%（36/535 名），リパーゼ増加 6.5%（35/535 名），好中球減少症 6.0%（32/535 名）及び下痢 5.2%（28/535 名）であった．

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡の要約を表 2.7.6.2-16 に示した．2017 年 8 月 7 日のデータベースロック時点で，死亡例は NIVO＋IPI 併用群が 159/547 名（29.1%），スニチニブ群が 202/535 名（37.8%）であった．そのうち治験薬の毒性により死亡した被験者は NIVO＋IPI 併用群が 7/547 名（1.3%），スニチニブ群が 4/535 名（0.7%）であった．

表 2.7.6.2-16　死亡の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	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（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 8.2-1］

（2）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.5-22 に示した．重篤な有害事象の発現率は，NIVO＋IPI 併用群 55.8%（305/547 名），スニチニブ群 39.8%（213/535 名）であり，NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．重篤な副作用の発現率は，NIVO＋IPI 併用群 29.6%（162/547 名），スニチニブ群 15.1%（81/535 名）であり，NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．

重篤な副作用の SOC は，NIVO＋IPI 併用群では主に「胃腸障害」及び「内分泌障害」であり，スニチニブ群では主に「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」であった．

（3）　他の重要な有害事象

a）　投与中止に至った有害事象及び副作用

投与中止に至った有害事象の発現率は，NIVO＋IPI 併用群 30.7%（168/547 名），スニチニブ群 21.3%（114/535 名）であり，NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．投与中止に至った副作用の発現率は，NIVO＋IPI 併用群 21.6%（118/547 名），スニチニブ群 11.8%（63/535 名）であり，NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．

b） 留意すべき有害事象

留意すべき有害事象カテゴリーに，内分泌障害，胃腸毒性，肝毒性，肺毒性，腎毒性及び皮膚毒性を設定し，更に過敏症／Infusion reaction も留意すべき有害事象カテゴリーとあわせて検討した．

留意すべき有害事象の大部分は Grade 1-2 であった．留意すべき有害事象の大部分は管理可能であり，免疫調整薬（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療で回復した．内分泌障害のカテゴリーに属する留意すべき有害事象のいくつかは，ホルモン補充療法の継続が必要であったため回復とみなされなかった．

c） 免疫介在性有害事象（IMAE）

免疫介在性有害事象（IMAE）の大部分は Grade 1-2 であった（下垂体炎及び肝炎を除く）．

IMAE の全カテゴリーにおいて，大部分の事象は管理可能であり，免疫調整薬（主に副腎皮質ステロイドの全身投与）による治療で回復した．内分泌障害のカテゴリーに属する IMAE のいくつかは，ホルモン補充療法の継続が必要であったため回復とみなされなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

a） 死亡の叙述

NIVO＋IPI 併用群で治験薬の最終投与後 100 日以内に疾患進行以外の理由（治験薬の毒性，不明及びその他）で死亡した 18 名について，表 2.7.6.5-23 に示した．詳細は総括報告書 5.3.5.1-2.1 に記載した．事象名は MedDRA PT にて記載した．

b） その他の重篤な有害事象の叙述

NIVO＋IPI 併用群で重篤な副作用が発現した 162 名のうち，死亡した 6 名を除く 156 名について表 2.7.6.5-24 に示した．詳細は総括報告書 5.3.5.1-2.1 に記載した．事象名は MedDRA PT にて記載した．

4） 臨床検査値の評価

NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群のいずれにおいても，血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査及び電解質の異常値は主に Grade 1-2 であった．

5） Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における安全性

Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における NIVO＋IPI 併用群の安全性プロファイルは，治験薬が投与されたすべての被験者の安全性プロファイルと一致していた．

6） 免疫原性

抗薬物抗体評価の要約を表 2.7.6.2-17 に示した．NIVO＋IPI 併用群で，ベースライン時と比較して抗薬物抗体が陽性となったサンプルが治療開始後のいずれかの時点で 1 つ以上存在する被験者のうち，ニボルマブ抗薬物抗体を発現した被験者の割合は 26.0%（107/411 名）であった．Neutralizing ADA positive の被験者は 0.5%（2/411 名），persistent positive の被験者は 2.2%（9/411 名）であった．NIVO＋IPI 併用群で，ベースライン時と比較して抗薬物抗体が陽性となったサンプルが治療開始後のいずれかの時点で 1 つ以上存在する被験者のうち，イピリムマブ抗薬物抗体を発現した被験者の割合は 6.3%（26/415 名）であった．Neutralizing ADA positive 又は persistent positive の被験者はいなかった．

抗薬物抗体発現状況別の最良総合効果（BOR）を表 2.7.6.2-18 に示した．有効性について，ニボルマブとイピリムマブを併用投与され，ニボルマブの抗薬物抗体が陽性であった被験者のうち，CR は 6.5%（7/107 名）に，部分奏効（PR）は 36.4%（39/107 名）に認められ，ニボルマブの抗薬物抗体が陰性であった被験者のうち，CR は 10.2%（31/304 名）に，PR は 27.0%（82/304 名）に認められた．ニボルマブの中和抗体が陽性であった 2 名の BOR は PR 及び判定不能であった．以上より，ニボルマブの抗薬物抗体及び中和抗体の発現状況の有効性に対する影響は認められなかった．イピリムマブの抗薬物抗体が陽性の被験者は少なく，イピリムマブの中和抗体が陽性の被験者はいなかったため，有効性への影響を評価することは困難であった．

抗薬物抗体発現状況別の過敏症／Infusion reaction に関する有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-19 に示した．安全性について，ニボルマブとイピリムマブを併用投与された被験者のうち過敏症／Infusion reaction に関する有害事象が認められたのは，ニボルマブの抗薬物抗体が陽性の被験者で 4.7%（5/107 名）及びニボルマブの抗薬物抗体が陰性の被験者で 4.6%（14/304 名）であり，同程度であった．また，イピリムマブの抗薬物抗体が陰性の被験者では過敏症／Infusion reaction に関する有害事象が 4.9%（19/389 名）で認められたが，イピリムマブの抗薬物抗体が陽性の被験者では認められなかった．以上より，ニボルマブ及びイピリムマブの抗薬物抗体の発現状況の安全性に対する影響は認められなかった．

表 2.7.6.2-17　抗薬物抗体評価の要約（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Nivolumab-treated and Ipilimumab-treated Subjects with Baseline and at Least One Post-Baseline Assessment

	Number of Subjects (%)	
	Nivolumab + Ipilimumab	
	Nivolumab N = 411	Ipilimumab N = 415
BASELINE ADA POSITIVE	28 (6.8)	13 (3.1)
ADA POSITIVE	107 (26.0)	26 (6.3)
PERSISTENT POSITIVE	9 (2.2)	0
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE	25 (6.1)	9 (2.2)
OTHER POSITIVE	73 (17.8)	17 (4.1)
NEUTRALIZING ADA POSITIVE	2 (0.5)	0
ADA NEGATIVE	304 (74.0)	389 (93.7)

Baseline ADA Positive Subject: A subject with Baseline ADA positive sample.
ADA Positive Subject: Subject with at least one ADA positive sample relative to baseline at any time after initiation of treatment.
Persistent Positive: ADA positive sample at 2 or more consecutive timepoints, with first and last ADA positive samples at least 16 weeks apart. Not PP - Last Sample Positive: Not persistent but ADA positive sample in the last sampling timepoint. Other Positive: Not persistent but some ADA positive samples with the last sample being negative.
Neutralizing ADA Positive: At least one ADA positive sample with neutralizing antibodies detected post baseline.
ADA Negative Subject: A subject with no ADA positive sample after the initiation of treatment.
Post-baseline assessments are assessments reported after initiation of treatment.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table 8.14.1-1］

表 2.7.6.2-18　抗薬物抗体発現状況別の IRRC 評価による BOR（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Treated Nivolumab/Ipilimumab Subjects with ADA Positive or ADA Negative

	Nivolumab + Ipilimumab	
ADA Result Group	Nivolumab N = 411	Ipilimumab N = 415
SUBJECTS WITH ADA POSITIVE	107 (26.0)	26 (6.3)
BEST OVERALL RESPONSE:		
COMPLETE RESPONSE (CR)	7/107 (6.5)	0/ 26
PARTIAL RESPONSE (PR)	39/107 (36.4)	8/ 26 (30.8)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	33/107 (30.8)	7/ 26 (26.9)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	24/107 (22.4)	9/ 26 (34.6)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	4/107 (3.7)	2/ 26 (7.7)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	46/107 (43.0%)	8/26 (30.8%)
(95% CI)	(33.5, 52.9)	(14.3, 51.8)
SUBJECTS WITH ADA NEGATIVE	304 (74.0)	389 (93.7)
BEST OVERALL RESPONSE:		
COMPLETE RESPONSE (CR)	31/304 (10.2)	38/389 (9.8)
PARTIAL RESPONSE (PR)	82/304 (27.0)	114/389 (29.3)
STABLE DISEASE/NON-CR/NON-PD (SD/NON-CR/NON-PD)	121/304 (39.8)	150/389 (38.6)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	55/304 (18.1)	70/389 (18.0)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	15/304 (4.9)	17/389 (4.4)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	113/304 (37.2%)	152/389 (39.1%)
(95% CI)	(31.7, 42.9)	(34.2, 44.1)

RECIST 1.1 response criteria.
ADA Positive Subject: Subject with at least one ADA positive sample relative to baseline at any time after initiation of treatment.
ADA Negative Subject: A subject with no ADA positive sample after the initiation of treatment.
(1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.7.12］

表 2.7.6.2-19　抗薬物抗体発現状況別の過敏症／Infusion reaction に関する有害事象の発現状況（ONO-4538-16/CA209214 試験）

解析対象集団：All Treated Nivolumab/Ipilimumab Subjects with ADA Positive or ADA Negative

Select Adverse Events Category: HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTION

	Nivolumab + Ipilimumab			
	Nivolumab ADA		Ipilimumab ADA	
Preferred Term	Positive N = 107	Negative N = 304	Positive N = 26	Negative N = 389
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	5 (4.7)	14 (4.6)	0	19 (4.9)
BRONCHOSPASM	1 (0.9)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
HYPERSENSITIVITY	1 (0.9)	7 (2.3)	0	8 (2.1)
INFUSION RELATED REACTION	3 (2.8)	7 (2.3)	0	10 (2.6)

MedDRA Version: 20.0
CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of therapy.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2.1（ONO-4538-16/CA209214 試験）Table S.7.11］

2.7.6.2.5 その他の評価項目（探索的評価項目）

1） FACT-G

FACT-G による健康関連 QoL の評価は治療開始後 1 年間では 13 回実施し，そのうちベースライン値を超えた評価は NIVO＋IPI 併用群では 12/13 回（92%），スニチニブ群では 7/13 回（54%）であった.

2） FKSI-19

FKSI-19 による疾患関連症状の評価は治療開始後 1 年間では 13 回実施し，そのうちベースライン値を超えた評価は NIVO＋IPI 併用群では 12/13 回（92%），スニチニブ群では 7/13 回（54%）であった.

3） EQ-5D

視覚的アナログ尺度（VAS）による全般的健康状態の評価は治療開始後 1 年間では 13 回実施し，そのうちベースライン値を超えた評価は NIVO＋IPI 併用群では 13 回すべて，スニチニブ群では 10/13 回（77%）であった.

2.7.6.2.6 結論

<u>有効性</u>

- Intermediate リスク及び poor リスクの被験者における有効性は以下の通りであった.
  - IRRC 評価による ORR は，NIVO＋IPI 併用群で 41.6%［95%CI : 36.9，46.5］，スニチニブ群で 26.5%［95%CI : 22.4，31.0］であり，両群の 95%CI は重ならなかった．ORR の群間差は 16.0%［95%CI : 9.8，22.2］であった（DerSimonian and Laird 法：$p<0.0001$）.
  - NIVO＋IPI 併用群の奏効は早期に認められ, データベースロック時点で DOR は中央値に到達しなかった．スニチニブ群では DOR の中央値は 18.17 カ月であり，NIVO＋IPI 併用群と比較して効果の持続期間は短かった．CR の被験者の割合は，スニチニブ群（1.2%）と比較して NIVO＋IPI 併用群（9.4%）で高かった.
  - NIVO＋IPI 併用群の PFS は, 事前に規定した有意水準である $\alpha=0.009$ は満たさなかったものの（ハザード比：0.82［99.1%CI : 0.64，1.05］，層別 log-rank 検定：$p=0.0331$）, IRRC 評価による PFS の中央値は, NIVO＋IPI 併用群で 11.56 カ月［95% CI : 8.71，15.51］，スニチニブ群で 8.38 カ月［95%CI : 7.03，10.81］であり，NIVO＋IPI 併用群の方が 3 カ月超長かった.

- NIVO＋IPI 併用群の OS はスニチニブ群と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.63［99.8%CI：0.44，0.89］，層別 log-rank 検定：p＜0.0001）．
- スニチニブ群に対する NIVO＋IPI 併用群の OS の改善は，予め規定したすべてのサブグループで認められ，PD-L1 発現状況との関連はなかった．

・ 全リスクの被験者において，NIVO＋IPI 併用群の OS はスニチニブ群と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.68［99.8%CI：0.49，0.95］，層別 log-rank 検定：p＝0.0003）．スニチニブ群の OS の中央値は 32.92 カ月であったが，NIVO＋IPI 併用群では OS の中央値に到達しなかった．

・ 探索的な解析である Favorable リスクの被験者における ORR と PFS は，NIVO＋IPI 併用群と比較してスニチニブ群で良好であった．OS については両群の間に統計学的な有意差は認められず，いずれの群においても死亡例はわずかであった．

<u>安全性</u>

・ NIVO＋IPI 併用群及びスニチニブ群の全体的な安全性プロファイル（治験薬が投与されたすべての被験者における有害事象の種類，頻度及び重症度）は，これまでに実施した臨床試験から得られたデータに基づく予測と一致していた．

- 治験薬の毒性により死亡した被験者は NIVO＋IPI 併用群が 7 名，スニチニブ群が 4 名であった．
- 重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現率は，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現率についても，スニチニブ群と比較して NIVO＋IPI 併用群の方が数値的に高かった．
- 有害事象の発現率は両群で同程度であったが，Grade 3-4 の有害事象の発現率はスニチニブ群 76.1%（407/535 名）と比較して NIVO＋IPI 併用群 65.3%（357/547 名）で数値的に低かった．
- 副作用の発現率は NIVO＋IPI 併用群 93.1%（509/547 名）とスニチニブ群 97.4%（521/535 名）で同程度であったが，Grade 3-4 の副作用の発現率はスニチニブ群 62.6%（335/535 名）と比較して NIVO＋IPI 併用群 45.7%（250/547 名）で数値的に低かった．

・ 留意すべき有害事象及び IMAE の大部分は Grade が低く回復済みであり，推奨される治療ガイドラインに基づく早期の治療及び医療介入で管理可能であった．

・ ニボルマブ及びイピリムマブの免疫原性はそれぞれ 26.0%（107/411 名）及び 6.3%（26/415 名）であり，ニボルマブとイピリムマブを併用投与した他の試験で得られた結果と同様であった．安全性に対する抗薬物抗体の影響は認められなかった．

患者報告による健康転帰

・ 3 種類の質問票のいずれにおいても，NIVO＋IPI 併用群のスコアはベースライン値及びスニチニブ群のスコアと比較して数値的に高かった．

2.7.6.3 An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC)（CA209009）（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（CA209009 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	An Exploratory Study to Investigate the Immunomodulatory activity of Various Dose Levels of Anti Programmed-Death-1 Receptor (PD-1) Antibody (BMS-936558) in Subjects with Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (RCC)
治験実施計画書番号	CA209009
治験実施医療機関	The Bunting-Blaustein Cancer Research Building 他，計 14 施設（米国，スペイン及びフランス）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 9 月 23 日 治験終了日：実施中 総括報告書作成のためのデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 総括報告書作成のためのデータベースロック日：：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発フェーズ	第 I b 相
目的	主要目的： 転移性淡明細胞型腎細胞がん（RCC）患者を対象として，血中 T 細胞サブセット（活性化 T 細胞及びメモリーT 細胞），血清ケモカイン（CXCL9 及び CXCL10）並びに分化抗原群（CD）4 及び CD8T 細胞の腫瘍への浸潤に対する抗 Programmed cell death-1（PD-1）抗体（BMS-936558，MDX-1106，ONO-4538：以下，ニボルマブ）の薬力学的免疫調節活性を評価する． 副次目的： 1）転移性淡明細胞型 RCC 患者を対象として，各用量のニボルマブを投与し，安全性及び忍容性を評価する． 2）転移性淡明細胞型 RCC 患者を対象として，各用量のニボルマブを投与し，抗腫瘍効果を予備的に評価する． 3）ニボルマブの免疫原性を評価する． 探索的目的： 1）転移性淡明細胞型 RCC 患者を対象として，フローサイトメトリー，免疫組織化学検査及び可溶性因子測定によりニボルマブの薬力学的免疫調節活性を評価する． 2）末梢血中及び腫瘍内微小環境中の特定のマーカーと，臨床的有効性及び安全性との関連を評価する． 3）ニボルマブの薬物動態を明らかにし，末梢血中及び腫瘍内微小環境中におけるニボルマブの薬力学的効果と，ニボルマブ曝露の薬物動態測定との関連を探索する． 4）末梢血及び腫瘍生検標本をマイクロアレイ技術及び定量ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法で測定し，遺伝子発現に対するニボルマブの効果を分析する． 5）Arm 4（10 mg/kg 未治療群）の転移性淡明細胞型 RCC 患者を対象として，Dual Phase-ポジトロン放出断層撮影法（PET）で測定した ^{18}F-フルオロデオキシグルコース（FDG）の取り込み（炎症性細胞及び腫瘍細胞のグルコース取り込みの指標）に対するニボルマブの効果を分析する．
治験デザイン	非盲検，並行群間，無作為化，反復投与

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209009 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法	本治験では，非盲検並行群間（4 群）無作為化（Arm 1～3 のみ）反復投与試験として，ニボルマブの評価を行った．転移性淡明細胞型 RCC 患者を対象とした． ・ Arm 1（0.3 mg/kg 群），Arm 2（2 mg/kg 群）及び Arm 3（10 mg/kg 群）に登録可能な被験者は，血管新生阻害剤による治療歴が 1 回以上ある被験者とした．免疫療法，細胞傷害性薬剤及び他の分子標的薬［例：mammalian target of rapamycin（mTOR）阻害剤］による前治療歴は可とした．基準に合致する約 60 名（各 Arm 約 20 名）の被験者を Arm 1～3 に無作為化し，ニボルマブを投与した． ・ Arm 4（10 mg/kg 未治療群）に登録可能な被験者は，転移性淡明細胞型 RCC に対する全身療法を一度も受けたことのない被験者とした．アジュバント療法による治療歴は不可とした．基準に合致する約 20 名の被験者に Arm 4 でニボルマブを投与した． ニボルマブは治療期 1 日目に静脈内投与し，その後は以下の基準のいずれかに合致するまで 3 週間ごとに投与を継続した． 1）同意撤回，2）治験実施計画書に規定した病勢進行，3）ニボルマブの投与を継続することができない有害事象，4）治験責任医師及び／又は治験依頼者により，ニボルマブによる治療を継続することが不適切と判断された． 各被験者の投与継続に関する決定は，腫瘍評価に基づき実施した．腫瘍評価は，無作為化以降最初の 12 カ月間は 6 週間ごとに実施し，その後は病状が悪化して病勢進行が確定するまで 12 週間ごとに実施した． 用量変更は不可としたが，Arm 1 に登録され，増量の基準に合致した場合は増量可能とした． 被験者が以下の条件を満たした場合は，ニボルマブの投与を継続可能とした． ・ 最良総合効果が，完全奏効（CR），部分奏効（PR）又は安定（SD）の被験者は，以下のいずれかが最初に認められるまでニボルマブによる治療を継続した：（1）確定 CR，（2）治療によりさらなる効果を得ることが難しいと考えられる臨床症状の悪化，（3）ニボルマブの投与中止基準への合致，4）ニボルマブに対して忍容性がないと判断されるその他の理由 ・ 初回の病勢進行が認められたが臨床症状の悪化がみられない（例：臨床症状の安定又は改善がみられる）被験者は，さらなる病勢進行又は臨床症状の悪化がみられるまで治験責任医師の判断でニボルマブによる治療を継続可能とした．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時：約 80 名 解析時： 本治験に登録された被験者　119 名 無作為化された被験者　92 名 治験薬が投与された被験者　91 名
対象	転移性淡明細胞型 RCC
主な選択基準	1. 同意説明文書への署名 2. 対象集団 a）18 歳以上の男女 b）淡明細胞型 RCC であることが組織学的に確認されている患者 c）Karnofsky Performance Score が 70%以上の患者 d）治験に関連する検査の目的で，ホルマリン固定し，パラフィン包埋処理した組織切片（ブロック又は非染色スライド）を収集することに同意している患者 e）効果判定のため，固形がんの効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を 1 つ以上有する患者．本基準を満たす腫瘍部位は，放射線療法による治療歴がないこととした． f）上記の選択基準 e）に示した測定可能病変に加え，ベースライン時及び治療中に生検可能な軟部組織腫瘍があり，治験責任医師がその臨床リスクを許容可能と判断した患者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209009 試験）（続き 2）

項目	内容
主な選択基準（続き）	g）Arm 1～3 への登録に適格とした被験者は以下のとおり． i）血管新生阻害剤による前治療歴が 1 回以上ある患者 ii）免疫療法，細胞傷害性薬剤及び他の標的薬（例：mTOR 阻害剤）による治療歴は可とした． iii）進行性／転移性の疾患に対する治療又はアジュバント療法として 3 レジメンを超える治療歴を有しておらず，本治験の登録前 6 カ月以内に直近の治療後の進行が認められた患者 iv）RCC に対する直近の全身療法から 4 週間以上経過している患者 h）Arm 4 への登録に適格とした被験者は以下のとおり． i）転移性 RCC に対する全身療法を一度も受けたことのない患者 ii）アジュバント療法による治療歴を有していない患者 iii）最低 18 名はベースライン時（初回投与前）の検査で FDG-PET で検出可能な FDG 集積がある疾患を有していること． i）適切な組織機能及び骨髄機能を有することが明らかであること．
主な除外基準	1. 対象外の疾患 a）治験登録前 30 日以内に，活動性の中枢神経系転移が認められた患者．転移のある患者は，無作為化／登録前の 30 日以内にベースライン時の画像診断を受けることとした． 2. 治療歴及び合併症 a）活動性の自己免疫疾患若しくは自己免疫疾患の既往を有する患者，又は自己免疫疾患が疑われる患者．ただし，白斑，治癒した小児喘息／アトピー，グレーブス病の既往歴のある甲状腺機能正常患者は除外しない（自己免疫性の甲状腺疾患が疑われる被験者は，無作為化前のサイログロブリン及び甲状腺ペルオキシダーゼ抗体並びに甲状腺刺激免疫グロブリンが陰性でなければならない）． b）他の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚がん，表在性膀胱がん，子宮頸部又は胸部の上皮内がんは除く）を有する被験者は，治験登録の 2 年以上前に完全に寛解し，追加の治療が必要ない又は治験期間中に追加治療の予定がない場合を除き除外する． c）副腎皮質ステロイドの全身投与が必要な合併症を有する患者．被験者は，免疫を抑制する用量の副腎皮質ステロイドの全身投与を，治験薬初回投与の 2 週間以上前に中止しなければならない． d）治験薬初回投与前 4 週間以内に，放射線療法を受けた患者（注：限定的／限局的な緩和的放射線療法を受けた被験者は，メディカルモニターと協議の上，放射線療法後に 2 週間のウォッシュアウト期間をおいて登録可能とした） e）治験薬初回投与前 4 週間以内に，ビスフォスフォネートによる治療を受けた患者 f）治験薬初回投与前 10 週間以内に，Receptor activator of NF-κB ligand（RANK-L）阻害剤による治療を受けた患者 g）麻薬性鎮痛薬による長期治療が必要な場合は，治験登録前最低 14 日間は維持投与量となっている患者 h）過去のヒト免疫不全ウイルス検査が陽性であった，又は後天性免疫不全症候群が判明している患者 i）活動性 A 型肝炎，又は B 型肝炎ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルスに感染している患者 j）治験薬の投与が危険又は治験薬の投与による毒性や有害事象の解釈が困難となる基礎疾患を有すると治験責任医師が判断した患者 k）抗 PD-1 抗体，抗 Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）抗体，抗 Programmed cell death-ligand 2（PD-L2）抗体，抗 CD137 抗体，抗 OX-40 抗体，抗 CD40 抗体又は抗 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4（CTLA-4）抗体による前治療歴を有する患者 l）治験薬初回投与前 4 週間以内に，腫瘍に対してではなく，感染予防のために生ワクチンを使用した患者（季節性インフルエンザの予防注射を含む）

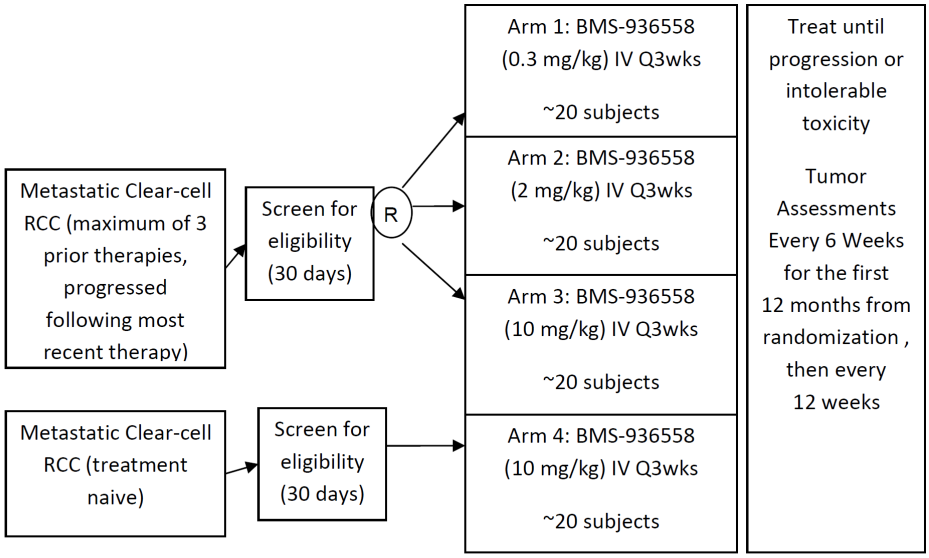
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209009 試験）（続き 3）

項目	内容
主な除外基準（続き）	m）治験薬初回投与前 4 週間以内に，成長因子（顆粒球コロニー刺激因子，顆粒球マクロファージコロニー刺激因子，エリスロポエチンなどを含むがこれに限定されるものではない）の投与を受けた患者．これらの薬剤は治験期間中の使用も禁止とした．
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	ニボルマブ 100 mg（10 mg/mL）を，治験実施計画書で規定した用量で 60 分かけて静脈内投与した．Arm 1～3（既治療）の被験者は，それぞれ 0.3 mg/kg，2 mg/kg 又は 10 mg/kg．Arm 4（未治療）の被験者には 10 mg/kg を投与した． ロット番号：[redacted]
治療及び併用療法	• 併用薬は，治験期間中に投与されたニボルマブ以外の薬剤と定義した．併用薬に関する情報は，投与群への割付けの 2 週間前から治験期間を通して収集した． • 疾患関連の症状に対する緩和治療及び支持療法を，治験に参加するすべての被験者に実施した．骨転移に対する緩和的（限定的）放射線療法は，治験責任医師が臨床上有用であると判断した場合に実施した．ホルモン補充療法の継続的な実施は許可した． • 留意すべき有害事象の管理のために併用した免疫調節薬に関する情報を収集し，副作用又は投与中止に至った有害事象に関連した併用薬に関する情報についても収集した．
評価基準	安全性： 安全性評価は，有害事象，重篤な有害事象，留意すべき有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡の発現頻度に基づき実施した．加えて，臨床検査値異常についても評価を行った．有害事象及び臨床検査値は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）v 4.0 に従いグレード分けした． 有効性： 腫瘍測定及び抗腫瘍効果の評価は，RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて治験責任医師が実施した．有効性の評価項目は，奏効率，最良総合効果，奏効期間の中央値，SD が持続した期間の中央値，奏効までの期間の中央値，無増悪生存期間及び無増悪生存率とした． 免疫原性： 免疫原性の評価は，persistent positive の被験者の割合などに基づき実施した． 薬物動態： ニボルマブの薬物動態パラメータとして，トラフ濃度（Ctrough），静脈内持続投与終了時の血清中濃度（Ceoinf），投与後 504 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積［AUC（0-504）］を投与群ごとに評価した． バイオマーカー： ニボルマブの免疫調節活性を，血清ケモカイン（CXCL9 及び CXCL10）の変動並びに CD4 及び CD8T 細胞の腫瘍への浸潤に関する評価に基づき測定した．バイオマーカーの探索的評価項目として，可溶性因子，PD-L1 発現，cytochrome P450（CYP）の内因性マーカー［4α-及び 4β-ヒドロキシコレステロール（HC）］，PD-1 受容体占有率及び代謝反応などを評価した（Arm 4：炎症性細胞及び腫瘍細胞のグルコース取り込みを測定するため，^{18}F-FDG の取り込みを Dual Phase-PET で測定）．末梢血単核球（PBMC）が生存していなかったため，血中 T 細胞サブセット（活性化 T 細胞及びメモリーT 細胞）の調節については評価を行わなかった．
統計的手法	安全性の解析： 安全性プロファイルは，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，全有害事象，留意すべき有害事象，臨床検査値異常，心電図及びバイタルサイン測定に基づき評価した．安全性の解析には，データベースロック時点でデータベース中に存在した治験薬を投与されたすべての被験者（計 91 名）を含めた．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（CA209009 試験）（続き 4）

項目	内容
統計的手法（続き）	有効性の解析： 腫瘍評価は投与群ごとに被験者及び来院日別に一覧で示した．ベースライン時に測定可能病変を有するすべての被験者の奏効を決定した． 有効性の主要評価項目は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した．個々の被験者の最良総合効果，無増悪生存期間及び全生存期間を一覧で示した．奏効率は 95%信頼区間（CI）により推定した．最良総合効果が CR 又は PR であった被験者については奏効期間を算出した．奏効期間の中央値，全生存期間及び無増悪生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて推定し，その 95%CI を算出した．腫瘍径の変化を Waterfall plot 又は他の被験者ごとのプロットを用いて図示した． バイオマーカー： PD-1 活性の潜在的マーカー［血清ケモカイン（CXCL9 及び CXCL10）並びに CD4 及び CD8T 細胞の腫瘍への浸潤］に関する結果の要約統計量並びにベースラインからの変動（又は変化率）の来院日及び投与量別の表集計を示した． 免疫原性： 入手したすべての免疫原性データの一覧を示した．ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者及び治験薬投与開始後に抗薬物抗体を発現した被験者の割合を投与量別及び全体で示した． 薬物動態の解析： ニボルマブの薬物動態パラメータ［Ctrough，Ceoinf，AUC（0-504）］の要約統計量を投与量別に表に示した．Ctrough vs サイクル及び Ceoinf vs サイクルのプロットを投与量別に示した．

図 2.7.6.3-1　治験デザイン（CA209009 試験）



RCC: renal cell carcinoma; IV: intravenous; Q3wks: once every 3 weeks

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Figure 3.1-1］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 患者の内訳

治験薬初回投与前の被験者状況の要約を表 2.7.6.3-2 に示した．本治験に登録された被験者は119名，無作為化された被験者は92名，治験薬が投与された被験者は91名であった．2 mg/kg群に無作為化された被験者のうち 1 名は治験薬を投与されなかった．登録された被験者のうち 27 名は，試験の適格性の基準に合致しない，同意撤回，死亡又は転居（投与されなかった理由は「その他」に分類されている）により，治験薬が投与されなかった．

治療期終了時の被験者状況の要約を表 2.7.6.3-3 に示した．データベースロック時点で，治験薬が投与された 91 名中 89 名（97.8%）が治療期を終了し，2 名が治験薬の投与を継続している．多く報告された治療中止理由は，病勢進行（72.5%），治験薬の毒性（14.3%）及び試験の適格性の基準に合致しない（3.3%）であった．

表 2.7.6.3-2　治験薬初回投与前の被験者状況の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Enrolled Subjects

	Total
SUBJECTS ENROLLED	119
SUBJECTS ENTERING TREATMENT PERIOD (%)	92 (77.3)
SUBJECTS NOT ENTERING THE TREATMENT PERIOD (%)	27 (22.7)
REASON FOR NOT ENTERING TREATMENT PERIOD (%)	
SUBJECT WITHDREW CONSENT	1 (0.8)
DEATH	1 (0.8)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	22 (18.5)
OTHER	3 (2.5)

Percentages based on subjects enrolled.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table S.2.3A］

表 2.7.6.3-3　治療期終了時の被験者状況の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg	NIVO 2 mg/kg	NIVO 10 mg/kg	NIVO 10 mg/kg-N	NIVO NN	ANY NIVO
SUBJECTS	22	22	23	24	67	91
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	21 (95.5)	22 (100.0)	22 (95.7)	24 (100.0)	65 (97.0)	89 (97.8)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)						
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.1)
DEATH	0	2 (9.1)	0	0	2 (3.0)	2 (2.2)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (17.4)	5 (20.8)	8 (11.9)	13 (14.3)
SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.1)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	2 (9.1)	0	1 (4.2)	2 (3.0)	3 (3.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (4.5)	0	0	1 (4.2)	1 (1.5)	2 (2.2)
DISEASE PROGRESSION	19 (86.4)	15 (68.2)	17 (73.9)	15 (62.5)	51 (76.1)	66 (72.5)
OTHER	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.5)	1 (1.1)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	19 (86.4)	20 (90.9)	21 (91.3)	20 (83.3)	60 (89.6)	80 (87.9)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.3)	4 (16.7)	5 (7.5)	9 (9.9)

Percentages based on subjects treated.
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 5.1-1］

2） 解析対象集団

- All Enrolled Subjects（N = 119）：同意取得したすべての被験者
- All Treated Subjects（N = 91）：ニボルマブを 1 回以上投与されたすべての被験者
- Response Evaluable Population（N = 88）：ニボルマブを 1 回以上投与され，ベースライン時に測定可能病変が存在し，以下の条件を 1 つ以上満たす被験者
  1）後治療開始前に，治療期間中の腫瘍評価が 1 回以上存在する
  2）後治療開始前に臨床的な進行がみられる
  3）ニボルマブの最終投与後 100 日以内の死亡
- Immunogenicity Population（n = 79）：ニボルマブを投与され，ベースライン時の免疫原性評価及びベースライン以降に 1 回以上の免疫原性評価が存在するすべての被験者
- PK Population（n = 91）：ニボルマブを投与され，濃度－時間データが存在するすべての被験者
- Biomarker Population：ニボルマブを投与され，評価可能なバイオマーカーのデータが存在するすべての被験者．人数は，バイオマーカー，分析方法及び解析手法により異なる．

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示した．投与群ごとの患者背景はおおむね同様であった．男性及び女性の割合は全体でそれぞれ 67.0%及び 33.0%であり，各投与群でも男性の割合が高かった．多くの被験者は 65 歳未満であり（67.0%），人種は大部分が白人であった（94.5%）．

ベースライン時の病変部位の要約を表 2.7.6.3-5 に示した．本治験には転移性淡明細胞型 RCC 患者が登録され，多くの被験者に手術（腎摘出術）の既往歴があった．登録時に各被験者の病変を CT，MRI，骨スキャン及び／又は脳スキャンにより評価した結果，多く報告された病変部位は肺（臓側）（65.9%）及びリンパ節（56.0%）であった．

前治療の要約を表 2.7.6.3-6 に示した．67 名が血管新生阻害剤，免疫療法，細胞傷害性薬剤又は他の標的薬による前治療を 1 回以上受けており（0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群），24 名が未治療の被験者であった（10 mg/kg 未治療群）．がん全身療法の治療歴のある 67 名中 50 名の被験者（74.6%）は転移部位に対する治療を 1 種類以上受けていた．

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24	NIVO NN N = 67	ANY NIVO N = 91
AGE (YEARS)						
N	22	22	23	24	67	91
MEAN	61.0	60.8	57.7	61.8	59.8	60.3
MEDIAN	62.5	61.0	59.0	63.5	61.0	61.0
MIN , MAX	42 , 82	36 , 78	40 , 82	32 , 76	36 , 82	32 , 82
Q1 , Q3	55 , 67	55 , 65	48 , 64	59 , 69	54 , 66	55 , 67
STANDARD DEVIATION	9.41	9.89	10.98	10.30	10.09	10.13
AGE CATEGORIZATION (%)						
< 65	13 (59.1)	16 (72.7)	18 (78.3)	14 (58.3)	47 (70.1)	61 (67.0)
>= 65	9 (40.9)	6 (27.3)	5 (21.7)	10 (41.7)	20 (29.9)	30 (33.0)
< 75	21 (95.5)	19 (86.4)	22 (95.7)	23 (95.8)	62 (92.5)	85 (93.4)
>= 75	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (4.3)	1 (4.2)	5 (7.5)	6 (6.6)
GENDER (%)						
MALE	19 (86.4)	12 (54.5)	15 (65.2)	15 (62.5)	46 (68.7)	61 (67.0)
FEMALE	3 (13.6)	10 (45.5)	8 (34.8)	9 (37.5)	21 (31.3)	30 (33.0)
RACE (%)						
WHITE	20 (90.9)	21 (95.5)	21 (91.3)	24 (100.0)	62 (92.5)	86 (94.5)
BLACK/AFRICAN AMERICAN	1 (4.5)	1 (4.5)	0	0	2 (3.0)	2 (2.2)
ASIAN	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.5)	1 (1.1)
OTHER	1 (4.5)	0	1 (4.3)	0	2 (3.0)	2 (2.2)
ETHNICITY (%)						
HISPANIC/LATINO	1 (4.5)	0	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (3.0)	3 (3.3)
NOT HISPANIC/LATINO	16 (72.7)	19 (86.4)	17 (73.9)	23 (95.8)	52 (77.6)	75 (82.4)
NOT REPORTED	5 (22.7)	3 (13.6)	5 (21.7)	0	13 (19.4)	13 (14.3)

Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 5.3.1-1］

表 2.7.6.3-5　ベースライン時の病変部位の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24	NIVO NN N = 67	ANY NIVO N = 91
DISEASE SITE #						
SKIN/SOFT TISSUE	4 (18.2)	5 (22.7)	3 (13.0)	5 (20.8)	12 (17.9)	17 (18.7)
BONE	6 (27.3)	5 (22.7)	4 (17.4)	6 (25.0)	15 (22.4)	21 (23.1)
VISCERAL, LUNG	17 (77.3)	13 (59.1)	15 (65.2)	15 (62.5)	45 (67.2)	60 (65.9)
VISCERAL, LIVER	12 (54.5)	10 (45.5)	7 (30.4)	3 (12.5)	29 (43.3)	32 (35.2)
VISCERAL, OTHER	1 (4.5)	0	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (3.0)	3 (3.3)
LYMPH NODE	13 (59.1)	13 (59.1)	11 (47.8)	14 (58.3)	37 (55.2)	51 (56.0)
VISCERAL, ADRENAL	2 (9.1)	8 (36.4)	5 (21.7)	5 (20.8)	15 (22.4)	20 (22.0)
MEDIASTINUM	0	3 (13.6)	3 (13.0)	2 (8.3)	6 (9.0)	8 (8.8)
PERICARDIUM	0	1 (4.5)	2 (8.7)	0	3 (4.5)	3 (3.3)
EFFUSION	0	2 (9.1)	0	0	2 (3.0)	2 (2.2)
SPLEEN	0	1 (4.5)	0	2 (8.3)	1 (1.5)	3 (3.3)
ASCITES	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0	2 (3.0)	2 (2.2)
PELVIS	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.3)	0	5 (7.5)	5 (5.5)
PERITONEUM	4 (18.2)	3 (13.6)	6 (26.1)	2 (8.3)	13 (19.4)	15 (16.5)
PANCREAS	3 (13.6)	2 (9.1)	5 (21.7)	6 (25.0)	10 (14.9)	16 (17.6)
KIDNEY	3 (13.6)	5 (22.7)	11 (47.8)	6 (25.0)	19 (28.4)	25 (27.5)
PLEURA	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	2 (3.0)	4 (4.4)
GASTRIC	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0	2 (3.0)	2 (2.2)
CHEST WALL	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (8.7)	0	5 (7.5)	5 (5.5)
OTHER	5 (22.7)	5 (22.7)	7 (30.4)	3 (12.5)	17 (25.4)	20 (22.0)

Subjects may have disease disseminated in more than one site.
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 5.3.2-1］

表 2.7.6.3-6　前治療の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24	NIVO NN N = 67	ANY NIVO N = 91
PRIOR SURGERY						
NO	0	1 (4.5)	2 (8.7)	1 (4.2)	3 (4.5)	4 (4.4)
YES	22 (100.0)	21 (95.5)	21 (91.3)	23 (95.8)	64 (95.5)	87 (95.6)
PRIOR RADIOTHERAPY						
NO	11 (50.0)	14 (63.6)	17 (73.9)	19 (79.2)	42 (62.7)	61 (67.0)
YES	11 (50.0)	8 (36.4)	6 (26.1)	5 (20.8)	25 (37.3)	30 (33.0)
PRIOR SYSTEMIC CANCER THERAPY	22 (100.0)	22 (100.0)	23 (100.0)	0	67 (100.0)	67 (73.6)
PRIOR ADJUVANT THERAPY	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (8.7)	0	5 (7.5)	5 (5.5)
NO PRIOR THERAPIES	20 (90.9)	21 (95.5)	21 (91.3)	24 (100.0)	62 (92.5)	86 (94.5)
1 PRIOR THERAPY	2 (9.1)	0	2 (8.7)	0	4 (6.0)	4 (4.4)
>1 PRIOR THERAPY	0	1 (4.5)	0	0	1 (1.5)	1 (1.1)
PRIOR METASTATIC DISEASE	21 (95.5)	20 (90.9)	19 (82.6)	0	60 (89.6)	60 (65.9)
NO PRIOR THERAPIES	1 (4.5)	2 (9.1)	4 (17.4)	24 (100.0)	7 (10.4)	31 (34.1)
1 PRIOR THERAPY	2 (9.1)	2 (9.1)	6 (26.1)	0	10 (14.9)	10 (11.0)
>1 PRIOR THERAPY	19 (86.4)	18 (81.8)	13 (56.5)	0	50 (74.6)	50 (54.9)
PRIOR NEO-ADJUVANT THERAPY	0	1 (4.5)	4 (17.4)	0	5 (7.5)	5 (5.5)
NO PRIOR THERAPIES	22 (100.0)	21 (95.5)	19 (82.6)	24 (100.0)	62 (92.5)	86 (94.5)
1 PRIOR THERAPY	0	0	1 (4.3)	0	1 (1.5)	1 (1.1)
>1 PRIOR THERAPY	0	1 (4.5)	3 (13.0)	0	4 (6.0)	4 (4.4)

Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table S.3.5］

4）　治験薬の投与状況

治験薬の投与状況の要約を表 2.7.6.3-7 に示した．大部分の被験者の相対用量強度（RDI）は 90%以上であった．本治験では全体で 91 名がニボルマブの投与を受け，そのうち 67 名が既治療の被験者（0.3 mg/kg 群：22 名，2 mg/kg 群：22 名，10 mg/kg 群：23 名），24 名が未治療の被験者であった（10 mg/kg 未治療群）．0.3 mg/kg 群の 13 名は 2 mg/kg に増量したため，RDI が 110%以上となった．

0.3 mg/kg 群, 2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の被験者の治療期間の中央値は, それぞれ 21.8 週, 21.1 週及び 18.4 週であり, 10 mg/kg 未治療群の被験者の治療期間の中央値は 28.6 週であった．

最も多く報告された治療中止理由は，病勢進行であり（既治療群全体：76.1%，10 mg/kg 未治療群：62.5%），次いで多く報告された治療中止理由は治験薬の毒性であった（既治療群全体：11.9%，10 mg/kg 未治療群：20.8%）（表 2.7.6.3-3）．

表 2.7.6.3-7　治験薬の投与状況の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24
NUMBER OF DOSES				
N	22	22	23	24
MEAN	10.7	10.1	11.4	15.3
MEDIAN	7.0	7.0	6.0	9.5
MIN-MAX	1 - 49	1 - 40	2 - 45	1 - 48
STANDARD DEVIATION	11.18	10.35	12.49	12.65
DURATION OF THERAPY (WEEKS)				
N	22	22	23	24
MEAN	32.987	31.461	35.093	47.149
MEDIAN	21.786	21.071	18.429	28.643
MIN-MAX	3.00 - 146.86	3.00 - 123.14	6.00 - 134.86	3.00 - 146.00
STANDARD DEVIATION	33.8095	31.8589	38.4693	39.1361
CUMULATIVE DOSE PER SUBJECT (MG/KG)				
N	22	22	23	24
MEAN	8.491	20.137	113.088	151.228
MEDIAN	5.811	14.024	60.129	95.183
MIN-MAX	0.30 - 29.59	2.00 - 79.96	2.00 - 450.22	0.46 - 481.50
STANDARD DEVIATION	7.8236	20.6689	125.6047	126.2572
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)				
< 50%	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
>= 50% - < 70%	0	0	0	1 (4.2)
>= 70% - < 90%	0	4 (18.2)	1 (4.3)	1 (4.2)
>= 90% - < 110%	9 (40.9)	18 (81.8)	21 (91.3)	21 (87.5)
>= 110%	13 (59.1)	0	0	0

Duration of therapy (in weeks) is defined as (last dose - first dose + 21 days) / 7.
Cumulative dose is the sum of all actual doses that a subject received.
Relative dose intensity is defined received dose divided by planned dose.
Treatment Group: N = Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 6.1-1］

2.7.6.3.3 有効性の評価

本治験では全体で 91 名がニボルマブの投与を受け，そのうち 67 名が既治療の被験者（0.3 mg/kg 群：22 名，2 mg/kg 群：22 名，10 mg/kg 群：23 名），24 名が未治療の被験者であった（10 mg/kg 未治療群）．

1） 有効性の結果の要約

奏効に関する有効性の評価項目は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づいて治験責任医師が評価した．有効性に関する主要な結果は以下のとおりであった．

奏効率及び最良総合効果

- 奏効率は 0.3 mg/kg 群, 2 mg/kg 群, 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で, それぞれ 9.1%, 18.2%，21.7%及び 12.5%であった．
- 最良総合効果が CR であった被験者は，10 mg/kg 未治療群の 2 名であった．最良総合効果が PR であった被験者の割合は，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で同程度であった（それぞれ 18.2%及び 21.7%）．最良総合効果が SD であった被験者の割合は，2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で同程度であった（それぞれ 45.5%，47.8%及び 54.2%）．

無増悪生存期間

- 無増悪生存期間の中央値は，0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で長かった（0.3 mg/kg 群：11.6 週，2 mg/kg 群：12.4 週，10 mg/kg 群：29.9 週，10 mg/kg 未治療群：20.8 週）．

全生存期間

- 全生存期間の中央値は，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群では未達であり，0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群では，それぞれ 16.4 カ月及び 25.2 カ月であった．

2） 最良総合効果及び奏効期間

最良総合効果の要約を表 2.7.6.3-8 に示した．ニボルマブを投与された被験者 91 名のうち，奏効が確定した被験者は 14 名（15.4%）であった．既治療群では奏効は 67 名中 11 名（16.4%）に認められ，10 mg/kg 未治療群では奏効は 24 名中 3 名（12.5%）に認められた．

ニボルマブの投与を受けた 91 名のうち，最良総合効果が CR の被験者は 2 名（2.2%）であり，いずれも 10 mg/kg 未治療群であった．最良総合効果が PR の被験者は 12 名（13.2%：既治療群 11 名，未治療群 1 名），最良総合効果が SD の被験者は 42 名（46.2%：既治療群 29 名，未治療群 13 名）であった．なお，最良総合効果を確定できなかった 8 名の詳細は次のとおりである．7 名は治験中止前のニボルマブ投与回数は 1 回でベースライン時の評価のみし

か存在しなかった．1 名は治験中止前のニボルマブ投与回数は 1 回でベースライン時の評価はあったが，治験中止前に他の治療を受けていた．

奏効期間の要約を表 2.7.6.3-9 に示した．奏効期間の中央値は 53.6 週であった．

SD が持続した期間の要約を表 2.7.6.3-10 に示した．最良総合効果が SD であった 42 名のうち，データベースロック時点で SD が持続していた被験者は 10 名であった．SD が持続した期間の中央値は 31.4 週［95%CI：17.4，41.3］であった．

表 2.7.6.3-8　最良総合効果の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Number (%) of Subjects					
	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24	NIVO NN N = 67	ANY NIVO N = 91
BEST OVERALL RESPONSE (%)						
COMPLETE RESPONSE	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (2.2)
PARTIAL RESPONSE	2 (9.1)	4 (18.2)	5 (21.7)	1 (4.2)	11 (16.4)	12 (13.2)
STABLE DISEASE	8 (36.4)	10 (45.5)	11 (47.8)	13 (54.2)	29 (43.3)	42 (46.2)
PROGRESSIVE DISEASE	9 (40.9)	5 (22.7)	6 (26.1)	7 (29.2)	20 (29.9)	27 (29.7)
UNABLE TO DETERMINE	3 (13.6)	3 (13.6)	1 (4.3)	1 (4.2)	7 (10.4)	8 (8.8)
CONFIRMED ORR (A) (%)	2 (9.1)	4 (18.2)	5 (21.7)	3 (12.5)	11 (16.4)	14 (15.4)
95% CONFIDENCE LIMIT	(1.1, 29.2)	(5.2, 40.3)	(7.5, 43.7)	(2.7, 32.4)	(8.5, 27.5)	(8.7, 24.5)

(A) Confirmed Response Only
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 7.2-1］

表 2.7.6.3-9　奏効期間の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	N	Number of Responder n1(%)	Ongoing Responder n2(%-n2/n1)	Responders: Median (95% CI) (A)	Responders: Range Min, Max
NIVO 0.3 mg/kg	22	2 (9.1)	0	30.0 (24.1, 35.9)	24.1, 35.9
NIVO 2 mg/kg	22	4 (18.2)	2 (50.0)	NR	22.1, 111.3+
NIVO 10 mg/kg	23	5 (21.7)	1 (20.0)	48.1 (12.0,)	12.0, 114.6+
NIVO 10 mg/kg-N	24	3 (12.5)	2 (66.7)	NR	65.3, 130.6+
NIVO NN	67	11 (16.4)	3 (27.3)	48.1 (18.1,)	12.0, 114.6+
ANY NIVO	91	14 (15.4)	5 (35.7)	53.6 (22.1,)	12.0, 130.6+

(A) By Kaplan-Meier Method
Number of Responders (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Response (%) is out of the number of responders.
+: on-going response
NR=Not Reached due to a high percentage of ongoing responders
Only confirmed responses were included for this analysis.
Due to high percentage of ongoing response, median estimator may be misleading.
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table S.5.2］

表 2.7.6.3-10　SD が持続した期間の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	N	Number of Stable Disease n1(%)	Ongoing Stable Disease n2(%-n2/n1)	Stable Disease Median (95% CI) (A)	Stable Disease Range Min, Max
NIVO 0.3 mg/kg	22	8 (36.4)	0	16.5 (11.6, 36.3)	11.6, 71.3
NIVO 2 mg/kg	22	10 (45.5)	4 (40.0)	31.4 (10.7,)	6.0+, 140.4+
NIVO 10 mg/kg	23	11 (47.8)	2 (18.2)	41.3 (12.1, 75.6)	6.1+, 78.3
NIVO 10 mg/kg-N	24	13 (54.2)	4 (30.8)	35.1 (12.3, 53.4)	5.4+, 94.7
NIVO NN	67	29 (43.3)	6 (20.7)	24.4 (12.6, 41.3)	6.0+, 140.4+
ANY NIVO	91	42 (46.2)	10 (23.8)	31.4 (17.4, 41.3)	5.4+, 140.4+

(A) By Kaplan-Meier Method
Number of Subjects with Stable Disease (%) is out of the total number of subjects. Ongoing Stable Disease (%) is out of the number of Subjects with Stable Disease.
+: on-going stable disease
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table S.5.2A］

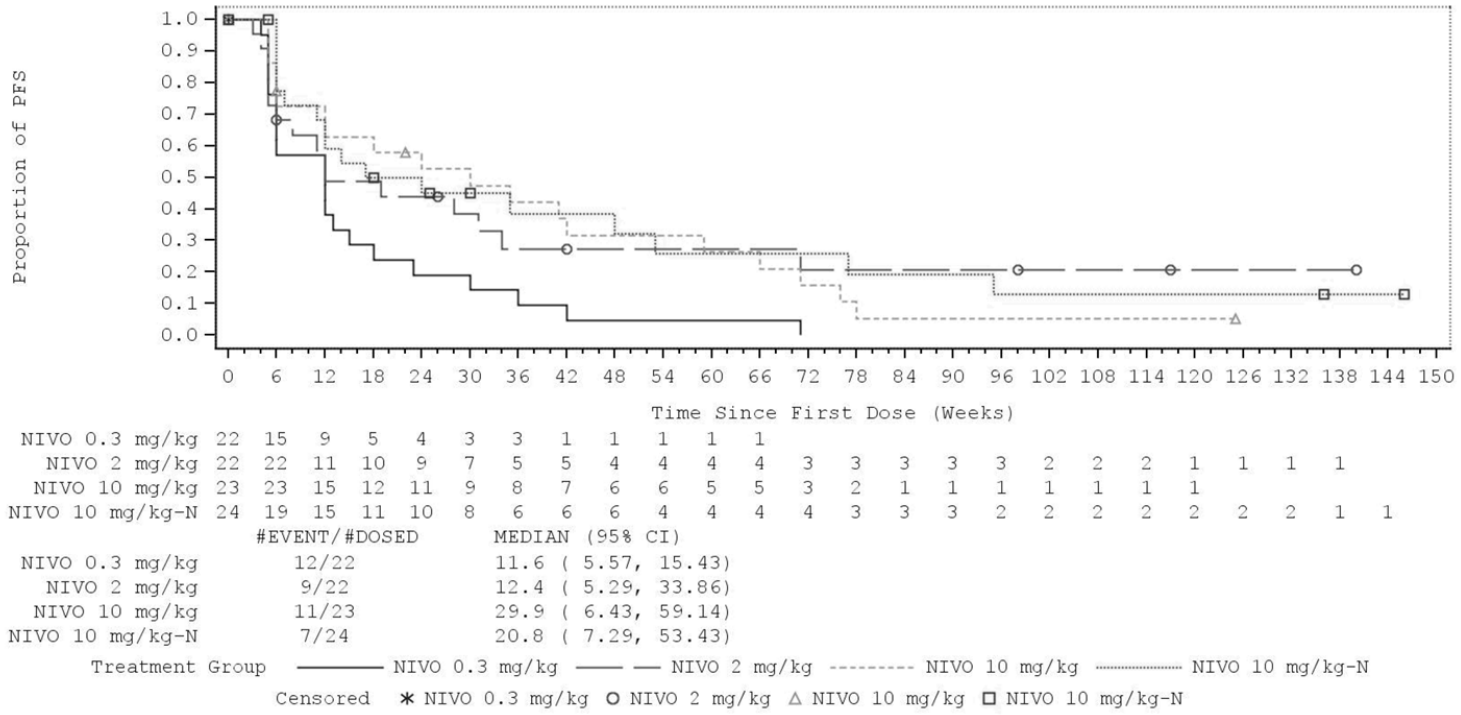
3）　無増悪生存期間

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-2 に示した．無増悪生存期間（中央値）は，低用量群で高用量群と比較して短く，0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群でそれぞれ 11.6 週及び 12.4 週，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群でそれぞれ 29.9 週及び 20.8 週であった．

無増悪生存率の要約を表 2.7.6.3-11 に示した．全体における無増悪生存率は，16 週，24 週及び 48 週時点でそれぞれ 49%［95%CI：38，59］，43%［95%CI：32，53］及び 25%［95%CI：16，35］であった．

図 2.7.6.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.
Number of subjects at risk listed on the plot is the number of subjects at risk before entering the time period.
NR=The time point at which the percent of progression-free survivors drops below 50% has not been reached due to insufficient number.
PFS=Progression Free Survival
Treatment Group: N = Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Figure 7.3-1］

表 2.7.6.3-11　無増悪生存率の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	N Treated	Time Point	Number of Events	Number of Censor	Number at Risk	Estimate (95% CI) (A)
NIVO 0.3 mg/kg	22	16 WEEKS	15	1	6	0.29 (0.12, 0.48)
	22	24 WEEKS	17	1	4	NC
	22	48 WEEKS	20	1	1	NC
NIVO 2 mg/kg	22	16 WEEKS	11	1	10	0.49 (0.27, 0.68)
	22	24 WEEKS	12	1	9	0.44 (0.23, 0.63)
	22	48 WEEKS	15	3	4	NC
NIVO 10 mg/kg	23	16 WEEKS	8	2	13	0.63 (0.39, 0.79)
	23	24 WEEKS	9	3	11	0.58 (0.35, 0.76)
	23	48 WEEKS	14	3	6	0.32 (0.13, 0.52)
NIVO 10 mg/kg-N	24	16 WEEKS	10	2	12	0.55 (0.32, 0.72)
	24	24 WEEKS	11	3	10	0.50 (0.28, 0.68)
	24	48 WEEKS	13	5	6	0.39 (0.18, 0.59)
NIVO NN	67	16 WEEKS	34	4	29	0.47 (0.34, 0.58)
	67	24 WEEKS	38	5	24	0.40 (0.28, 0.52)
	67	48 WEEKS	49	7	11	0.21 (0.12, 0.32)
ANY NIVO	91	16 WEEKS	44	6	41	0.49 (0.38, 0.59)
	91	24 WEEKS	49	8	34	0.43 (0.32, 0.53)
	91	48 WEEKS	62	12	17	0.25 (0.16, 0.35)

(A) Point estimates are derived from Kaplan-Meier analyses; the 95% CIs are derived from Greenwoods formula.
Number of subjects at risk is the number of subjects at risk before entering the time period.
NC=Not Calculated
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 7.3-1］

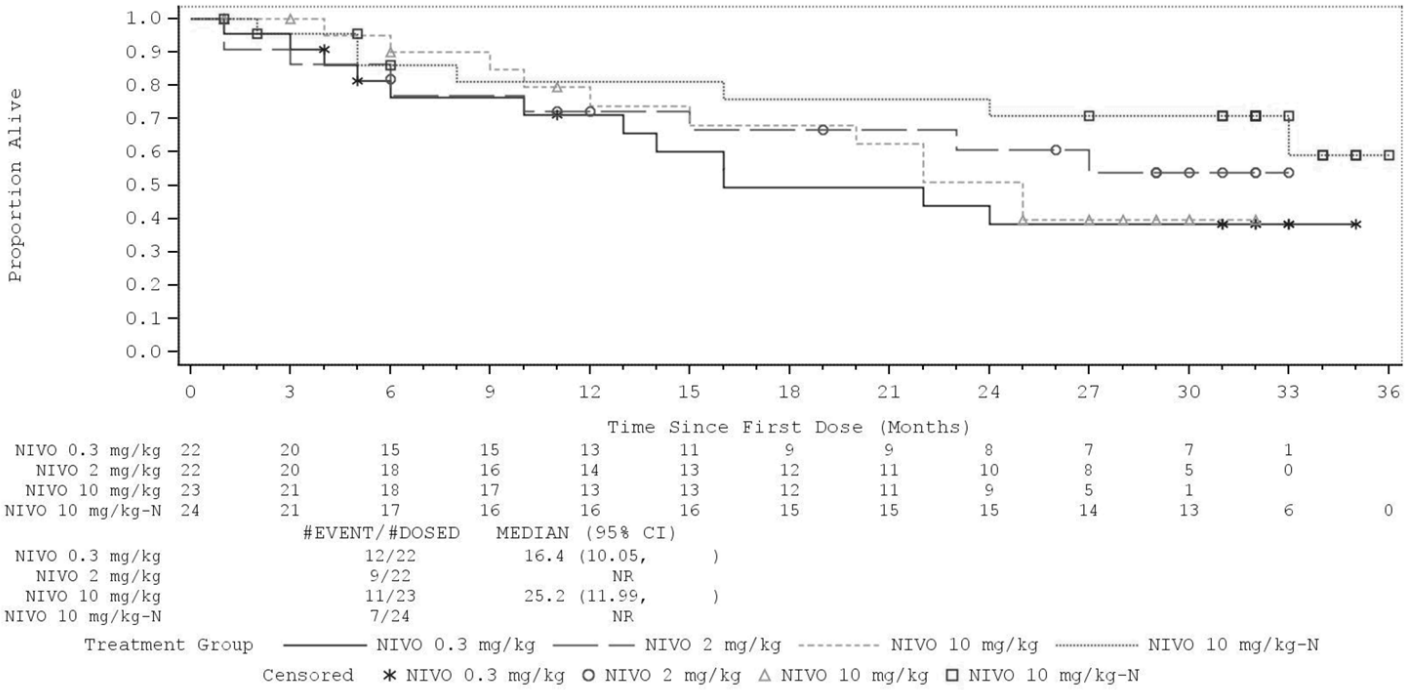
4） 全生存期間

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.3-3 に示した. 全生存期間の評価は継続中である. 全生存期間（中央値）は 10 mg/kg 群と比較して 0.3 mg/kg 群で短かった（0.3 mg/kg 群：16.4 カ月，10 mg/kg 群：25.2 カ月）．2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群では全生存期間は中央値に未達であった.

全生存率の要約を表 2.7.6.3-12 に示した．全体における 1 年生存率及び 2 年生存率は，それぞれ 75%［95%CI：64，83］及び 58%［95%CI：46，68］であった.

図 2.7.6.3-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects



Symbols represent censored observations.

Number of subjects at risk listed on the plot is the number of subjects at risk before entering the time period.

NR=The time point at which the percent of survivors drops below 50% has not been reached due to insufficient number.

Treatment Group: N = Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Figure 7.4-1］

表 2.7.6.3-12　全生存率の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	N Treated	Time Point	Number of Events	Number of Censor	Number at Risk	Estimate (95% CI) (A)
NIVO 0.3 mg/kg	22	1 YEAR	6	3	13	0.71 (0.47, 0.86)
	22	2 YEARS	11	3	8	0.44 (0.22, 0.64)
NIVO 2 mg/kg	22	1 YEAR	6	2	14	0.72 (0.48, 0.86)
	22	2 YEARS	8	4	10	0.61 (0.36, 0.78)
NIVO 10 mg/kg	23	1 YEAR	5	5	13	0.74 (0.48, 0.88)
	23	2 YEARS	9	5	9	0.51 (0.27, 0.71)
NIVO 10 mg/kg-N	24	1 YEAR	4	4	16	0.81 (0.57, 0.92)
	24	2 YEARS	5	4	15	0.76 (0.51, 0.89)
NIVO NN	67	1 YEAR	17	10	40	0.73 (0.59, 0.82)
	67	2 YEARS	28	12	27	0.52 (0.38, 0.64)
ANY NIVO	91	1 YEAR	21	14	56	0.75 (0.64, 0.83)
	91	2 YEARS	33	16	42	0.58 (0.46, 0.68)

(A) Point estimates are derived from Kaplan-Meier analyses; the 95% CIs are derived from Greenwoods formula.
Number of subjects at risk is the number of subjects at risk before entering the time period.
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 7.4-1］

2.7.6.3.4 安全性の評価

有害事象の集計において，有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 17.1 を用いて読替えた.

1） 安全性の結果の要約

安全性の結果の要約を表 2.7.6.3-13 に示した. 安全性に関する主要な結果は以下のとおりであった.

- 過敏症／Infusion reaction を除き，ニボルマブの毒性に用量依存性は認められなかった. 過敏症／Infusion reaction は 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で発現頻度がより高かった.
- 有害事象の種類及び頻度は，ニボルマブの作用機序及びニボルマブのこれまでの臨床試験成績から予測されるものであった.
- 死亡した被験者の割合は，10 mg/kg 未治療群で低く，既治療群間では同程度であった. 最も多い死亡理由は，すべての投与群で病勢進行であった. ニボルマブの毒性による死亡及び Grade 5 の副作用は報告されなかった.
- すべての被験者が有害事象を 1 回以上発現した. 有害事象の重症度は，大部分が Grade 3 以下であった. 有害事象（Grade を問わない，又は Grade 3，4 若しくは 5）の発現頻度に，ニボルマブとの因果関係にかかわらず投与群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった.
- 留意すべき有害事象：
  - 留意すべき有害事象で，最も多く認められたのは皮膚毒性であり，全体で 36.3%に認められた. 次に多く認められた留意すべき有害事象は胃腸毒性であり，全体で 25.3%に認められた.
  - 被験者数が少ないため明確な結論を下すことはできないが，過敏症／Infusion reaction は 0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で発現頻度が高かった（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：9.1%，10 mg/kg 群：21.7%，10 mg/kg 未治療群：25.0%）.
- 血液学的パラメータは，大部分の被験者で安定していた. 腎摘出術の施行率が高かったが，クレアチニンにより測定した腎機能は，大部分の被験者で安定していた.
- 心電図に基づいた安全性上の懸念は認められなかった.

表 2.7.6.3-13　安全性の結果の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

		Nivolumab (N = 91)			
		0.3 mg/kg N = 22	2 mg/kg N = 22	10 mg/kg N = 23	10 mg/kg naive N = 24
		n (%)			
Deaths		12 (54.5)	9 (40.9)	11 (47.8)	7 (29.2)
Any SAEs	Any Grade	12 (54.5)	11 (50.0)	11 (47.8)	13. (54.2)
	Grade 3	7 (31.8)	3 (13.6)	7 (30.4)	5 (20.8)
	Grade 4	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.3)	3 (12.5)
	Grade 5	1 (4.5)	5 (22.7)	1 (4.3)	2 (8.3)
Drug-Related SAEs	Any Grade	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (21.7)	3 (12.5)
	Grade 3-4	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (21.7)	2 (8.3)
	Grade 5	0	0	0	0
Any AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	3 (13.6)	7 (31.8)	4 (17.4)	8 (33.3)
	Grade 3-4	1 (4.5)	4 (18.2)	3 (13.0)	4 (16.7)
	Grade 5	1 (4.5)	0	0	2 (8.3)
Drug-Related AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (17.4)	5 (20.8)
	Grade 3-4	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (13.0)	3 (12.5)
	Grade 5	0	0	0	0
Any AEs	Any Grade	22 (100)	22 (100)	23 (100)	24 (100)
	Grade 3	13 (59.1)	6 (27.3)	12 (52.2)	9 (37.5)
	Grade 4	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.3)	3 (12.5)
	Grade 5	1 (4.5)	5 (22.7)	1 (4.3)	2 (8.3)
Drug-Related AEs	Any Grade	21 (95.5)	17 (77.3)	21 (91.3)	22 (91.7)
	Grade 3-4	6 (27.3)	2 (9.1)	8 (34.8)	3 (12.5)
	Grade 5	0	0	0	0

Abbreviations: SAE - serious adverse event; AE = adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 8.1-1］

2）　有害事象の分析

（1）　有害事象の項目別発現頻度

各投与群の有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-25 に示した．ニボルマブが投与されたすべての被験者で有害事象が発現した．被験者数が少ないため用量依存性について明確な結論を下すことはできないが，有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも同程度であった．発現頻度が高かった（全体で 25%以上）有害事象は，疲労 58.2%（53/91 名），悪心 34.1%（31/91 名），咳嗽 26.4%（24/91 名）及び便秘 25.3%（23/91 名）であった．Grade 3-4 の有害事象は全体で 52.7%（48/91 名）に認められた．発現頻度の高かった（全体で 5%以上）

Grade 3-4 の有害事象は，低ナトリウム血症 6.6%（6/91 名）及び悪性新生物進行 5.5%（5/91 名）であった．Grade 5 の有害事象は 9 名（9.9%）に発現した［0.3 mg/kg 群 : 腎細胞癌進行，2 mg/kg 群 : 低酸素症，突然死，悪性新生物進行（3 名），10 mg/kg 群 : 悪性新生物進行，10 mg/kg 未治療群 : 脳出血，悪性新生物進行］．［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）8.6.1 All Adverse Events］

ニボルマブの投与を受けた被験者の 89.0%（81/91 名）に副作用が認められた．発現頻度が高かった（全体で 25%以上）副作用は疲労 41.8%（38/91 名）であった．Grade 3-4 の副作用は全体で 20.9%（19/91 名）に認められ，5%以上の被験者に発現した Grade 3-4 の副作用はなかった．Grade 5 の副作用はなかった．

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡例の要約を表 2.7.6.3-14 に示した．

死亡した被験者は，全体で 91 名中 39 名（42.9%）であった．死亡理由の内訳は，病勢進行が 33 名，不明が 2 名及びその他が 4 名であった．ニボルマブの毒性により死亡した被験者は認められなかった．死亡した 39 名のうち，治験薬の最終投与後 100 日以内に死亡した被験者は 14 名，治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 4 名であった．死亡した被験者の割合は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で同程度であり（それぞれ 54.5%，40.9%及び 47.8%），10 mg/kg 未治療群で若干低かった（29.2%）．

表 2.7.6.3-14　死亡例の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg N = 22	NIVO 2 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg N = 23	NIVO 10 mg/kg-N N = 24	NIVO NN N = 67	ANY NIVO N = 91
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	12 (54.5)	9 (40.9)	11 (47.8)	7 (29.2)	32 (47.8)	39 (42.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)						
DISEASE PROGRESSION	9 (40.9)	8 (36.4)	10 (43.5)	6 (25.0)	27 (40.3)	33 (36.3)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	1 (4.5)	0	1 (4.3)	0	2 (3.0)	2 (2.2)
OTHER	2 (9.1)	1 (4.5)	0	1 (4.2)	3 (4.5)	4 (4.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	4 (18.2)	5 (22.7)	1 (4.3)	4 (16.7)	10 (14.9)	14 (15.4)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)						
DISEASE PROGRESSION	2 (9.1)	4 (18.2)	1 (4.3)	3 (12.5)	7 (10.4)	10 (11.0)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
OTHER	2 (9.1)	1 (4.5)	0	1 (4.2)	3 (4.5)	4 (4.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (8.3)	2 (3.0)	4 (4.4)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)						
DISEASE PROGRESSION	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (1.1)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0	0	0	0
OTHER	1 (4.5)	1 (4.5)	0	1 (4.2)	2 (3.0)	3 (3.3)

Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 8.2-1］

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-26 に示した．重篤な有害事象は全体で 51.6%（47/91 名）に認められた．被験者数が少ないため用量依存性について明確な結論を下すことはできないが，重篤な有害事象の発現頻度はいずれの群でも同程度であった［0.3 mg/kg 群 : 54.5%（12/22 名），2 mg/kg 群 : 50.0%（11/22 名），10 mg/kg 群 : 47.8%（11/23 名），10 mg/kg 未治療群：54.2%（13/24 名）］．

Grade 3-4 の重篤な有害事象は全体で 31.9%（29/91 名）に認められ，Grade 5 の重篤な有害事象は全体で 9.9%（9/91 名）に認められた．Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現頻度は，0.3 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で同程度であった［それぞれ 40.9%（9/22 名），34.8%（8/23 名）及び 33.3%（8/24 名）］．2 mg/kg 群では，Grade 3-4 の重篤な有害事象の発現頻度が若干低かったものの［18.2%（4/22 名）］，Grade 5 の重篤な有害事象の発現頻度は他の群と比較して高かった［0.3 mg/kg 群：4.5%（1/22 名），2 mg/kg 群：22.7%（5/22 名），10 mg/kg 群：4.3%（1/23 名），10 mg/kg 未治療群：8.3%（2/24 名）］．

発現頻度が高かった（全体で 5%以上）重篤な有害事象は，悪性新生物進行 9.9%（9/91 名）であった．他の重篤な有害事象の発現頻度は全体で 5%未満であった．

重篤な副作用は全体で 11.0%（10/91 名）に認められ，多く［9.9%（9/91 名）］は Grade 3-4 であった．Grade 5 の重篤な副作用は発現しなかった．

（3） その他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.6.5-27 に示した．ニボルマブの投与を受けた被験者の 24.2%（22/91 名）が有害事象により投与を中止した．

投与中止に至った有害事象は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 13.6%（3/22 名），31.8%（7/22 名）及び 17.4%（4/23 名）に発現し，10 mg/kg 未治療群で 33.3%（8/24 名）に発現した．最も発現頻度が高かった投与中止に至った有害事象は，悪性新生物進行であった［全体で 7.7%（7/91 名）］．

ニボルマブの投与を受けた被験者の 14.3%（13/91 名）が副作用により投与を中止した．投与中止に至った副作用は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 4.5%（1/22 名），13.6%（3/22 名）及び 17.4%（4/23 名）に発現し，10 mg/kg 未治療群で 20.8%（5/24 名）に発現した．最も発現頻度が高かった投与中止に至った副作用は大腸炎であり，3.3%（3/91 名）に発現が認められ，いずれも Grade 3-4 であった．

b） 留意すべき有害事象

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
- 単一の有害事象を表す場合に複数の事象用語を使用できることから，十分な特性評価のためには，事象用語を集約する必要がある有害事象

これらの基準及びこれまでにニボルマブ単剤療法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，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のカテゴリーとして，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．さらに，過敏症／Infusion reaction も留意すべき有害事象カテゴリーと同時に検討した．

留意すべき有害事象の要約を表 2.7.6.3-15 に示した．

表 2.7.6.3-15　留意すべき有害事象の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Select AEs	0.3 mg/kg Nivo n (%)	2 mg/kg Nivo n (%)	10 mg/kg Nivo n (%)	10 mg/kg-N Nivo n (%)	Any Nivo n (%)
Endocrine	1 (4.5)	3 (13.6)	4 (17.4)	3 (12.5)	11 (12.1)
Gastrointestinal	4 (18.2)	4 (18.2)	6 (26.1)	9 (37.5)	23 (25.3)
Hepatic	3 (13.6)	3 (13.6)	5 (21.7)	2 (8.3)	13 (14.3)
Hypersensitivity/ Infusion	1 (4.5)	2 (9.1)	5 (21.7)	6 (25.0)	14 (15.4)
Pulmonary	1 (4.5)	0	2 (8.7)	3 (12.5)	6 (6.6)
Renal	3 (13.6)	4 (18.2)	3 (13.0)	2 (8.3)	12 (13.2)
Skin	9 (40.9)	5 (22.7)	9 (39.1)	10 (41.7)	33 (36.3)

Source: Table S.6.5A

N=Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 8.5-1］

留意すべき有害事象の全カテゴリーで最もよく認められたのは皮膚毒性であり，全体で 36.3％に認められた．次によく認められた留意すべき有害事象は胃腸毒性であり，全体で 25.3％に認められた．被験者数が少ないため明確な結論を下すことはできないが，過敏症／

Infusion reaction は 0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群でより多く発現した（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：9.1%，10 mg/kg 群：21.7%，10 mg/kg 未治療群：25.0%）．Grade 5 の留意すべき有害事象は認められなかった．

皮膚毒性

皮膚毒性の有害事象は最もよく認められた留意すべき有害事象であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 40.9%，22.7%及び 39.1%に発現し，10 mg/kg 未治療群で 41.7%に発現した．全体で発現頻度の高かった（5%以上）有害事象はそう痒症及び発疹であり，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で，そう痒症が 13.6%，18.2%，17.4%及び 16.7%，発疹が 22.7%，9.1%，8.7%及び 8.3%に認められた．Grade 3-4 の皮膚毒性の留意すべき有害事象は，10 mg/kg 群の 1 名に発現した乾癬のみであった．

内分泌障害

全体で最もよく認められた内分泌障害の留意すべき副作用は甲状腺機能低下症であり，全体で 6 名に発現した（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：4.5%，10 mg/kg 群：8.7%，10 mg/kg 未治療群：8.3%）．Grade 3-4 の糖尿病の副作用が 1 名（10 mg/kg 未治療群）に認められた．

胃腸毒性

全体で最もよく認められた胃腸毒性の留意すべき副作用は下痢であった（0.3 mg/kg 群：9.1%，2 mg/kg 群：9.1%，10 mg/kg 群：17.4%，10 mg/kg 未治療群：12.5%）．Grade 3-4 の胃腸毒性の留意すべき副作用は，下痢が 1 名（10 mg/kg 群），大腸炎が 3 名（10 mg/kg 群：1 名，10 mg/kg 未治療群：2 名）であった．

肝毒性

全体で最もよく認められた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及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり，各 4 名に発現が認められた．そのうち Grade 3-4 は各 2 名であり，いずれも 0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で各 1 名であった．

過敏症／Infusion reaction

全体で最もよく認められた過敏症／Infusion reaction の留意すべき副作用は注入に伴う反応であった（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：4.5%，10 mg/kg 群：17.4%，10 mg/kg 未治療群：20.8%）．Grade 3-4 の注入に伴う反応の副作用が 1 名（10 mg/kg 未治療群）に認められた．過敏症は 3 名に発現し（2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で各 1 名），Grade 3-4 の過敏症はなかった．

肺毒性

肺毒性の留意すべき有害事象は肺臓炎のみであり，すべて副作用と判断された（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：0%，10 mg/kg 群：8.7%，10 mg/kg 未治療群：12.5%）．Grade 3-4 の肺臓炎の副作用が 2 名（0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で各 1 名）に認められた．

腎毒性

最もよく認められた腎毒性の留意すべき副作用は血中クレアチニン増加であった（0.3 mg/kg 群：4.5%，2 mg/kg 群：9.1%，10 mg/kg 群：4.3%，10 mg/kg 未治療群：4.2%）が，いずれも Grade 3-4 ではなかった．Grade 3-4 の急性腎不全の副作用が 1 名（10 mg/kg 群）に認められた．

4） 臨床検査値の評価

（1） 血液学的検査

血液学的パラメータは，大部分の被験者で安定していた．

（2） 血液生化学的検査

a） 肝機能検査

肝機能パラメータは，ALP，ALT，AST 及び総ビリルビンの Grade 3-4 への変動が低頻度で認められた（各パラメータにつき各群 3 名以内）が，大部分の被験者で安定していた．

b） 腎機能検査

クレアチニンにより測定した腎機能は，腎摘出術の施行率が高かったが大部分の被験者で安定していた．

c） 甲状腺機能検査

ニボルマブの投与を受けた被験者で治療中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）測定値が 1 つ以上存在する 68 名のうち，治療期間中に約半数（32 名，47.1%）の被験者が基準値上限を超えて上昇し，9 名（13.2%）の被験者が基準値下限を下回った．

5） 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

（1） 心電図

本治験で 2 名の被験者が単極誘導心電図で QT 間隔が 500 msec 以上を示した．0.3 mg/kg 群の 1 名（6[redacted] 歳男性）は，Day 169（サイクル 8，Day 1）に QT 間隔が 533 msec を示したが，他の時点の心電図はすべて正常であった．10 mg/kg 未治療群の 1 名（7[redacted] 歳女性）は，Day 421（サイクル 20，Day 1）に QT 間隔が 522 msec を示したが，他の時点の QT 間隔はすべて 500 msec 未満であった．安全性に関する懸念は認められなかった．

（2） バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサインの測定値及び身体的所見について，安全性に関する懸念は認められなかった．7 名（7.7%）の被験者が Grade 1-2 の心臓障害を発現した（頻脈，上室性頻脈，心房細動，心房粗動，第一度房室ブロック，徐脈及び動悸）．

2.7.6.3.5 薬物動態の結果

治験実施計画書に規定したスケジュールに従い血清中ニボルマブ濃度を測定した．サイクル 2 における Ctrough の幾何平均値は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群でそれぞれ 0.96 μg/mL，8.55 μg/mL，50.37 μg/mL 及び 51.28 μg/mL であり，サイクル 7 における Ctrough の幾何平均値は，それぞれ 1.65 μg/mL，24.80 μg/mL，137.57 μg/m 及び 143.01 μg/mL であった．Ctrough の幾何平均値のプロットから，ニボルマブはサイクル 7 までに定常状態に達したと考えられた．

AUC（0-504）の幾何平均値は，0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群でそれぞれ 1018.3 μg·h/mL，7078.4 μg·h/mL，40832.5 μg·h/mL 及び 45968.4 μg·h/mL であった．AUC（0-504）は用量依存的に増加したと考えられた．

2.7.6.3.6 薬力学的評価の結果

1） 血清ケモカイン（CXCL9 及び CXCL10）

ベースライン時及びニボルマブ投与後の，IFN-γ誘導ケモカイン（CXCL9 及び CXCL10）の血清中濃度を評価した．その結果，すべての投与群で CXCL9 及び CXCL10 の持続的かつ明らかな上昇が認められた．ニボルマブを投与され，評価可能なバイオマーカーのデータが存在するすべての被験者における，サイクル 2 の Day 8（C2D8）及びサイクル 4 の Day 1（C4D1 の投与前）時点の，CXCL9 及び CXCL10 のベースラインからの変動及び変化率の中央値を表 2.7.6.3-16 に示した．

表 2.7.6.3-16 血清中 CXCL9 及び CXCL10 のベースラインからの変動及び変化率の中央値（CA209009 試験）

解析対象集団：Biomarker Evaluable Subjects

Chemokine	N	Visit	Median % Change from Baseline	Median Change from Baseline
CXCL9 (pg/mL)	n=84	C2D8 (168 hr)	101.20	1861.0
	n=69	C4D1 (0 hr)	91.84	1735.0
CXCL10 (pg/mL)	n=84	C2D8 (168 hr)	37.39	157.0
	n=69	C4D1 (0 hr)	32.41	105.5

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 10.1-1］

ニボルマブの初回投与後 24 時間以内のこれらのケモカインの中央値の変化率増加は明白であった．これらのケモカインの上昇とニボルマブの投与量の間に明らかな関連性は認められなかった．

2） T 細胞の腫瘍への浸潤

すべての投与群で，腫瘍内の CD3 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞（中央値）の増加が認められた．腫瘍内の CD4 陽性 T 細胞，PD-1 陽性 T 細胞，CD4 陽性 FOXP3 陽性 T 細胞，及び CD8 陽性 CD3 陽性 T 細胞の増加は認められなかった．

ベースライン時及びサイクル 2 の Day 8 の両方の生検が得られている被験者における腫瘍生検中の特定の浸潤免疫細胞について，ベースラインからの変動の中央値及びベースラインからの変化率の中央値を表 2.7.6.3-17 に示した．

表 2.7.6.3-17 サイクル 2 の Day 8（投与 168 時間後）における，特定の浸潤免疫細胞（CA209009 試験）

解析対象集団：Biomarker Evaluable Subjects

Parameter	Number of subjects	Median Change from Baseline Any Nivo	Number of subjects	Median Percent (%) Change from Baseline Any Nivo
FOXP3+CD4+ T cells (T4F_P4F_M)	n=25	0.00	n=13[a]	-57.56
PD-1+CD4+ T cells (T4F_PP4_M)	n=36	0.44	n=24	180.06
CD8+CD3+ T cells (T8_P38_M)	n=36	6.09	n=35	17.40
CD3+ T cells (T8_P3_M)	n=36	9.83	n=36	69.29
CD8+ T cells (T8_P8_M)	n=36	2.64	n=35	116.73
PD-1+ T cells (TP1_PP1_M)	n=36	0.63	n=35	66.05

[a] Subjects had values of 0 at baseline and value could not be calculated for these subjects.

Baseline = Last non-missing result with a collection date-time less than or equal to the date-time of the first active dose of study medication.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 10.2-1］

3） 探索的なバイオマーカー解析

（1） 免疫組織化学的分析による腫瘍中の PD-L1 発現

治験薬初回投与前の腫瘍組織サンプルを用いて PD-L1 発現を検査した結果，10 mg/kg 未治療群の被験者では，スクリーニング時に採取した腫瘍組織サンプル（新鮮検体）における PD-L1 発現が 5%以上の被験者が 4 名（16.7%），5%未満の被験者が 11 名（45.8%），不明（腫瘍組織サンプル未入手又は腫瘍量が不十分）の被験者が 9 名（37.5%）であった．ニボルマブを投与されたすべての既治療の被験者では，PD-L1 発現が 5%以上の被験者が 14 名（20.9%），5%未満の被験者が 27 名（40.3%），不明の被験者が 26 名（38.8%）であった．

スクリーニング時において，腫瘍組織の保存サンプルで PD-L1 発現が評価可能であった被験者は 58 名，新鮮検体で評価可能であった被験者は 56 名，いずれの検体でも評価可能であった被験者は 35 名であった．いずれの検体でも PD-L1 検体が評価可能であった被験者のうち，5%の閾値を用いた場合の PD-L1 発現状況が検体間で一致しなかった被験者は 12 名（34.3%）であった．いずれの検体でも評価可能であった 35 名のうち，ニボルマブに対する反応を示した被験者は 5 名のみであり，PD-L1 発現状況の検体間での一致と奏効の間に関連があるかどうかについて意味のある評価を下すには被験者数が少なかった．新鮮検体では，腫瘍中の PD-L1 発現が 5%未満の被験者と比較して 5%以上の被験者で奏効率が高かった［5%未満：38 名中 3 名（7.9%），5%以上：18 名中 4 名（22.2%）］．一方，保存サンプルでは逆の関連性がみられ，腫瘍中の PD-L1 発現が 5%未満の被験者と比較して 5%以上の被験者で奏効率が低かった［5%未満：44 名中 10 名（22.7%），5%以上：14 名中 2 名（14.3%）］．

治験薬が投与され，測定値が存在するすべての被験者における，治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の無増悪生存期間（週）の要約を表 2.7.6.3-18 に示した．

表 2.7.6.3-18 治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の無増悪生存期間（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	PD-L1 Expression Level	Number of Subjects	Number of Events (%)	Median (weeks)| (95% CI)[a]
Any Nivolumab	≥5%	n=18	14 (77.8)	11.4 (5.57, 36.29)
	<5%	n=38	31 (81.6)	12.4 (6.43, 31.43)
	Unknown	n=35	28 (80.0)	24.1 (11.71, 41.29)

[a] By Kaplan-Meier Method

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 10.3.1-1］

全生存期間の中央値は，治験薬初回投与前の PD-L1 発現（新鮮検体）が 5%未満の被験者で 23.4 カ月［95%CI：13.1，33.3］，5%以上の被験者では未達であった．

治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体）の 1 年生存率及び 2 年生存率の要約を表 2.7.6.3-19 に示した.

表 2.7.6.3-19　治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の 1 年生存率及び 2 年生存率（CA209009 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

Treatment	Time Point	PD-L1 Expression Level (N)	Number of Events	Number of Censor	Number at Risk[a]	Estimate (95% CI)[b]
Any Nivo	1 Year	≥5% (18)	5	3	10	0.71 (0.44, 0.87)
		<5% (38)	10	5	23	0.71 (0.52, 0.83)
		Unknown (35)	6	6	23	0.81 (0.62, 0.91)
	2 Year	≥5% (18)	6	4	8	0.64 (0.37, 0.82)
		<5% (38)	17	6	15	0.48 (0.30, 0.64)
		Unknown (35)	10	6	19	0.67 (0.47, 0.81)

Source: Table S.9.3.4B

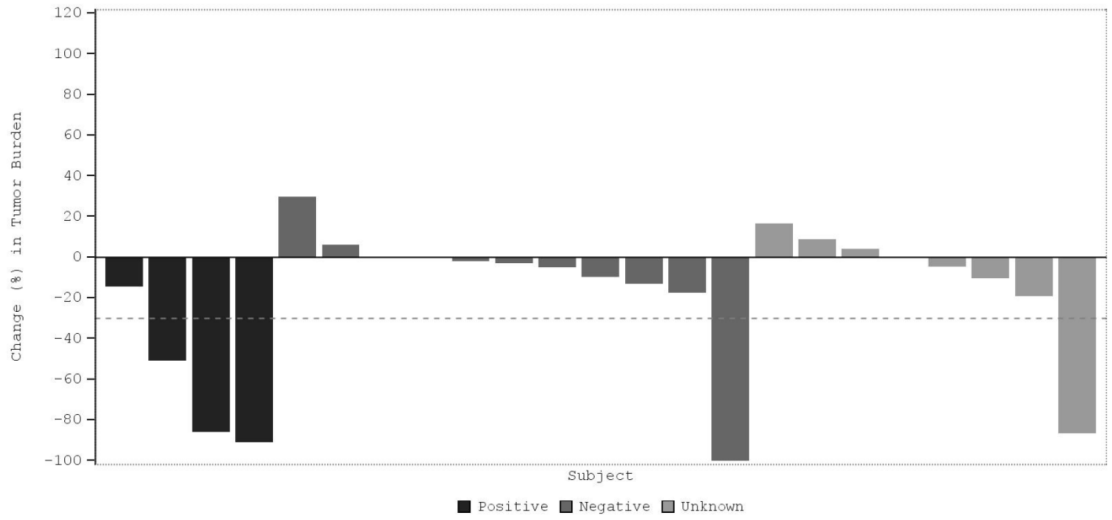
[a] The number at risk is the number of subjects at risk before entering the time period.

[b] Point estimates are derived from Kaplan-Meier analyses; the 95% CIs are derived from Greenwoods formula

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 10.3.1-2］

10 mg/kg 未治療群の被験者における，治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（5%以上，5%未満，不明）の標的病変のベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.3-4 に示した．ベースライン時の標的病変の測定結果が存在し，治験薬投与後の標的病変の評価が 1 回以上存在する被験者の結果を示した．10 mg/kg 未治療群の被験者の多くは，PD-L1 発現状況にかかわらず腫瘍組織量の減少を示した．減少傾向が認められた被験者の割合は，既治療群と比較して未治療群で高かった．

図 2.7.6.3-4　10 mg/kg 未治療群の被験者における，治験薬初回投与前の PD-L1 発現状況別（新鮮検体，閾値 5%）の標的病変のベースラインからの最大変化率（CA209009 試験）



Subjects with baseline target lesion and at least one post-baseline assessment of target lesion are presented.
Positive change in tumor burden indicates tumor growth; Negative change in tumor burden indicated tumor reduction.
Horizontal lines denote 30% decrease (RECIST 1.1 threshold for PR).
Not all reductions of 30% or greater from baseline are partial response.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Figure 10.3.1-1］

（2）　可溶性因子の探索的解析

サイクル 2 の Day 8（投与 168 時間後）時点で，ニボルマブを投与された被験者に血清中可溶性因子［IL-18，IL-2RA，IL-8，MIP-1β 及び腫瘍壊死因子レセプター2（TNFR2）］のベースラインから 20%超の中央値の増加が認められた．これらの可溶性因子のベースラインからの変化率の中央値は，22～25%であった．ニボルマブを投与され，評価可能なバイオマーカーのデータが存在するすべての被験者における，血清中可溶性因子のサイクル 2 の Day 8 時点のベースラインからの変動及び変化率の中央値を表 2.7.6.3-20 に示した．

表 2.7.6.3-20　特定の血清中可溶性因子の，サイクル 2 の Day 8（投与 168 時間後）時点のベースラインからの変動及び変化率の中央値及び範囲（CA209009 試験）

解析対象集団：Biomarker Evaluable Subjects

Soluble Factor	Number of Subjects	Change from Baseline Any Nivo	Median % Change from Baseline (Range) Any Nivo
IL-18 (pg/mL)	n=83	43 (-118, 735)	23 (-32, 219)
IL-2RA (pg/mL)	n=83	750 (-2970, 9750)	23 (-58, 219)
IL-8 (pg/mL)	n=79	2 (-313, 302)	23 (-97, 915)
MIP-1β (pg/mL)	n=80	38(-1044, 362)	22 (-71, 231)
TNFR2 (ng/mL)	n=83	2 (-5, 19)	25 (-39, 155)

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 10.3.2-1］

（3）　CYP 活性の内因性マーカー（4α-HC 及び 4β-HC）

本治験では，CYP 活性のマーカーとして，4α-HC 及び 4β-HC を測定した．その結果，4α-HC と比較して，4β-HC の値に被験者間の大きなばらつきが認められた（ほとんどの測定時点で変動係数が 50%超）．4α-HC の変動係数は，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群ではすべての測定時点で 35%未満であったが, 10 mg/kg 群では, それと比較してばらつきが大きかった（最大で約 49%）．2 mg/kg 群，10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群のいずれにおいても，治療期間中［サイクル 1（24 及び 72 時間），サイクル 2（0 及び 168 時間）及びサイクル 4（0 時間）］の 4α-HC 及び 4β-HC のベースラインからの変化率の中央値は，4α-HC が-6.3～11.6%，4β-HC が-4.6～9.3%であり，ベースライン（サイクル 1，0 時間）のサンプルと比較して明らかに意味のある変動は認められなかった．

（4）　受容体占有率

受容体占有率は, 血中 CD3 陽性細胞の PD-1 受容体がニボルマブに結合している割合（%）を評価した．すべての投与群で，初回測定時点（サイクル 1，1 時間）における受容体占有率は約 90～100%であり，その後は治験期間を通しておおむね 100%付近を維持していた．

（5）　Dual Phase ^{18}F-FDG-PET/CT

ベースライン時及びサイクル 2 の Day 8 に，10 mg/kg 未治療群の被験者にのみ ^{18}F-FDG を単回静脈内投与し，1 時間後及び 3 時間後に静態 PET スキャンを実施した．代謝反応の主要な比較指標として，Standardized uptake value の最大値（SUVMax）を用いた．

a）　集積率

ベースライン及びサイクル 2 の Day 8 時点の集積率を以下の式で算出した．

3 時間後の合計 SUVMax／1 時間後の合計 SUVMax

サイクル 2 の Day 8 時点の集積率の平均値（1.21）は，ベースライン（1.12）と比較して明らかな変化は認められなかった．

b） 代謝反応

代謝反応は，1 時間後の合計 SUVMax のみに基づき評価した．Stable metabolic disease（SMD，前値から 25%未満の減少又は 25%未満の増加）の被験者が 13 名（76.5%），Partial metabolic response（PMR，前値より 25%以上の減少）の被験者が 3 名（17.6%），Progressive metabolic disease（PMD，前値より 25%以上の増加）の被験者が 1 名（5.9%）であった．集団レベルでは，代謝反応は最良総合効果とおおむね一致していた．

2.7.6.3.7 免疫原性の結果

抗薬物抗体が評価可能な被験者における抗薬物抗体評価の要約を表 2.7.6.3-21 に示した．ニボルマブの投与により抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は低かった．ニボルマブの投与を受け，抗薬物抗体が評価可能であった 79 名のうち，ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった被験者は 4 名（5.1%，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の各 2 名），治療後に抗薬物抗体陽性であった被験者は 8 名（10.1%，いずれも既治療群）であった．Persistent positive の被験者は 2 名（2.5%，0.3 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群の各 1 名）であった．既治療群（0.3 mg/kg 群，2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群）では，抗薬物抗体が検出された被験者の割合は同程度であった．未治療群では，ベースライン時及び治療後のいずれにおいても抗薬物抗体陽性被験者はいなかった．

抗薬物抗体陽性被験者のうち，過敏症／Infusion reaction の有害事象を発現した被験者はいなかったことから，抗薬物抗体の発現は過敏症／Infusion reaction の発現に影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.6.3-21　抗薬物抗体評価の要約（CA209009 試験）

解析対象集団：ADA Evaluable Subjects

	NIVO 0.3 mg/kg N = 17	NIVO 2 mg/kg N = 19	NIVO 10 mg/kg N = 22	NIVO 10 mg/kg-N N = 21	NIVO NN N = 58	ANY NIVO N = 79
BASELINE ADA-POSITIVE	0	2 (10.5)	2 (9.1)	0	4 (6.9)	4 (5.1)
ADA POSITIVE (%)	2 (11.8)	3 (15.8)	3 (13.6)	0	8 (13.8)	8 (10.1)
PERSISTENT POSITIVE (%)	1 (5.9)	1 (5.3)	0	0	2 (3.4)	2 (2.5)
NOT PP - LAST SAMPLE POSITIVE (%)	0	2 (10.5)	2 (9.1)	0	4 (6.9)	4 (5.1)
OTHER POSITIVE (%)	1 (5.9)	0	1 (4.5)	0	2 (3.4)	2 (2.5)
ADA NEGATIVE	15 (88.2)	16 (84.2)	19 (86.4)	21 (100.0)	50 (86.2)	71 (89.9)

Baseline ADA-Positive Subject: A subject with baseline ADA-positive sample
ADA-Positive Subject: A subject with at least one ADA-positive sample at any time after initiation of treatment
Persistent Positive: ADA-positive sample at 2 or more consecutive timepoints where the first and last ADA-positive samples are at least 16 weeks apart
Not PP - Last Sample Positive: Not persistent positive with ADA-positive sample in the last sampling timepoint
Other Positive: Not persistent positive but some ADA-positive samples with the last sampling being negative
ADA-Negative Subject: A subject with no ADA-positive sample after the initiation of treatment
Treatment Group: N = Naive; NN = Non-Naive

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CA209009 試験）Table 11.2-1］

2.7.6.3.8 結論

1） バイオマーカーの結論

- ニボルマブの単剤投与は免疫修飾を示し，これは腫瘍関連リンパ球の一連の解析及びケモカインの解析から証明された PD-1 阻害と一致するものであった．
- ニボルマブ投与中の腫瘍及び血清免疫マーカーの変化に用量依存性は認められず，既治療例及び未治療例で同様であった．
- 本治験により，ニボルマブが PD-L1 発現頻度 5%以上の被験者でより高い奏効率を示したが，PD-L1 発現腫瘍及び非発現腫瘍のいずれに対しても有効である証拠となった．

2） 有効性の結論

- 奏効率，無増悪生存期間及び全生存期間の結果から，ニボルマブはいずれの用量（0.3 mg/kg，2 mg/kg 又は 10 mg/kg）においても臨床的有効性があると考えられた．
- 全生存期間は 0.3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で中央値に達した（それぞれ 16.4 カ月及び 25.2 カ月）．2 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群は中央値に未達であった．

3） 安全性の結論

- 過敏症／Infusion reaction を除き，ニボルマブの毒性に用量依存性は認められなかった．過敏症／Infusion reaction は 10 mg/kg 群及び 10 mg/kg 未治療群で発現頻度がより高かった．
- ニボルマブの安全性はいずれの用量においても忍容可能であった．
- 有害事象の種類及び頻度は，ニボルマブの作用機序及びニボルマブのこれまでの臨床試験成績から予測されるものであった．
- 死亡した被験者の割合は，10 mg/kg 未治療群で低かった点を除いて投与群間で同程度であった．ニボルマブの毒性による死亡は報告されなかった．最も多い死亡理由は，いずれの投与群においても病勢進行であった．Grade 5 の副作用は報告されなかった．

4） 免疫原性の結論

- 本治験の対象被験者にニボルマブを投与した際，persistent positive の被験者の割合は低かった（2.5%）．

2.7.6.4 A Phase 2 Open-label Study of Single Agent Ipilimumab (MDX-010) for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer（MDX-010-11）（参考資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（MDX-010-11 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	A Phase 2 Open-label Study of Single Agent Ipilimumab (MDX-010) for the Treatment of IL-2 Refractory or IL-2 Ineligible Patients with Stage IV Renal Cancer
治験実施計画書番号	MDX-010-11
治験実施医療機関	National Cancer Institute（NCI）（米国）
公表文献	Blansfield JA, Beck KE, Khoi T, et al. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4 Blockage Can Induce Autoimmune Hypophysitis in Patients with Metastatic Melanoma and Renal Cancer. J Immunother 2005;28(6):593-598. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) Causes Regression of Renal Cell Cancer Associated with Enteritis and Hypophysitis. J Immunother 2007;30(8):825-830.
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的は，転移性腎細胞がん（RCC）患者にイピリムマブを単独投与した場合のイピリムマブの抗腫瘍効果を評価することとした． 副次目的は，RCC 患者の cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）を阻害した場合に，T 細胞の数及び表現型に与える影響を評価することとした．
治験デザイン	非盲検
治験方法	本治験は，ステージⅣの RCC 患者にイピリムマブを単独投与した場合に，臨床的に意味のある抗腫瘍効果をもたらすどうか判断するために実施した．イピリムマブは，CTLA-4 に特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体である．インターロイキン 2（IL-2）抵抗性又は IL-2 治療に不適応の RCC 患者におけるイピリムマブの抗腫瘍効果を評価した． 本治験は，IL-2 抵抗性又は IL-2 治療に不適応なステージⅣの RCC 患者に対してイピリムマブを単独投与した，非盲検，単群，第Ⅱ相試験であった．本治験はイピリムマブ投与［負荷用量の 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で反復投与（Part 1）又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で反復投与（Part 2）］の抗腫瘍効果を評価することを目的にデザインされた．イピリムマブは静脈内投与とした． 本治験の Part 1 では，被験者にイピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与した（合計 4 回）．Part 2 では，被験者にイピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与した．Part 2 の被験者は 2 つのグループに分けられた．1 つ目のグループは，過去に IL-2 の治療を受け病勢進行（PD）が認められた被験者とし，2 つ目のグループは，合併症のため IL-2 治療に不適応な被験者，及び病変が小さい又は進行が遅い被験者とした． IL-2 の治療歴に関する情報は症例報告書（CRF）で収集しなかったため，Part 2 の被験者は IL-2 の治療歴にかかわらず解析を行った．なお，悪性黒色腫患者を対象にイピリムマブを投与した過去の試験では，IL-2 の前治療はイピリムマブ投与の有効性に影響を及ぼさなかった．治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（MDX-010-11 試験）（続き 1）

項目	内容
治験方法（続き）	評価は各治療コースの終了後（4 回目のイピリムマブ投与の 3 週間後）に実施した．治療コースは，計 4 回のイピリムマブ投与（負荷用量 3 mg/kg の投与後に 3 週間間隔で 3 回投与）を 1 コースと定義した．急激な PD を除外するため，2 回目のイピリムマブ投与の 3 週間後に非公式の評価を実施した場合もあった．イピリムマブ投与に対して安定（SD）であった被験者，又は部分奏効（PR）若しくは完全奏効（CR）を示した被験者には，合計 4 コースまで追加投与を行った．この 4 コースを終了した後，PR が持続し毒性が Grade 1 以下であった被験者には PD が認められるまでイピリムマブの追加コースを提供した． 固形がんの効果判定基準（RECIST）に基づく PD が報告された場合，又は治験薬の毒性が認められた場合は治療を中止した．CR 又は PR の臨床効果が認められた被験者に対しては，最終投与の 3 週間後に追跡調査を実施し，1 年間は 3 カ月ごと，2 年間は 6 カ月ごと，その後は 1 年ごとに PD が認められるまで追跡調査を実施した． また，本治験の Part 2 で 2 名の被験者がイピリムマブによる Grade 3 以上の毒性（皮膚毒性を除く）を発現し，適切な治療又は副腎皮質ステロイドの投与を行っても治療開始から 14 日以内に症状が緩和しない又はコントロールできない場合，これらのイベントのレビューを実施し，同意説明文書又は治験実施計画書に必要な改訂を決定するまで新たな患者の登録は中断することを治験実施計画書で規定した．
被験者数 （計画時及び解析時）	計画時（治験実施計画書改訂時）：62 名（Part 1：21 名，Part 2：41 名） 解析時：61 名（Part 1：21 名，Part 2：40 名） Part 1 には 21 名を登録し，イピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg を 3 週間間隔で投与した．21 名すべてを解析に含めた（3-1 mg/kg 群）．Part 2 には 40 名を登録し，イピリムマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した（3-3 mg/kg 群）．Part 1 及び Part 2 のすべての被験者（61 名）にイピリムマブを投与し，全員を安全性及び有効性の最終解析に含めた．
対象	RCC
選択基準	A. 測定可能病変が 1 カ所以上存在しており臨床的に評価可能なステージⅣの淡明細胞型 RCC であることが組織学的に診断された 16 歳以上の患者 B. 以下のいずれかに該当する患者：1）IL-2 の治療歴があり，腫瘍の進行が認められた患者，2）IL-2 の治療歴がなく，合併症により FDA に認可された標準的な高用量 IL-2 静脈内投与レジメンに不適応の患者，3）IL-2 の治療歴がなく，病変が小さい（病変が 3 cm 以内であり，臓器機能に与えるリスクがない）若しくは進行が遅い（過去 6 カ月間の腫瘍サイズの増加が 50%未満）患者． C. RCC に対する前治療（放射線療法，ホルモン療法，免疫療法など）から 3 週間以上経過しており，前治療の期間中に発現した重篤な毒性が回復している患者 D. 女性の場合，以下のいずれかに該当すること：閉経後 1 年以上経過している，外科手術により子供を授かることができない，又は信頼性の高い避妊法を使用している．妊娠する可能性のある女性は，スクリーニング時の尿による妊娠検査で陰性でなければならない． E. 生殖過程で本治療が悪影響を及ぼすリスクがあることから，不妊症でない男性は，治験参加中は男性避妊法を用いることに同意しなければならない． F. 余命 3 カ月以上であること． G. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 2 未満であること．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（MDX-010-11 試験）（続き 2）

項目	内容
選択基準（続き）	H.　治験開始時の臨床検査値が以下の基準をみたすこと． ・　白血球数が 2500/mL 以上 ・　好中球絶対数が 1500/mL 以上 ・　血小板数が 100×10^3/mL 以上 ・　ヘモグロビンが 10 g/dL 以上 ・　ヘマトクリットが 30%以上 ・　クレアチニンが 2.0 mg/dL 未満 ・　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍以下 ・　ビリルビンが基準値上限の 1.0 倍以下（ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満） ・　B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）が陰性 ・　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）が陰性 ・　C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が反応なし
除外基準	A.　他の悪性腫瘍の既往を有する患者（適切に治療された皮膚の基底細胞がん若しくは扁平上皮細胞がん，表在性膀胱がん，子宮頸部上皮内がん，又はその他のがんで 5 年以上再発が認められないものを除く） B.　真の乳頭状 RCC，腎髄質がん，嫌色素性 RCC，集合管がん，又は腎オンコサイトーマと診断されている患者 C.　自己免疫疾患（ブドウ膜炎及び自己免疫性炎症性眼病変を含む）の既往を有する患者 D.　活動性でコントロール不良の感染症の患者（HIV，HBs 抗原及び HCV 抗体に対して陽性の患者を含む） E.　妊娠中又は授乳中の患者．イピリムマブは胎児又は乳幼児における免疫システムの構築に悪影響を及ぼす可能性があることから，子宮内又は母乳による曝露を禁止する． F.　治験薬の投与が有害となる又は有害事象の解釈が困難となる基礎疾患を有すると治験責任医師が判断した患者 G.　副腎皮質ステロイドの全身投与若しくは局所投与，又は免疫抑制剤の投与（例：シクロスポリン及びその類薬，又は化学療法薬剤）が必要な合併症を有する患者．すべての副腎皮質ステロイドは，登録の 4 週間より前に中止しなければならない． H.　過去にイピリムマブの投与を受けたことがある患者
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	1 コースごとにイピリムマブ 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で計 4 回，インラインフィルターを用いて静脈内投与した． ロット番号：[redacted]
対照薬 用量，投与方法及びロット番号	対照薬は用いなかった．
評価基準	有効性： RECIST に基づき，標的部位及び非標的部位の両方に対する被験者の最良総合効果を CR，PR，PD 又は SD のいずれかに分類した． 安全性： 有害事象の評価並びに臨床検査値及び身体的所見の結果を安全性評価に含めた．有害事象の評価は，NCI Common Toxicity Criteria（CTC）version 2.0 によるグレード判定が治験中で最も高かったグレードに基づき実施した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（MDX-010-11 試験）（続き 3）

項目	内容
統計的手法	連続パラメータの記述統計量には，平均，標準偏差（SD），最小値，中央値及び最大値を含めた．カテゴリーパラメータの記述統計量には，頻度及び割合を含めた． 有害事象，重篤な有害事象，副作用，炎症性有害事象及び免疫関連有害事象について，すべての CTC グレードで頻度が高い順に要約した．有害事象のコーディングには，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 10.0 を用いた．個々の臨床検査値は CTC グレードに基づき要約した．治験薬を投与されたすべての被験者について，ベースライン値から治験薬投与中の最高グレードへの CTC グレードの変動を要約するため，CTC グレードのベースライン値と治験薬投与中の最高グレードのクロス表を投与群別に作成した．

2.7.6.4.2　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した．登録されたすべての被験者（合計 61 名，3-1 mg/kg 群：21 名，3-3 mg/kg 群：40 名）は治験薬の投与を終了した．全体で，治験を中止した被験者は 34 名（56%），治験を完了した被験者（少なくとも合計 4 回イピリムマブを投与し，追跡調査の情報が得られている被験者）は 27 名（44%）であった．治験中止の主な理由は PD（18 名，30%）又は有害事象（13 名，21%）であった．3-1 mg/kg 群では PD による中止が 5 名（24%），有害事象による中止が 1 名（5%）であったのに対し，3-3 mg/kg 群では PD による中止が 13 名（33%），有害事象による中止が 12 名（30%）であった．

なお，本治験は，腸穿孔及び／又は結腸切除を伴う Grade 3 以上の大腸炎［3-3 mg/kg 群の 4 名（10%）］が認められたことにより，治験実施計画書に規定した基準に従って新規の登録が中断され，その後中止された．

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（MDX-010-11 試験）

Subject Status	3-1 mg/kg N=21 n (%)	3-3 mg/kg N=40 n (%)	Total N=61 n (%)
Enrolled	21 (100)	40 (100)	61 (100)
Treated	21 (100)	40 (100)	61 (100)
Completed Study	14 (67)	13 (33)	27 (44)
Discontinued Study	7 (33)	27 (68)	34 (56)
Reason Discontinued Study[1]			
Disease Progression	5 (24)	13 (33)	18 (30)
Adverse Event	1 (5)	12 (30)	13 (21)[2]
Other	1 (5)	1 (3)	2 (3)
Death	0	1 (3)	1 (2)

[1] Order of reason discontinued study is determined by descending frequency in the "Total" column.
[2] Four additional subjects, 1 in the 3-1 mg/kg group and 3 in the 3-3 mg/kg group had an adverse event listed as a reason for treatment discontinuation on the adverse event page of the case report form. The investigator, however, indicated that these subjects completed the study.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.4-3 に示した. 本治験の被験者集団は, 女性よりも男性が多く，大部分の被験者が白人であった．年齢の中央値（範囲）は 3-1 mg/kg 群が 59.0（31～70）歳，3-3 mg/kg 群が 53.5（32～69）歳であった.

表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性の要約（MDX-010-11 試験）

		3-1 mg/kg N=21	3-3 mg/kg N=40
Sex n (%)	Male	17 (81)	28 (70)
	Female	4 (19)	12 (30)
Race n (%)	White	21 (100)	37 (93)
	Black	0	1 (3)
	Hispanic	0	1 (3)
	Asian	0	1 (3)
Age (years)	N	21	40
	Mean	55.5	53.0
	SD	11.01	8.82
	Median	59.0	53.5
	Range	31-70	32-69
Age Group n (%)	<65	18 (86)	37 (93)
	>=65	3 (14)	3 (8)

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 2］

ベースライン時の疾患特性の要約を表 2.7.6.4-4 に示した．ベースライン時の疾患特性は両群で同様であった．すべての被験者は進行性 RCC であり，ベースライン時点で大部分（75%以上）の被験者に肺転移が認められた.

また, IL-2 の治療歴に関する情報は CRF で収集しなかったが, 3-1 mg/kg 群の 95%, 3-3 mg/kg 群の 58%の被験者で IL-2 の治療歴が報告された．治験実施計画書に規定したとおり，ベースライン時の ECOG performance status はすべての被験者で 0 又は 1 であった.

表 2.7.6.4-4　ベースライン時の疾患特性の要約（MDX-010-11 試験）

		3-1 mg/kg N=21 n (%)	3-3 mg/kg N=40 n (%)
Stage at Initial Diagnosis	I	4 (19)	6 (15)
	II	4 (19)	9 (23)
	III	7 (33)	10 (25)
	IV	5 (24)	11 (28)
	Unknown	1 (5)	4 (10)
Primary Tumor (T)	TX	3 (14)	6 (15)
	T1	0	1 (3)
	T1a	4 (19)	1 (3)
	T1b	2 (10)	8 (20)
	T2	5 (24)	11 (28)
	T3	4 (19)	7 (18)
	T3a	1 (5)	3 (8)
	T3b	2 (10)	2 (5)
	T4	0	1 (3)
Regional Lymph Nodes (N)	NX	3 (14)	25 (63)
	N0	17 (81)	13 (33)
	N2	1 (5)	2 (5)
Distant Metastasis (M)	MX	5 (24)	23 (58)
	M0	11 (52)	7 (18)
	M1	5 (24)	10 (25)
Histopathologic Grade	GX	6 (29)	11 (28)
	G1	1 (5)	0
	G2	6 (29)	7 (18)
	G3-4	8 (38)	22 (55)
Metastatic Disease at Time of Initial Diagnosis	Bone	2 (10)	6 (15)
	Lung	15 (71)	28 (70)
	Liver	3 (14)	2 (5)
	Distant lymph nodes	4 (19)	4 (10)
Metastatic Disease at Current Diagnosis	Bone	1 (5)	11 (28)
	Lung	18 (86)	30 (75)
	Liver	4 (19)	7 (18)
	Brain	1 (5)	1 (3)
	Distant lymph nodes	11 (52)	22 (55)

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 3］

3）　曝露状況

イピリムマブ投与に対する曝露量を表 2.7.6.4-5 に示した．被験者に投与されたイピリムマブの平均投与回数（SD）は，全体で 5.6（4.07）回（範囲：1～16）であり，3-1 mg/kg 群では 7.1（4.95）回（範囲：2～16），3-3 mg/kg 群では 4.9（3.35）回（範囲：1～16）であった．

大部分（97%）の被験者は中断することなくイピリムマブの投与を受けたが，3-3 mg/kg 群の 2 名が有害事象のためイピリムマブの投与を中断した（被験者番号 [redacted] ：Grade 1 の悪寒，被験者番号 [redacted] ：Grade 1 の発疹）．2 名の被験者は，その後中断した点滴の残りの投与を完了した．

また，被験者の疾患の重症度が高かったこともあり，大部分の被験者は数種類の併用薬の投与を受けていた．

表 2.7.6.4-5　イピリムマブ投与に対する曝露量（MDX-010-11 試験）

		3-1 mg/kg N=21	3-3 mg/kg N=40	Total N=61
Number of Ipilimumab Doses Received per Subject	N	21	40	61
	Mean	7.1	4.9	5.6
	SD	4.95	3.35	4.07
	Median	5.0	4.0	4.0
	Range	2-16	1-16	1-16
Number of Ipilimumab Doses Received n (%)	1	0	5 (13)	5 (8)
	2	4 (19)	3 (8)	7 (11)
	3	0	1 (3)	1 (2)
	4	5 (24)	19 (48)	24 (39)
	5	2 (10)	2 (5)	4 (7)
	6	3 (14)	3 (8)	6 (10)
	7	0	1 (3)	1 (2)
	8	1 (5)	1 (3)	2 (3)
	9	0	1 (3)	1 (2)
	10	0	1 (3)	1 (2)
	11	1 (5)	0	1 (2)
	12	1 (5)	1 (3)	2 (3)
	14	1 (5)	1 (3)	2 (3)
	16	3 (14)	1 (3)	4 (7)
Cumulative Dose of Ipilimumab Received (mg)	N	21	40	61
	Mean	779.3	1208.3	1060.6
	SD	468.56	789.45	721.47
	Median	578.0	1061.5	960.5
	Range	251-1783	198-3832	198-3832

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 4］

2.7.6.4.3　有効性の評価

3-1 mg/kg 群でイピリムマブ投与に対して PR を示した被験者は 21 名中 1 名（5%）であり，奏効期間は 18 カ月間であった．3-3 mg/kg 群でイピリムマブ投与に対して PR を示した被験者は 40 名中 5 名（12.5%）であり，奏効期間はそれぞれ 7，8，12，17 及び 21 カ月間であった．IL-2 の前治療が無効であった被験者の中にも奏効を示した被験者が含まれていた．

2.7.6.4.4　安全性の評価

1）　安全性の結果の要約

イピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を静脈内反復投与した際の安全性プロファイルを表 2.7.6.4-6 に示した．ほとんどすべての被験者［3-1 mg/kg 群：95%（20/21 名），3-3 mg/kg 群：98%（39/40 名）］に 1 件以上の有害事象が認められた．

表 2.7.6.4-6　イピリムマブ最終投与後 70 日以内の安全性の要約（MDX-010-11 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Ipilimumab Monotherapy Number of Subjects (%)	
	3-1 mg/kg (n=21)	3-3 mg/kg (n=40)
Any adverse event	20 (95)	39 (98)
Any treatment-related adverse event	17 (81)	37 (93)
Grade 3/4 adverse event	8 (38)[a]	25 (63)[b]
Deaths	0	1 (2)[c]
Serious adverse event	8 (38)	24 (60)
Any treatment-related serious adverse event	3 (14)	17 (43)
Adverse event leading to discontinuation	2 (10)	15 (38)
Immune-related adverse events	13 (62)	33 (83)

Source: Tables S.6.1.1, S.6.3.1, S.6.3.2, S.6.4.1, S.6.6.1, S.6.8.1, S.6.9.1, and S.6.11.

[a] No subject in the 3-1 mg/kg group reported a Grade 4 AE.

[b] Six subjects (15%) in the 3-3 mg/kg group reported Grade 4 AEs, including 1 subject with Grade 4 colitis and intestinal perforation [redacted]; 1 subject with Grade 4 colitis [redacted]; 1 subject with Grade 4 sepsis [redacted]; 1 subject with Grade 4 septic shock [redacted]; 1 subject with Grade 4 haematochezia [redacted]; and 1 subject with Grade 4 hyperuricaemia [redacted]. Bowel perforation was reported for two additional subjects: one subject's [redacted] bowel perforation was not captured as a separate AE on the case report form , the other subject [redacted] had bowel perforation reported as an autopsy finding after the subject died of progressive disease more than 70 days after the last dose.

[c] This death was considered not related to ipilimumab therapy by the investigator (Subject [redacted]; this was the only subject with bowel perforation who died within 70 days of the last dose. One additional subject [redacted], who died of disease progression 3.5 months after the last ipilimumab dose, had Grade 4 colonic perforation with peritonitis and pancolitis (considered to be treatment related) reported on autopsy.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 5］

2）　有害事象の分析

（1）　有害事象

イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した有害事象を表 2.7.6.5-28 に示した．3-1 mg/kg 群及び 3-3 mg/kg 群のいずれにおいても発現率が高かった有害事象は，下痢［3-1 mg/kg 群：38%（8/21 名），3-3 mg/kg 群：43%（17/40 名）］及び疲労［3-1 mg/kg 群：33%（7/21 名），3-3 mg/kg 群：40%（16/40 名）］であった．大腸炎は，3-1 mg/kg 群と比較して 3-3 mg/kg 群で発現率が高かった［3-1 mg/kg 群：14%（3/21 名），3-3 mg/kg 群：33%（13/40 名）］．また，器官別大分類（SOC）が臨床検査の有害事象は，3-3 mg/kg 群と比較して 3-1 mg/kg 群で発現率が低かった［3-1 mg/kg 群：48%（10/21 名），3-3 mg/kg 群：65%（26/40 名）］．

全体的に，報告された有害事象の重症度は大部分が Grade 1/2，又は Grade 3 であった．Grade 1/2 の有害事象の発現率は，3-1 mg/kg 群が 57%（12/21 名），3-3 mg/kg 群が 35%（14/40 名）

であった．Grade 3 の有害事象は，3-3 mg/kg 群と比較して 3-1 mg/kg 群で発現率が低かった［3-1 mg/kg 群：38%（8/21 名），3-3 mg/kg 群：48%（19/40 名）］．

Grade 4 の有害事象は，3-1 mg/kg 群では報告されなかったが，3-3 mg/kg 群では 15%（6/40 名）に報告された（被験者番号[redacted]：Grade 4 の大腸炎及び腸管穿孔，被験者番号[redacted]：Grade 4 の大腸炎，被験者番号[redacted]：Grade 4 の敗血症，被験者番号[redacted]：Grade 4 の敗血症性ショック，被験者番号[redacted]：Grade 4 の血便排泄，被験者番号[redacted]：Grade 4 の高尿酸血症）．

（2） 副作用

イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した副作用を表 2.7.6.5-29 に示した．副作用の発現率は，3-1 mg/kg 群が 81%（17/21 名），3-3 mg/kg 群が 93%（37/40 名）であった．3-1 mg/kg 群及び 3-3 mg/kg 群のいずれにおいても発現率が高かった副作用は，下痢［3-1 mg/kg 群：38%（8/21 名），3-3 mg/kg 群：40%（16/40 名）］及び疲労［3-1 mg/kg 群：33%（7/21 名），3-3 mg/kg 群：38%（15/40 名）］であった．副作用の大腸炎は，3-3 mg/kg 群と比較して 3-1 mg/kg 群で発現率が低かった［3-1 mg/kg 群：14%（3/21 名），3-3 mg/kg 群：33%（13/40 名）］．

3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

イピリムマブ最終投与後 70 日以内に死亡した被験者は 3-3 mg/kg 群の 1 名であった．当該被験者（被験者番号[redacted]）は，結腸穿孔を伴う大腸炎を発現し，続発した敗血症により最終投与の約 3 週間後に死亡した（2.7.6.4.4，3） （3） b）参照）．当該被験者は外科治療の対象とすることは不可能であると見なされたため，手術は行われなかった．イピリムマブ最終投与後 70 日以内に死亡した被験者は他に報告されなかった．なお，腸穿孔を発現し死亡した他の被験者（被験者番号[redacted]）は，病勢進行のため最終投与の約 3.5 カ月後に死亡した（2.7.6.4.4，3） （3） b）参照）．剖検により，腹膜炎及び汎大腸炎を伴う Grade 4 の腸管穿孔（副作用と判断された）が報告された．

（2） その他の重篤な有害事象

治験薬の投与を受けた被験者全体で，重篤な有害事象は 52%（32/61 名）に報告され，重篤な副作用は 33%（20/61 名）に報告された．いずれの群においても発現率が高かった重篤な有害事象は，大腸炎及び下痢などの胃腸障害であった．重篤な有害事象の大部分は 3-3 mg/kg 群で報告され，重篤な有害事象の発現率は 60%（24/40 名），重篤な副作用の発現率は 43%（17/40 名）であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与を受けた 61 名のうち，17 名（28%）が有害事象のため治療を中止した［3-1 mg/kg 群：10%（2/21 名），3-3 mg/kg 群：38%（15/40 名）］．発現率が高かった投与中止に至った有害事象は，大腸炎，下痢及び十二指腸炎などの胃腸障害であった．3-3 mg/kg 群に認められた胃腸障害以外の投与中止に至った有害事象は，下垂体炎，副腎機能不全及び髄膜炎（各 1 名）であった．

b） 免疫関連有害事象

イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した免疫関連有害事象の要約を表 2.7.6.4-7 に示した．免疫関連有害事象は，推定される機序に基づく有害事象であり，イピリムマブ投与に関連する事象であった．免疫関連有害事象の発現率は全体で 75%（46/61 名）であり，3-3 mg/kg 群と比較して 3-1 mg/kg 群で発現率が低かった［3-1 mg/kg 群：62%（13/21 名），3-3 mg/kg 群：83%（33/40 名）］．3-1 mg/kg 群で報告された免疫関連有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり，免疫関連有害事象を発現した 13 名のうち 10 名（77%）では Grade 1 又は 2 の報告であった．Grade 3 以上の免疫関連有害事象を発現した被験者は全体で 33%（20/61 名）であり，3-3 mg/kg 群と比較して 3-1 mg/kg 群で発現頻度が低く［3-1 mg/kg 群：14%（3/21 名），3-3 mg/kg 群：43%（17/40 名）］，Grade 3 以上の免疫関連有害事象の大部分は 3-3 mg/kg 群で報告された．発現率が高かった Grade 3 以上の免疫関連有害事象は，大腸炎及び下痢であった．

表 2.7.6.4-7　イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した免疫関連有害事象の要約 - SOC 及び投与群別（MDX-010-11 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Ipilimumab Monotherapy Number (%) of Subjects			
	3-1 mg/kg (n=21)		3-3 mg/kg (n=40)	
	Grade 3/4[a]	All	Grade 3/4[b]	All
Subjects with any immune-related AEs	3 (14)	13 (62)	17 (43)	33 (83)
胃腸障害	3 (14)	8 (38)	14 (35)	17 (43)
下痢	3 (14)	8 (38)	12 (30)	16 (40)
大腸炎	3 (14)	3 (14)	13 (33)	13 (33)
十二指腸炎	1 (5)	1 (5)	2 (5)	2 (5)
血性下痢	0	0	0	1 (3)
小腸炎	0	0	1 (3)	1 (3)
血便排泄	0	0	1 (3)	1 (3)
回腸炎	0	0	1 (3)	1 (3)
腸管穿孔	0	0	1 (3)	1 (3)
食道炎	0	0	1 (3)	2 (5)
直腸出血	0	0	0	1 (3)
口内炎	0	0	0	1 (3)
肝胆道系障害／臨床検査	0	5 (24)	1 (3)	23 (58)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (14)	0	9 (23)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5)	0	9 (23)
血中ビリルビン増加	0	0	0	4 (10)
高ビリルビン血症	0	2 (10)	0	5 (13)
血中コルチゾール減少	0	0	0	2 (5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	2 (5)
遊離サイロキシン減少	0	0	0	2 (5)
血中コルチコトロピン増加	0	0	0	1 (3)
肝酵素上昇	0	0	1 (3)	1 (3)
リパーゼ増加	0	1 (5)	0	0
内分泌障害	0	0	3 (8)	3 (8)
下垂体炎	0	0	1 (3)	2 (5)
副腎機能不全	0	0	1 (3)	1 (3)
下垂体機能低下症	0	0	1 (3)	1 (3)
甲状腺機能低下症	0	1 (5)	0	1 (3)

表 2.7.6.4-7　イピリムマブ最終投与後 70 日以内に発現した免疫関連有害事象の要約 - SOC 及び投与群別（MDX-010-11 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

	Ipilimumab Monotherapy Number (%) of Subjects			
	3-1 mg/kg (n=21)		3-3 mg/kg (n=40)	
	Grade 3/4[a]	All	Grade 3/4[b]	All
皮膚および皮下組織障害	1 (5)	5 (24)	1 (3)	16 (40)
発疹	0	4 (19)	0	13 (33)
そう痒症	0	3 (14)	0	9 (23)
皮膚炎	0	0	1 (3)	1 (3)
斑状皮疹	0	1 (5)	0	0
そう痒性皮疹	1 (5)	1 (5)	0	0
尋常性白斑	0	1 (5)	0	0
その他	0	1 (5)	4 (10)	5 (13)
髄膜炎	0	0	1 (3)	1 (3)
ブドウ膜炎	0	0	0	1 (3)

Source: Table S.6.9.1

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase

[a] No Grade 4 irAEs were reported in the ipilimumab 3-1 mg/kg group.

[b] Two subjects reported Grade 4 irAEs; both were gastrointestinal disorders, including 1 subject with Grade 4 colitis and intestinal perforation [redacted] and 1 subject with Grade 4 colitis [redacted] One additional subject [redacted] who refused medical treatment for colitis and was not considered a viable surgical candidate, died of Grade 4 sepsis that occurred secondary to colitis and bowel perforation.

出典［総括報告書 5.3.5.4-2（MDX-010-11 試験）Table 7］

大部分の免疫関連有害事象は医学的に管理可能であり，被験者の大部分は適切な治療により後遺症なしで回復した．本治験で報告された免疫関連有害事象は，免疫介在性の髄膜炎 1 件（3-3 mg/kg 群，被験者番号 [redacted]）を除き，過去の試験結果と同様であった．当該被験者は副腎皮質ステロイドを用いて速やかに処置され，回復した．

3-3 mg/kg 群の合計 4 名の被験者が腸穿孔又は結腸切除を伴う Grade 3 以上の大腸炎を発現した（腸穿孔を伴う大腸炎を発現した被験者は 3 名であった．残りの 1 名は大腸炎により結腸切除となったが腸穿孔は発現していなかった）．最初の被験者（被験者番号 [redacted]）は，Grade 4 の大腸炎及び Grade 4 の腸管穿孔を発現し，副腎皮質ステロイドの静脈内投与を 6 日間受けたのち結腸切除となった．当該被験者は回復し，それ以上の副腎皮質ステロイドの投与は不要であった．2 番目の被験者（被験者番号 [redacted]）は，Grade 4 の大腸炎を

発現したが，副腎皮質ステロイドによる適切な治療を拒否し，外科治療も行われなかった．本被験者は，当該事象が未回復のまま，最終投与の約 3.5 カ月後に病態進行のため死亡した．剖検により Grade 4 の腸管穿孔が報告され，イピリムマブと関連ありと判断された．3 番目の被験者（被験者番号[redacted]）は，結腸穿孔を伴う Grade 3 の大腸炎を発現した（結腸穿孔は個別の有害事象としては報告されなかった）．当該被験者は外科治療の対象とすることは不可能であると見なされ，大腸炎に続発した敗血症により最終投与の約 3 週間後に死亡した．腸穿孔を発現して最終投与後 70 日以内に死亡した被験者は，本被験者のみであった．4 番目の被験者（被験者番号[redacted]）は，イピリムマブ 3 mg/kg の初回投与後，Day 6 に Grade 3 の下痢，Day 8 に Grade 3 の大腸炎を発現し，治験薬の投与を中止した．当該被験者は副腎皮質ステロイドの間欠投与を受けたが，穿孔はないものの大腸炎の進行により出血をコントロールできなかったため，後日（イピリムマブ投与中止の 71 日後）結腸切除となった．当該被験者は回復し，大腸炎は手術後約 1 カ月で消失した．

免疫関連有害事象に類似した事象で因果関係は問わないものを，炎症性有害事象と定義した．炎症性有害事象は本治験でよくみられた事象であり，発現率は 3-1 mg/kg 群が 71%（15/21 名），3-3 mg/kg 群が 83%（33/40 名）であった．本治験で発現率が高かった炎症性有害事象は，消化管疾患（下痢及び大腸炎），皮膚疾患（発疹及びそう痒症）及び臨床検査値（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加）であった．

4） 臨床検査値の評価

イピリムマブの投与を受けた被験者において，肝機能検査値異常を除いて臨床検査値異常の一貫したパターンは報告されなかった．有害事象としてアラニン･アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が報告された被験者は，3-1 mg/kg 群でそれぞれ 5%（1/21 名），14%（3/21 名）及び 14%（3/21 名），3-3 mg/kg 群でそれぞれ 25%（10/40 名），23%（9/40 名）及び 18%（7/40 名）であったが，これらの重症度は主に Grade 1/2 であった．3-3 mg/kg 群の 2 名（5%，2/40 名）に Grade 3 の肝機能検査値異常が認められ，被験者番号[redacted]には有害事象として Grade 3 の肝酵素上昇が報告され，被験者番号[redacted]には有害事象として Grade 3 のアラニン・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が報告された．Grade 4 の肝機能検査値異常は報告されなかった．

5） 末梢血単核細胞（PBMC）

種々の細胞サブセットについて，総 PBMC（白血球のリンパ球及び単球サブセット）の割合及び細胞絶対数をフローサイトメトリで測定し，PBMC の特性を明らかにした．サンプルは，Day 0（初回投与日），Day 42（3 回目の投与前）及び Day 84（初回コースの評価終了日）に定期的に採取したが，サンプルの利用可能性はばらつきが大きかった．追加コースで治験薬の投与を受けた被験者については，解析のため追加のサンプルを採取した．本治験集団においては，治療期間を通してベースラインからの著しい変動は認められなかった．

フローサイトメトリによる被験者の全体的な分析結果は正常範囲内であった．測定値に含まれたのは，顆粒球（白血球の約 63%），リンパ球（白血球の約 30%）及び単核細胞（白血球の約 7%）であった．PBMC 集団には，B 細胞（CD19 陽性，PBMC の約 10%），T 細胞（CD3 陽性，PBMC の約 70%）及び NK／単球（CD3 陰性／CD16 陽性／CD56 陽性，PBMC の約 12%）が含まれた．CD4 陽性細胞は T 細胞の約 51%であり，CD44 陽性が 48%，CD45Ra 陽性が 20%，CD45Ro 陽性が 40%，CD25 陽性が 35%，CD69 陽性が 1～2%及び HLADR 陽性が 5%であった．CD8 陽性（CD4 陰性としても記録）T 細胞サブセットは T 細胞の 30%であり，CD44 陽性が 28%，CD45Ra 陽性が 20%，CD45Ro 陽性が 20%，CD25 陽性が 6%，CD69 陽性が 5%及び HLADR 陽性が 10%であった．

過去の臨床試験（ホルモン不応性前立腺がん患者を対象とした MDX010-01 試験及び黒色腫患者を対象とした MDX010-02 試験）では，イピリムマブ初回投与後 2 週間以内に活性化（主に HLADR 陽性）CD4 及び CD8 集団が 10～20%増加し，その後正常値に戻ることが示された. 本治験では, 治験薬を投与した被験者の Day 1 から Day 42 のサンプルは解析しなかったため，これらの結果は確認されなかった．

6） 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

イピリムマブを投与された被験者において，臨床的に意味のあるバイタルサインの変動は認められなかった．また，臨床的に意味のある ECOG performance status 又は身体的所見の変動も認められなかった．ベースライン時又は治験中に妊娠検査で陽性を示した被験者はいなかった．治験中の心電図結果又は胸部 X 線検査所見で臨床的に意味のある変動は認められなかった．

治験実施計画書に規定した眼科検査の結果について，治験中に臨床的に意味のある変動は認められなかった．しかしながら，3-3 mg/kg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）に Grade 1 のブドウ膜炎（両眼）が認められ，イピリムマブと関連あるかもしれないと判断された．ブドウ膜炎に対する治療は必要なく，2 週間以内に回復した．

肺機能の低下を示唆する臨床的徴候又は症状を示した被験者に対して，スクリーニング時及び治験中に肺機能検査を実施することとした．これらの検査は定期的に実施してはいなかったが，治験中に肺機能検査結果の異常値を示した被験者はいなかった．

2.7.6.4.5 結論

- ステージⅣの RCC 患者に対して，イピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した際の抗腫瘍効果が示された．
- イピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与した 4 名の被験者に，腸穿孔又は結腸切除に至る大腸炎が認められ，そのうち 2 名は死亡した．この結果により，本治験は中止された．
- RCC 患者に対してイピリムマブの負荷用量 3 mg/kg を投与した後に 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を反復投与した際の安全性プロファイルの特徴は，軽度から中等度の免疫関連有害事象が胃腸及び皮膚のカテゴリーでみられたことであった．
- Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の大部分は免疫介在性の事象（主に胃腸障害）であり，3-1 mg/kg 群と比較して 3-3 mg/kg 群でより多く報告された．
- 免疫関連有害事象の大部分は，必要に応じた迅速な高用量副腎皮質ステロイド療法及び生理的ホルモン補充療法によって適切に治療することで管理可能であった．医学的管理によって回復した自己免疫性の髄膜炎 1 件を除いて，本治験で新たな又は特殊な免疫介在性の毒性は報告されなかった．

2.7.6.5 付録

表 2.7.6.5-1 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	7	(100.0)	6	(85.7)	0	(0.0)	7	(100.0)	5	(71.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(85.7)	1	(14.3)			6	(85.7)				
疲労	5	(71.4)					5	(71.4)				
発熱	1	(14.3)										
末梢性浮腫	2	(28.6)					2	(28.6)				
胸部不快感	1	(14.3)					1	(14.3)				
インフルエンザ様疾患	1	(14.3)										
粘膜の炎症	5	(71.4)					5	(71.4)				
非心臓性胸痛	1	(14.3)										
浮腫	1	(14.3)										
顔面浮腫	2	(28.6)					2	(28.6)				
末梢腫脹	1	(14.3)					1	(14.3)				
全身性浮腫	1	(14.3)					1	(14.3)				
ヘルニア	1	(14.3)	1	(14.3)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	（%）
限局性浮腫	1	(14.3)					1	(14.3)				
異物感	1	(14.3)					1	(14.3)				
胃腸障害	7	(100.0)	1	(14.3)			7	(100.0)	1	(14.3)		
悪心	4	(57.1)					4	(57.1)				
下痢	6	(85.7)					6	(85.7)				
便秘	1	(14.3)										
腹痛	1	(14.3)					1	(14.3)				
消化不良	1	(14.3)					1	(14.3)				
口内乾燥	2	(28.6)					2	(28.6)				
放屁	3	(42.9)					1	(14.3)				
腹部膨満	1	(14.3)					1	(14.3)				
上腹部痛	2	(28.6)										
胃食道逆流性疾患	4	(57.1)					2	(28.6)				
歯痛	1	(14.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	（%）
肛門の炎症	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
おくび	1	(14.3)										
舌痛	1	(14.3)					1	(14.3)				
筋骨格系および結合組織障害	6	(85.7)					5	(71.4)				
関節痛	4	(57.1)					3	(42.9)				
背部痛	2	(28.6)					1	(14.3)				
筋肉痛	2	(28.6)					1	(14.3)				
四肢痛	3	(42.9)					1	(14.3)				
筋痙縮	1	(14.3)										
顎痛	1	(14.3)										
関節炎	1	(14.3)					1	(14.3)				
関節腫脹	1	(14.3)					1	(14.3)				
頚部腫瘤	1	(14.3)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(71.4)					3	(42.9)				

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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 3）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7					
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 （%）
咳嗽	3 (42.9)			1 (14.3)		
呼吸困難	2 (28.6)			1 (14.3)		
鼻閉	1 (14.3)					
アレルギー性鼻炎	1 (14.3)			1 (14.3)		
発声障害	1 (14.3)			1 (14.3)		
喘鳴	1 (14.3)					
胸水	1 (14.3)			1 (14.3)		
喀血	2 (28.6)			1 (14.3)		
気道うっ血	1 (14.3)					
肺塞栓症	1 (14.3)					
副鼻腔障害	1 (14.3)					
鼻出血	2 (28.6)					
鼻部不快感	1 (14.3)					
扁桃肥大	1 (14.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 4）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7									
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	（%）
臨床検査	4	(57.1)	3	(42.9)			4	(57.1)	3	(42.9)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	2	(28.6)			2	(28.6)	2	(28.6)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	2	(28.6)			2	(28.6)	2	(28.6)		
血中クレアチニン増加	1	(14.3)					1	(14.3)				
血小板数減少	1	(14.3)					1	(14.3)				
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(14.3)					1	(14.3)				
リンパ球数減少	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
好中球数減少	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
皮膚および皮下組織障害	7	(100.0)	1	(14.3)			7	(100.0)	1	(14.3)		
そう痒症	2	(28.6)					2	(28.6)				
発疹	3	(42.9)					3	(42.9)				
斑状丘疹状皮疹	4	(57.1)	1	(14.3)			4	(57.1)	1	(14.3)		
皮膚剥脱	1	(14.3)					1	(14.3)				
皮膚病変	1	(14.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 5）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	（%）
毛髪変色	2	(28.6)					1	(14.3)				
皮膚疼痛	1	(14.3)					1	(14.3)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4	(57.1)					4	(57.1)				
皮膚障害	1	(14.3)										
顔面腫脹	1	(14.3)					1	(14.3)				
水疱	1	(14.3)					1	(14.3)				
爪変色	1	(14.3)										
爪痛	1	(14.3)					1	(14.3)				
乾癬	1	(14.3)					1	(14.3)				
皮膚色素過剰	1	(14.3)					1	(14.3)				
黄色皮膚	2	(28.6)					2	(28.6)				
神経系障害	7	(100.0)	1	(14.3)			7	(100.0)	1	(14.3)		
頭痛	4	(57.1)					3	(42.9)				
浮動性めまい	2	(28.6)					1	(14.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 6）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	5	(71.4)					5	(71.4)				
錯感覚	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
末梢性ニューロパチー	1	(14.3)					1	(14.3)				
記憶障害	1	(14.3)					1	(14.3)				
感染症および寄生虫症	6	(85.7)	1	(14.3)			4	(57.1)	1	(14.3)		
上気道感染	3	(42.9)					1	(14.3)				
皮膚感染	1	(14.3)					1	(14.3)				
真菌性性器感染	1	(14.3)					1	(14.3)				
鼻炎	1	(14.3)										
気管支炎	1	(14.3)										
カンジダ感染	1	(14.3)					1	(14.3)				
カテーテル留置部位感染	1	(14.3)										
爪感染	1	(14.3)										
骨髄炎	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 7）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	2	(28.6)					1	(14.3)				
食欲減退	1	(14.3)					1	(14.3)				
高血糖	1	(14.3)										
精神障害	3	(42.9)					1	(14.3)				
不眠症	1	(14.3)										
易刺激性	1	(14.3)										
リビド ー減退	1	(14.3)					1	(14.3)				
腎および尿路障害	2	(28.6)	1	(14.3)			2	(28.6)	1	(14.3)		
急性腎不全	1	(14.3)					1	(14.3)				
蛋白尿	2	(28.6)					2	(28.6)				
自己免疫性腎炎	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
尿道出血	1	(14.3)										
内分泌障害	3	(42.9)					3	(42.9)				
甲状腺機能低下症	2	(28.6)					2	(28.6)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 8）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	（%）
甲状腺機能亢進症	1	(14.3)					1	(14.3)				
眼障害	5	(71.4)					5	(71.4)				
流涙増加	2	(28.6)					1	(14.3)				
眼窩周囲浮腫	2	(28.6)					2	(28.6)				
視力障害	1	(14.3)					1	(14.3)				
眼乾燥	2	(28.6)					2	(28.6)				
羞明	1	(14.3)					1	(14.3)				
硝子体出血	1	(14.3)					1	(14.3)				
血管障害	6	(85.7)	1	(14.3)			6	(85.7)	1	(14.3)		
高血圧	5	(71.4)	1	(14.3)			4	(57.1)	1	(14.3)		
潮紅	2	(28.6)					1	(14.3)				
ほてり	1	(14.3)					1	(14.3)				
起立性低血圧	1	(14.3)					1	(14.3)				
頚静脈血栓症	1	(14.3)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-1　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 9）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7					
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 （%）
静脈瘤	1 (14.3)			1 (14.3)		
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)			1 (14.3)		
白血球減少症	1 (14.3)			1 (14.3)		
好中球減少症	1 (14.3)			1 (14.3)		
肝胆道系障害	1 (14.3)					
黄疸	1 (14.3)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	26	(100.0)	24	(92.3)	1	(3.8)	26	(100.0)	22	(84.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(100.0)	4	(15.4)			25	(96.2)	3	(11.5)		
疲労	24	(92.3)	4	(15.4)			23	(88.5)	3	(11.5)		
発熱	9	(34.6)					7	(26.9)				
悪寒	8	(30.8)					7	(26.9)				
末梢性浮腫	9	(34.6)					4	(15.4)				
胸部不快感	2	(7.7)										
インフルエンザ様疾患	2	(7.7)					2	(7.7)				
粘膜の炎症	6	(23.1)					5	(19.2)				
温度変化不耐症	2	(7.7)					2	(7.7)				
顔面浮腫	2	(7.7)					1	(3.8)				
歩行障害	1	(3.8)					1	(3.8)				
倦怠感	2	(7.7)					2	(7.7)				
嚢胞	1	(3.8)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 1）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
全身性浮腫	1	(3.8)										
異物感	1	(3.8)										
口渇	1	(3.8)					1	(3.8)				
胃腸障害	24	(92.3)	3	(11.5)			24	(92.3)	3	(11.5)		
悪心	16	(61.5)	1	(3.8)			15	(57.7)	1	(3.8)		
下痢	15	(57.7)	3	(11.5)			15	(57.7)	3	(11.5)		
嘔吐	10	(38.5)	1	(3.8)			7	(26.9)	1	(3.8)		
便秘	8	(30.8)					2	(7.7)				
腹痛	4	(15.4)					2	(7.7)				
口内炎	8	(30.8)					8	(30.8)				
消化不良	10	(38.5)					10	(38.5)				
口内乾燥	9	(34.6)					8	(30.8)				
放屁	3	(11.5)					2	(7.7)				
腹部膨満	2	(7.7)					2	(7.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 2）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26					
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 （ %）
上腹部痛	1 (3.8)			1 (3.8)		
胃食道逆流性疾患	5 (19.2)			3 (11.5)		
歯痛	1 (3.8)					
痔核	1 (3.8)					
嚥下障害	2 (7.7)			1 (3.8)		
口腔内痛	5 (19.2)			5 (19.2)		
肛門の炎症	1 (3.8)			1 (3.8)		
肛門直腸障害	1 (3.8)			1 (3.8)		
胃炎	3 (11.5)			3 (11.5)		
舌痛	3 (11.5)			3 (11.5)		
痔出血	1 (3.8)					
腸重積症	1 (3.8)					
口唇浮腫	1 (3.8)					
口腔内潰瘍形成	1 (3.8)			1 (3.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(%)
口腔障害	1	(3.8)										
膵炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
直腸出血	1	(3.8)										
舌水疱形成	1	(3.8)					1	(3.8)				
舌浮腫	1	(3.8)										
舌潰瘍	1	(3.8)					1	(3.8)				
筋骨格系および結合組織障害	22	(84.6)	3	(11.5)			15	(57.7)	1	(3.8)		
関節痛	8	(30.8)					5	(19.2)				
背部痛	5	(19.2)										
筋肉痛	8	(30.8)					6	(23.1)				
側腹部痛	1	(3.8)										
四肢痛	9	(34.6)	2	(7.7)			4	(15.4)				
筋骨格系胸痛	2	(7.7)										
筋痙縮	3	(11.5)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
筋力低下	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
筋骨格痛	2	(7.7)										
骨痛	1	(3.8)										
鼡径部痛	1	(3.8)					1	(3.8)				
筋骨格硬直	2	(7.7)					1	(3.8)				
筋肉内出血	1	(3.8)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	(84.6)	3	(11.5)			17	(65.4)	2	(7.7)		
咳嗽	15	(57.7)	1	(3.8)			7	(26.9)	1	(3.8)		
呼吸困難	10	(38.5)	1	(3.8)			5	(19.2)	1	(3.8)		
鼻閉	7	(26.9)					1	(3.8)				
アレルギー性鼻炎	4	(15.4)					2	(7.7)				
発声障害	3	(11.5)					2	(7.7)				
労作性呼吸困難	4	(15.4)					4	(15.4)				
口腔咽頭痛	8	(30.8)					3	(11.5)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
低酸素症	1	(3.8)					1	(3.8)				
副鼻腔うっ血	1	(3.8)										
肺臓炎	2	(7.7)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
気道うっ血	1	(3.8)										
上気道咳症候群	1	(3.8)					1	(3.8)				
肺塞栓症	1	(3.8)	1	(3.8)								
鼻漏	1	(3.8)										
くしゃみ	2	(7.7)					2	(7.7)				
誤嚥	1	(3.8)										
鼻出血	4	(15.4)					4	(15.4)				
鼻乾燥	3	(11.5)					1	(3.8)				
咽頭の炎症	1	(3.8)					1	(3.8)				
胸膜痛	1	(3.8)										
臨床検査	23	(88.5)	15	(57.7)			22	(84.6)	13	(50.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
リパーゼ増加	3	(11.5)	3	(11.5)			3	(11.5)	3	(11.5)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(38.5)	1	(3.8)			10	(38.5)	1	(3.8)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(42.3)	4	(15.4)			11	(42.3)	4	(15.4)		
血中クレアチニン増加	11	(42.3)	2	(7.7)			10	(38.5)	2	(7.7)		
体重増加	3	(11.5)	2	(7.7)			1	(3.8)				
体重減少	4	(15.4)					2	(7.7)				
アミラーゼ増加	5	(19.2)	1	(3.8)			5	(19.2)	1	(3.8)		
血小板数減少	6	(23.1)	1	(3.8)			6	(23.1)	1	(3.8)		
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(15.4)	3	(11.5)			3	(11.5)	2	(7.7)		
血中ビリルビン増加	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
リンパ球数減少	8	(30.8)	5	(19.2)			5	(19.2)	4	(15.4)		
好中球数減少	5	(19.2)					5	(19.2)				
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
白血球数減少	7	(26.9)	2	(7.7)			7	(26.9)	2	(7.7)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(%)
血中アルブミン増加	1	(3.8)										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
皮膚および皮下組織障害	21	(80.8)	3	(11.5)			21	(80.8)	1	(3.8)		
そう痒症	7	(26.9)	1	(3.8)			6	(23.1)				
発疹	6	(23.1)					5	(19.2)				
皮膚乾燥	11	(42.3)					11	(42.3)				
斑状丘疹状皮疹	6	(23.1)	2	(7.7)			5	(19.2)	1	(3.8)		
多汗症	1	(3.8)										
ざ瘡様皮膚炎	1	(3.8)					1	(3.8)				
脱毛症	1	(3.8)					1	(3.8)				
紅斑	3	(11.5)	1	(3.8)			2	(7.7)				
皮膚剥脱	1	(3.8)					1	(3.8)				
毛髪変色	4	(15.4)					4	(15.4)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9	(34.6)					9	(34.6)				

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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
紅斑性皮疹	1	(3.8)					1	(3.8)				
皮膚障害	1	(3.8)					1	(3.8)				
水疱	1	(3.8)										
皮膚炎	1	(3.8)										
多形紅斑	1	(3.8)					1	(3.8)				
過角化	2	(7.7)					1	(3.8)				
爪の障害	1	(3.8)					1	(3.8)				
爪線状隆起	1	(3.8)					1	(3.8)				
点状出血	1	(3.8)					1	(3.8)				
皮膚変色	3	(11.5)					3	(11.5)				
黄色皮膚	5	(19.2)					4	(15.4)				
神経系障害	21	(80.8)	4	(15.4)			16	(61.5)	1	(3.8)		
頭痛	9	(34.6)	1	(3.8)			4	(15.4)				
浮動性めまい	9	(34.6)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	16	(61.5)					16	(61.5)				
失神	2	(7.7)	2	(7.7)								
注意力障害	2	(7.7)										
体位性めまい	1	(3.8)										
感覚鈍麻	1	(3.8)										
末梢性ニューロパチー	4	(15.4)					2	(7.7)				
下肢静止不能症候群	1	(3.8)					1	(3.8)				
運動失調	1	(3.8)										
構語障害	1	(3.8)										
知覚過敏	1	(3.8)					1	(3.8)				
末梢性運動ニューロパチー	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
末梢性感覚ニューロパチー	1	(3.8)					1	(3.8)				
感染症および寄生虫症	16	(61.5)	2	(7.7)			2	(7.7)				
上気道感染	5	(19.2)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
副鼻腔炎	1	(3.8)										
肺炎	2	(7.7)	1	(3.8)								
尿路感染	1	(3.8)										
結膜炎	1	(3.8)										
口唇感染	1	(3.8)										
鼻咽頭炎	1	(3.8)										
鼻炎	1	(3.8)										
細菌尿	1	(3.8)										
気管支炎	2	(7.7)										
眼感染	1	(3.8)										
眼瞼感染	1	(3.8)										
麦粒腫	1	(3.8)										
限局性感染	1	(3.8)	1	(3.8)								
粘膜感染	1	(3.8)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(%)
口腔カンジダ症	1	(3.8)					1	(3.8)				
ウイルス性気道感染	1	(3.8)										
足部白癬	1	(3.8)										
歯感染	3	(11.5)										
代謝および栄養障害	22	(84.6)	10	(38.5)			19	(73.1)	7	(26.9)		
食欲減退	15	(57.7)	1	(3.8)			15	(57.7)	1	(3.8)		
脱水	8	(30.8)	4	(15.4)			6	(23.1)	3	(11.5)		
高血糖	7	(26.9)					1	(3.8)				
低ナトリウム血症	9	(34.6)	6	(23.1)			6	(23.1)	5	(19.2)		
高カリウム血症	3	(11.5)										
低カリウム血症	1	(3.8)	1	(3.8)								
低マグネシウム血症	3	(11.5)					2	(7.7)				
低リン酸血症	3	(11.5)	1	(3.8)			3	(11.5)	1	(3.8)		
低アルブミン血症	3	(11.5)					2	(7.7)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
低カルシウム血症	3	(11.5)					1	(3.8)				
痛風	1	(3.8)										
代謝性アシドーシス	1	(3.8)										
精神障害	11	(42.3)					2	(7.7)				
不眠症	4	(15.4)					2	(7.7)				
不安	3	(11.5)										
錯乱状態	2	(7.7)										
うつ病	4	(15.4)										
幻覚	1	(3.8)										
激越	1	(3.8)										
アルコール乱用	1	(3.8)										
リビドー減退	1	(3.8)										
傷害、中毒および処置合併症	7	(26.9)					1	(3.8)				
皮膚擦過傷	2	(7.7)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
挫傷	5	(19.2)					1	(3.8)				
転倒	1	(3.8)										
足骨折	1	(3.8)										
異物誤嚥	1	(3.8)										
腎および尿路障害	7	(26.9)	2	(7.7)			6	(23.1)	2	(7.7)		
急性腎不全	3	(11.5)	1	(3.8)			3	(11.5)	1	(3.8)		
蛋白尿	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
血尿	1	(3.8)					1	(3.8)				
頻尿	1	(3.8)										
心臓障害	2	(7.7)										
動悸	1	(3.8)										
頻脈	1	(3.8)										
内分泌障害	9	(34.6)					8	(30.8)				
甲状腺機能低下症	8	(30.8)					8	(30.8)				

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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
甲状腺機能亢進症	4	(15.4)					3	(11.5)				
眼障害	8	(30.8)					2	(7.7)				
霧視	2	(7.7)										
流涙増加	2	(7.7)					1	(3.8)				
眼そう痒症	1	(3.8)										
硝子体浮遊物	2	(7.7)										
眼充血	1	(3.8)					1	(3.8)				
眼窩周囲浮腫	3	(11.5)					1	(3.8)				
眼瞼浮腫	1	(3.8)										
フロッピー眼瞼症候群	1	(3.8)										
角膜炎	1	(3.8)					1	(3.8)				
血管障害	16	(61.5)	7	(26.9)			13	(50.0)	5	(19.2)		
高血圧	12	(46.2)	6	(23.1)			12	(46.2)	5	(19.2)		
潮紅	3	(11.5)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(%)
ほてり	4	(15.4)					2	(7.7)				
低血圧	2	(7.7)										
深部静脈血栓症	2	(7.7)					1	(3.8)				
血腫	1	(3.8)					1	(3.8)				
出血	1	(3.8)	1	(3.8)								
表在性血栓性静脈炎	1	(3.8)					1	(3.8)				
血液およびリンパ系障害	12	(46.2)	7	(26.9)			9	(34.6)	6	(23.1)		
貧血	8	(30.8)	2	(7.7)			5	(19.2)	2	(7.7)		
血小板減少症	4	(15.4)	2	(7.7)			4	(15.4)	2	(7.7)		
リンパ球減少症	1	(3.8)	1	(3.8)								
白血球減少症	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
好中球減少症	4	(15.4)	2	(7.7)			4	(15.4)	2	(7.7)		
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	(3.8)			1	(3.8)						
悪性新生物進行	1	(3.8)			1	(3.8)						

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-2　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(%)
骨転移	1	(3.8)	1	(3.8)								
耳および迷路障害	2	(7.7)					1	(3.8)				
聴力低下	1	(3.8)										
耳鳴	1	(3.8)					1	(3.8)				
生殖系および乳房障害	2	(7.7)										
腟出血	1	(3.8)										
陰嚢嚢胞	1	(3.8)										
肝胆道系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
急性肝炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
免疫系障害	1	(3.8)										
造影剤アレルギー	1	(3.8)										
過敏症	1	(3.8)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	20	(100.0)	16	(80.0)	2	(10.0)	20	(100.0)	14	(70.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(95.0)	3	(15.0)	1	(5.0)	14	(70.0)	3	(15.0)		
疲労	15	(75.0)	3	(15.0)			12	(60.0)	3	(15.0)		
発熱	8	(40.0)					3	(15.0)				
悪寒	6	(30.0)					4	(20.0)				
末梢性浮腫	5	(25.0)					2	(10.0)				
胸痛	3	(15.0)					1	(5.0)				
無力症	1	(5.0)					1	(5.0)				
胸部不快感	2	(10.0)					1	(5.0)				
粘膜の炎症	5	(25.0)					5	(25.0)				
浮腫	1	(5.0)					1	(5.0)				
疼痛	2	(10.0)					1	(5.0)				
温度変化不耐症	1	(5.0)										
倦怠感	2	(10.0)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
限局性浮腫	1	(5.0)										
突然死	1	(5.0)			1	(5.0)						
胃腸障害	20	(100.0)	6	(30.0)			18	(90.0)	4	(20.0)		
悪心	16	(80.0)					15	(75.0)				
下痢	14	(70.0)	5	(25.0)			12	(60.0)	4	(20.0)		
嘔吐	9	(45.0)					6	(30.0)				
便秘	8	(40.0)					2	(10.0)				
腹痛	7	(35.0)	1	(5.0)			5	(25.0)				
口内炎	2	(10.0)					2	(10.0)				
消化不良	5	(25.0)					4	(20.0)				
口内乾燥	2	(10.0)					1	(5.0)				
放屁	1	(5.0)					1	(5.0)				
腹部膨満	4	(20.0)					1	(5.0)				
上腹部痛	2	(10.0)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （%）
胃食道逆流性疾患	3 (15.0)			1 (5.0)		
歯痛	2 (10.0)					
大腸炎	1 (5.0)	1 (5.0)		1 (5.0)	1 (5.0)	
嚥下障害	3 (15.0)					
口腔内痛	4 (20.0)			3 (15.0)		
下腹部痛	1 (5.0)					
肛門の炎症	1 (5.0)			1 (5.0)		
腹水	1 (5.0)					
呼気臭	1 (5.0)					
便意切迫	1 (5.0)			1 (5.0)		
齲歯	1 (5.0)					
十二指腸炎	1 (5.0)	1 (5.0)		1 (5.0)		
血便排泄	1 (5.0)					
口腔内潰瘍形成	1 (5.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20								
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 （ %）			
口の錯感覚	1 (5.0)								
筋骨格系および結合組織障害	19 (95.0)	2 (10.0)		12 (60.0)	1 (5.0)				
関節痛	9 (45.0)	2 (10.0)		7 (35.0)	1 (5.0)				
背部痛	6 (30.0)			1 (5.0)					
筋肉痛	5 (25.0)			2 (10.0)					
側腹部痛	2 (10.0)								
頚部痛	2 (10.0)								
四肢痛	6 (30.0)			1 (5.0)					
筋骨格系胸痛	5 (25.0)			1 (5.0)					
筋痙縮	5 (25.0)			4 (20.0)					
筋力低下	2 (10.0)								
筋骨格痛	4 (20.0)			1 (5.0)					
顎痛	1 (5.0)								
関節炎	1 (5.0)			1 (5.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
関節腫脹	1	(5.0)					1	(5.0)				
肋軟骨炎	1	(5.0)										
下肢腫瘤	1	(5.0)										
筋攣縮	2	(10.0)										
顎骨壊死	1	(5.0)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(85.0)	2	(10.0)			12	(60.0)	1	(5.0)		
咳嗽	13	(65.0)					4	(20.0)				
呼吸困難	4	(20.0)					1	(5.0)				
鼻閉	1	(5.0)										
アレルギー性鼻炎	1	(5.0)										
発声障害	5	(25.0)					4	(20.0)				
労作性呼吸困難	3	(15.0)	1	(5.0)			3	(15.0)	1	(5.0)		
口腔咽頭痛	3	(15.0)					2	(10.0)				
副鼻腔うっ血	1	(5.0)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20								
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	（%）
しゃっくり	1	(5.0)					1	(5.0)				
肺臓炎	1	(5.0)					1	(5.0)				
喀血	2	(10.0)					1	(5.0)				
上気道咳症候群	1	(5.0)										
副鼻腔分泌過多	1	(5.0)										
肺塞栓症	1	(5.0)	1	(5.0)								
鼻漏	1	(5.0)										
咽喉刺激感	1	(5.0)										
鼻出血	2	(10.0)					1	(5.0)				
咽頭の炎症	1	(5.0)					1	(5.0)				
胸膜痛	1	(5.0)										
睡眠時無呼吸症候群	1	(5.0)										
喀痰増加	1	(5.0)										
臨床検査	12	(60.0)	6	(30.0)			11	(55.0)	5	(25.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(30.0)	4	(20.0)			6	(30.0)	4	(20.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(25.0)	4	(20.0)			5	(25.0)	4	(20.0)		
血中クレアチニン増加	2	(10.0)	1	(5.0)			1	(5.0)				
体重減少	4	(20.0)					3	(15.0)				
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(15.0)					3	(15.0)				
リンパ球数減少	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
白血球数減少	1	(5.0)					1	(5.0)				
血中コレステロール増加	1	(5.0)										
皮膚および皮下組織障害	17	(85.0)					16	(80.0)				
そう痒症	9	(45.0)					7	(35.0)				
発疹	7	(35.0)					5	(25.0)				
皮膚乾燥	3	(15.0)					2	(10.0)				
斑状丘疹状皮疹	4	(20.0)					3	(15.0)				
多汗症	2	(10.0)					1	(5.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （ %）
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.0)			1 (5.0)		
寝汗	1 (5.0)			1 (5.0)		
蕁麻疹	1 (5.0)					
脱毛症	2 (10.0)			2 (10.0)		
紅斑	2 (10.0)			2 (10.0)		
全身性そう痒症	1 (5.0)			1 (5.0)		
丘疹性皮疹	1 (5.0)			1 (5.0)		
そう痒性皮疹	1 (5.0)					
皮膚剥脱	2 (10.0)			2 (10.0)		
皮膚病変	1 (5.0)					
毛髪変色	4 (20.0)			4 (20.0)		
異汗性湿疹	1 (5.0)					
斑状出血	1 (5.0)			1 (5.0)		
毛髪成長異常	1 (5.0)			1 (5.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
過角化	1	(5.0)										
乾癬	1	(5.0)										
紫斑	1	(5.0)					1	(5.0)				
全身性皮疹	1	(5.0)					1	(5.0)				
皮膚変色	1	(5.0)					1	(5.0)				
皮膚腫瘤	1	(5.0)										
神経系障害	15	(75.0)	1	(5.0)			11	(55.0)	1	(5.0)		
頭痛	5	(25.0)	1	(5.0)			1	(5.0)				
浮動性めまい	3	(15.0)	1	(5.0)			2	(10.0)	1	(5.0)		
味覚異常	10	(50.0)					10	(50.0)				
錯感覚	1	(5.0)										
振戦	1	(5.0)										
失神	1	(5.0)	1	(5.0)								
末梢性ニューロパチー	2	(10.0)					2	(10.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （ %）
下肢静止不能症候群	1 (5.0)					
痙攣発作	1 (5.0)					
運動失調	1 (5.0)					
手根管症候群	1 (5.0)					
小脳症候群	1 (5.0)					
てんかん	1 (5.0)					
知覚過敏	2 (10.0)			2 (10.0)		
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.0)					
傾眠	1 (5.0)			1 (5.0)		
会話障害	1 (5.0)					
感染症および寄生虫症	16 (80.0)	3 (15.0)		4 (20.0)		
上気道感染	7 (35.0)			1 (5.0)		
副鼻腔炎	1 (5.0)					
肺感染	1 (5.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
肺炎	4	(20.0)	2	(10.0)								
皮膚感染	1	(5.0)					1	(5.0)				
尿路感染	2	(10.0)										
蜂巣炎	1	(5.0)										
耳感染	1	(5.0)										
真菌性性器感染	1	(5.0)										
鼻炎	1	(5.0)										
穿孔性虫垂炎	1	(5.0)	1	(5.0)								
歯肉炎	1	(5.0)					1	(5.0)				
鼠径部膿瘍	1	(5.0)										
咬傷感染	1	(5.0)										
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(5.0)										
処置後感染	1	(5.0)										
白癬感染	1	(5.0)					1	(5.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
ウイルス感染	1	(5.0)	1	(5.0)								
代謝および栄養障害	15	(75.0)	6	(30.0)			12	(60.0)	2	(10.0)		
食欲減退	11	(55.0)					8	(40.0)				
脱水	6	(30.0)	2	(10.0)			2	(10.0)				
高血糖	4	(20.0)	2	(10.0)			3	(15.0)	2	(10.0)		
低ナトリウム血症	1	(5.0)										
高カリウム血症	2	(10.0)	2	(10.0)								
高カルシウム血症	2	(10.0)										
低カリウム血症	1	(5.0)										
低マグネシウム血症	5	(25.0)										
低リン酸血症	2	(10.0)	1	(5.0)								
低カルシウム血症	2	(10.0)	1	(5.0)								
糖尿病	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(5.0)	1	(5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （%）
高リン酸塩血症	1 (5.0)					
低血糖	2 (10.0)					
過小食	1 (5.0)	1 (5.0)				
多飲症	1 (5.0)					
精神障害	5 (25.0)					
不眠症	4 (20.0)					
不安	2 (10.0)					
易刺激性	1 (5.0)					
傷害、中毒および処置合併症	7 (35.0)			1 (5.0)		
注入に伴う反応	1 (5.0)			1 (5.0)		
皮膚擦過傷	1 (5.0)					
転倒	1 (5.0)					
サンバーン	1 (5.0)					
処置後合併症	1 (5.0)					

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （%）
処置による疼痛	3 (15.0)					
腎および尿路障害	5 (25.0)			3 (15.0)		
急性腎不全	1 (5.0)					
蛋白尿	1 (5.0)			1 (5.0)		
血尿	2 (10.0)			2 (10.0)		
夜間頻尿	1 (5.0)			1 (5.0)		
頻尿	2 (10.0)					
高窒素血症	1 (5.0)					
多尿	1 (5.0)					
尿閉	1 (5.0)					
心臓障害	3 (15.0)	1 (5.0)		1 (5.0)	1 (5.0)	
動悸	1 (5.0)					
心房細動	1 (5.0)					
左室機能不全	1 (5.0)	1 (5.0)		1 (5.0)	1 (5.0)	

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 14）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	4	(20.0)	1	(5.0)			4	(20.0)	1	(5.0)		
甲状腺機能低下症	4	(20.0)	1	(5.0)			4	(20.0)	1	(5.0)		
眼障害	6	(30.0)					2	(10.0)				
霧視	1	(5.0)										
光視症	2	(10.0)										
硝子体浮遊物	2	(10.0)					1	(5.0)				
眼痛	1	(5.0)										
視力障害	1	(5.0)					1	(5.0)				
硝子体剥離	1	(5.0)										
硝子体出血	1	(5.0)										
血管障害	14	(70.0)	4	(20.0)			8	(40.0)	3	(15.0)		
高血圧	8	(40.0)	2	(10.0)			5	(25.0)	2	(10.0)		
潮紅	3	(15.0)					3	(15.0)				
ほてり	2	(10.0)					1	(5.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
低血圧	5	(25.0)	1	(5.0)								
起立性低血圧	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
血腫	1	(5.0)										
起立性高血圧	1	(5.0)	1	(5.0)								
血液およびリンパ系障害	3	(15.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
貧血	3	(15.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
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	(15.0)	1	(5.0)	1	(5.0)						
悪性新生物進行	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(5.0)						
悪性腹水	1	(5.0)										
耳および迷路障害	3	(15.0)										
耳閉	1	(5.0)										
耳鳴	2	(10.0)										
生殖系および乳房障害	3	(15.0)										
勃起不全	1	(5.0)										

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-3　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20					
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 （%）
乳房腫瘤	1 (5.0)					
精巣痛	1 (5.0)					
肝胆道系障害	2 (10.0)	1 (5.0)		1 (5.0)		
自己免疫性肝炎	1 (5.0)			1 (5.0)		
胆管炎	1 (5.0)	1 (5.0)				
免疫系障害	1 (5.0)	1 (5.0)				
アナフィラキシー反応	1 (5.0)	1 (5.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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)										
無力症	3	(6.4)					1	(2.1)				
胸部不快感	2	(4.3)										
インフルエンザ様疾患	2	(4.3)										
粘膜の炎症	2	(4.3)					1	(2.1)				
小結節	2	(4.3)										
非心臓性胸痛	2	(4.3)										
浮腫	2	(4.3)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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	（%）
疼痛	2	(4.3)										
全身性炎症反応症候群	2	(4.3)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
温度変化不耐症	2	(4.3)					2	(4.3)				
腋窩痛	1	(2.1)										
不快感	1	(2.1)										
早期満腹	1	(2.1)					1	(2.1)				
顔面浮腫	1	(2.1)										
顔面痛	1	(2.1)										
異常感	1	(2.1)										
熱感	1	(2.1)					1	(2.1)				
歩行障害	1	(2.1)										
倦怠感	1	(2.1)										
腫瘤	1	(2.1)										
粘膜潰瘍	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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	（%）
末梢腫脹	1	(2.1)										
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)				
放屁	5	(10.6)					4	(8.5)				
腹部膨満	4	(8.5)					1	(2.1)				
上腹部痛	4	(8.5)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
胃食道逆流性疾患	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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	（%）
歯痛	3	(6.4)										
腹部不快感	2	(4.3)										
肛門出血	2	(4.3)										
大腸炎	2	(4.3)					2	(4.3)				
痔核	2	(4.3)										
腹部ヘルニア	1	(2.1)										
嚥下障害	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)		
消化管浮腫	1	(2.1)										
歯肉痛	1	(2.1)										
口唇水疱	1	(2.1)										
下部消化管出血	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
食道痙攣	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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	（%）
食道炎	1	(2.1)										
口腔内痛	1	(2.1)										
肛門周囲痛	1	(2.1)										
レッチング	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)		
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)				
筋痙縮	3	(6.4)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 5）

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	（%）
筋力低下	3	(6.4)										
筋骨格痛	3	(6.4)					1	(2.1)				
顎痛	2	(4.3)										
関節炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
骨痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
滑液包炎	1	(2.1)										
鼠径部痛	1	(2.1)	1	(2.1)								
関節滲出液	1	(2.1)					1	(2.1)				
関節硬直	1	(2.1)					1	(2.1)				
関節腫脹	1	(2.1)					1	(2.1)				
筋骨格硬直	1	(2.1)					1	(2.1)				
変形性関節症	1	(2.1)										
脊椎痛	1	(2.1)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	(76.6)	5	(10.6)			16	(34.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 6）

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	（%）
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)								
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)				
低酸素症	4	(8.5)	1	(2.1)			3	(6.4)				
副鼻腔うっ血	4	(8.5)					1	(2.1)				
しゃっくり	3	(6.4)										
肺臓炎	3	(6.4)					3	(6.4)				
喀血	2	(4.3)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 7）

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	（%）
湿性咳嗽	2	(4.3)					1	(2.1)				
気道うっ血	2	(4.3)										
上気道咳症候群	2	(4.3)										
嚢胞性肺疾患	1	(2.1)										
副鼻腔不快感	1	(2.1)										
副鼻腔分泌過多	1	(2.1)										
肺塞栓症	1	(2.1)	1	(2.1)								
鼻漏	1	(2.1)										
副鼻腔障害	1	(2.1)										
くしゃみ	1	(2.1)										
咽喉刺激感	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)		

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 8）

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	（%）
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)				
アミラーゼ増加	4	(8.5)	2	(4.3)			4	(8.5)	2	(4.3)		
血小板数減少	3	(6.4)	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)				
血中リン減少	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)				
血中トリグリセリド増加	1	(2.1)										
呼吸音異常	1	(2.1)										
心電図ＱＴ延長	1	(2.1)										
心拍数増加	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 9）

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	（%）
リンパ球数減少	1	(2.1)	1	(2.1)								
好中球数減少	1	(2.1)					1	(2.1)				
酸素飽和度低下	1	(2.1)										
血小板数増加	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
遊離サイロキシン増加	1	(2.1)					1	(2.1)				
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.1)										
遊離トリヨードチロニン増加	1	(2.1)					1	(2.1)				
尿量減少	1	(2.1)										
白血球数減少	1	(2.1)					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)				
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 10）

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 （%）
多汗症	5 (10.6)			4 (8.5)		
ざ瘡様皮膚炎	3 (6.4)			3 (6.4)		
寝汗	3 (6.4)			1 (2.1)		
斑状皮疹	3 (6.4)			1 (2.1)		
蕁麻疹	3 (6.4)			2 (4.3)		
脱毛症	2 (4.3)			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)		
皮膚病変	2 (4.3)			1 (2.1)		
接触性皮膚炎	1 (2.1)					
薬疹	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 11）

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 （%）
湿疹	1 (2.1)					
毛髪変色	1 (2.1)					
嵌入爪	1 (2.1)					
皮膚疼痛	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)					
皮膚障害	1 (2.1)					
顔面腫脹	1 (2.1)					
毛細血管拡張症	1 (2.1)					
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)		
錯感覚	4 (8.5)	1 (2.1)		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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 12）

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	（%）
振戦	3	(6.4)										
失神寸前の状態	2	(4.3)	1	(2.1)								
失神	2	(4.3)	2	(4.3)								
平衡障害	1	(2.1)	1	(2.1)								
注意力障害	1	(2.1)										
体位性めまい	1	(2.1)										
異常感覚	1	(2.1)										
頭蓋内出血	1	(2.1)										
感覚鈍麻	1	(2.1)										
嗜眠	1	(2.1)					1	(2.1)				
末梢性ニューロパチー	1	(2.1)					1	(2.1)				
嗅神経障害	1	(2.1)					1	(2.1)				
下肢静止不能症候群	1	(2.1)										
坐骨神経痛	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 13）

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	（%）
痙攣発作	1	(2.1)										
副鼻腔炎に伴う 頭痛	1	(2.1)										
一過性全健忘	1	(2.1)										
血管原性脳浮腫	1	(2.1)										
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)										
副鼻腔炎	4	(8.5)										
帯状疱疹	2	(4.3)										
肺感染	2	(4.3)	2	(4.3)								
肺炎	2	(4.3)	1	(2.1)								
皮膚感染	2	(4.3)	1	(2.1)								
尿路感染	2	(4.3)										
膣感染	2	(4.3)										
外陰部炎	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 14）

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	（%）
蜂巣炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
結膜炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
コクサッキーウイルス感染	1	(2.1)										
憩室炎	1	(2.1)										
耳感染	1	(2.1)										
毛包炎	1	(2.1)										
胃腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
真菌性性器感染	1	(2.1)										
口唇感染	1	(2.1)										
鼻咽頭炎	1	(2.1)										
眼部単純ヘルペス	1	(2.1)										
術後創感染	1	(2.1)										
膿疱性皮疹	1	(2.1)					1	(2.1)				
鼻炎	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 15）

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	（%）
陰嚢膿瘍	1	(2.1)										
歯膿瘍	1	(2.1)	1	(2.1)								
ウイルス性上気道感染	1	(2.1)										
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)				
高カルシウム血症	4	(8.5)	2	(4.3)			1	(2.1)	1	(2.1)		
低カリウム血症	3	(6.4)					2	(4.3)				
低マグネシウム血症	3	(6.4)					2	(4.3)				
低リン酸血症	3	(6.4)					2	(4.3)				
低アルブミン血症	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 16）

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 （%）
低カルシウム血症	1 (2.1)					
鉄欠乏	1 (2.1)					
精神障害	18 (38.3)	1 (2.1)				
不眠症	9 (19.1)					
不安	7 (14.9)					
錯乱状態	2 (4.3)					
精神状態変化	2 (4.3)	1 (2.1)				
感情不安定	1 (2.1)					
譫妄	1 (2.1)					
うつ病	1 (2.1)					
幻覚	1 (2.1)					
悪夢	1 (2.1)					
睡眠障害	1 (2.1)					
傷害、中毒および処置合併症	14 (29.8)	1 (2.1)		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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 17）

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	（%）
注入に伴う反応	5	(10.6)					5	(10.6)				
裂傷	3	(6.4)										
皮膚擦過傷	3	(6.4)										
挫傷	2	(4.3)										
転倒	2	(4.3)										
足関節部骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								
節足動物咬傷	1	(2.1)										
眼挫傷	1	(2.1)										
切開部位痛	1	(2.1)										
靱帯捻挫	1	(2.1)										
サンバーン	1	(2.1)										
熱傷	1	(2.1)										
手首関節骨折	1	(2.1)										
腎および尿路障害	14	(29.8)	2	(4.3)			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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 18）

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	（%）
急性腎不全	4	(8.5)	2	(4.3)			1	(2.1)	1	(2.1)		
蛋白尿	3	(6.4)					3	(6.4)				
腎不全	3	(6.4)	1	(2.1)			3	(6.4)	1	(2.1)		
膀胱拡大	1	(2.1)										
着色尿	1	(2.1)										
排尿困難	1	(2.1)										
血尿	1	(2.1)										
尿意切迫	1	(2.1)										
夜間頻尿	1	(2.1)										
頻尿	1	(2.1)										
尿細管間質性腎炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
尿失禁	1	(2.1)										
尿路障害	1	(2.1)										
心臓障害	13	(27.7)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 19）

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	（%）
動悸	6	(12.8)										
頻脈	5	(10.6)										
洞性頻脈	3	(6.4)					1	(2.1)				
心房細動	2	(4.3)					1	(2.1)				
徐脈	2	(4.3)										
洞性徐脈	1	(2.1)										
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)				
副腎機能不全	3	(6.4)	1	(2.1)			2	(4.3)				
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)				
下垂体機能低下症	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
原発性副腎機能不全	1	(2.1)										
眼障害	12	(25.5)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 20）

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 （%）
霧視	6 (12.8)					
流涙増加	3 (6.4)					
眼そう痒症	2 (4.3)					
光視症	2 (4.3)					
硝子体浮遊物	2 (4.3)					
眼の障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
眼痛	1 (2.1)			1 (2.1)		
眼充血	1 (2.1)					
眼窩周囲浮腫	1 (2.1)					
ぶどう膜炎	1 (2.1)			1 (2.1)		
視力障害	1 (2.1)					
血管障害	11 (23.4)	3 (6.4)		7 (14.9)		
高血圧	4 (8.5)	2 (4.3)		1 (2.1)		
潮紅	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 21）

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	（%）
ほてり	3	(6.4)					3	(6.4)				
低血圧	3	(6.4)	1	(2.1)								
深部静脈血栓症	1	(2.1)										
起立性低血圧	1	(2.1)										
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)		
白血球増加症	2	(4.3)	1	(2.1)								
血小板減少症	2	(4.3)	1	(2.1)			1	(2.1)				
リンパ節痛	1	(2.1)										
リンパ球減少症	1	(2.1)										
メトヘモグロビン血症	1	(2.1)	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)						
脂肪腫	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 22）

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	（%）
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)		
耳および迷路障害	4	(8.5)					1	(2.1)				
耳痛	2	(4.3)										
耳垢栓塞	1	(2.1)										
耳不快感	1	(2.1)										
耳そう痒症	1	(2.1)					1	(2.1)				
鼓膜障害	1	(2.1)										
回転性めまい	1	(2.1)										
生殖系および乳房障害	3	(6.4)					1	(2.1)				
月経困難症	1	(2.1)										
勃起不全	1	(2.1)					1	(2.1)				
月経過多	1	(2.1)										
会陰痛	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 試験）（続き 23）

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	（%）
膣出血	1	(2.1)										
肝胆道系障害	2	(4.3)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
自己免疫性肝炎	2	(4.3)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
免疫系障害	2	(4.3)					1	(2.1)				
サルコイドーシス	1	(2.1)					1	(2.1)				
季節性アレルギー	1	(2.1)										
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(2.1)										
色覚異常	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）

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)				
胸痛	1	(2.1)										
無力症	4	(8.5)					2	(4.3)				
胸部不快感	2	(4.3)					2	(4.3)				
インフルエンザ様疾患	2	(4.3)					1	(2.1)				
粘膜の炎症	4	(8.5)					1	(2.1)				
浮腫	1	(2.1)					1	(2.1)				
疼痛	6	(12.8)	4	(8.5)								
早期満腹	2	(4.3)					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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
顔面浮腫	1	(2.1)					1	(2.1)				
顔面痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
歩行障害	1	(2.1)					1	(2.1)				
倦怠感	1	(2.1)										
カテーテル留置部位分泌物	1	(2.1)										
カテーテル留置部位腫脹	1	(2.1)										
限局性浮腫	1	(2.1)					1	(2.1)				
分泌物分泌	1	(2.1)										
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
消化不良	1	(2.1)					1	(2.1)				
口内乾燥	8	(17.0)					4	(8.5)				
放屁	3	(6.4)					2	(4.3)				
腹部膨満	5	(10.6)					2	(4.3)				
上腹部痛	3	(6.4)										
胃食道逆流性疾患	1	(2.1)										
歯痛	2	(4.3)										
腹部不快感	2	(4.3)					1	(2.1)				
大腸炎	7	(14.9)	7	(14.9)			7	(14.9)	7	(14.9)		
痔核	3	(6.4)										
歯肉痛	1	(2.1)										
口腔内痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
肛門直腸不快感	1	(2.1)										
腹水	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 3）

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	（%）
自己免疫性大腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
顕微鏡的大腸炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
軟便	1	(2.1)					1	(2.1)				
胃出血	1	(2.1)			1	(2.1)						
胃腸出血	1	(2.1)	1	(2.1)								
舌痛	2	(4.3)					1	(2.1)				
大腸閉塞	1	(2.1)	1	(2.1)								
口腔内過角化	1	(2.1)										
口腔粘膜水疱形成	1	(2.1)					1	(2.1)				
排便痛	1	(2.1)										
膵炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
小腸閉塞	1	(2.1)	1	(2.1)								
舌苔	1	(2.1)										
舌出血	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 4）

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)				
側腹部痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
四肢痛	5	(10.6)										
筋骨格系胸痛	1	(2.1)										
筋痙縮	4	(8.5)										
筋力低下	6	(12.8)					2	(4.3)				
筋骨格痛	5	(10.6)	1	(2.1)			1	(2.1)				
顎痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
骨痛	2	(4.3)										
鼡径部痛	1	(2.1)										
関節硬直	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
関節腫脹	2	(4.3)					1	(2.1)				
筋骨格硬直	4	(8.5)					1	(2.1)				
筋膜炎	1	(2.1)										
筋骨格不快感	1	(2.1)										
多発性関節炎	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
変形性脊椎症	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)				
発声障害	4	(8.5)					2	(4.3)				
労作性呼吸困難	4	(8.5)					3	(6.4)				
喘鳴	2	(4.3)										
口腔咽頭痛	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
低酸素症	3	(6.4)	2	(4.3)								
副鼻腔うっ血	2	(4.3)										
しゃっくり	1	(2.1)										
肺臓炎	5	(10.6)					5	(10.6)				
喀血	3	(6.4)										
湿性咳嗽	3	(6.4)										
上気道咳症候群	2	(4.3)										
副鼻腔分泌過多	1	(2.1)										
肺塞栓症	1	(2.1)	1	(2.1)								
鼻漏	2	(4.3)										
くしゃみ	1	(2.1)										
無気肺	2	(4.3)			1	(2.1)						
喉頭痛	1	(2.1)										
起坐呼吸	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
肺うっ血	1	(2.1)										
肺水腫	1	(2.1)										
頻呼吸	1	(2.1)										
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)		
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)		
体重増加	4	(8.5)					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)		
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)		
リンパ球数減少	4	(8.5)	4	(8.5)			4	(8.5)	4	(8.5)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
好中球数減少	1	(2.1)	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)		
尿量減少	1	(2.1)										
白血球数減少	2	(4.3)										
細菌検査陽性	1	(2.1)	1	(2.1)								
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(2.1)										
血中尿酸増加	1	(2.1)	1	(2.1)			1	(2.1)	1	(2.1)		
コンピュータ断層撮影異常	1	(2.1)										
心拍数不整	1	(2.1)										
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)				
皮膚乾燥	4	(8.5)					4	(8.5)				
斑状丘疹状皮疹	8	(17.0)	1	(2.1)			8	(17.0)	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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 （%）
多汗症	2 (4.3)					
寝汗	4 (8.5)			2 (4.3)		
斑状皮疹	2 (4.3)			2 (4.3)		
脱毛症	1 (2.1)			1 (2.1)		
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)					
皮膚病変	2 (4.3)					
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)					
毛髪成長異常	1 (2.1)					
毛質異常	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 10）

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	（%）
過角化	1	(2.1)										
多毛症	1	(2.1)					1	(2.1)				
光線過敏性反応	2	(4.3)					2	(4.3)				
皮膚色素過剰	1	(2.1)					1	(2.1)				
乾皮症	1	(2.1)					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)				
錯感覚	3	(6.4)					1	(2.1)				
振戦	2	(4.3)										
失神	1	(2.1)	1	(2.1)								
平衡障害	1	(2.1)					1	(2.1)				
注意力障害	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 11）

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 （%）
感覚鈍麻	1 (2.1)					
嗜眠	1 (2.1)			1 (2.1)		
末梢性ニューロパチー	3 (6.4)			2 (4.3)		
坐骨神経痛	3 (6.4)					
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.1)					
手根管症候群	1 (2.1)					
認知障害	3 (6.4)			3 (6.4)		
顔面神経障害	1 (2.1)					
知覚過敏	1 (2.1)			1 (2.1)		
記憶障害	1 (2.1)					
末梢性感覚ニューロパチー	3 (6.4)			1 (2.1)		
可逆性後白質脳症症候群	1 (2.1)	1 (2.1)				
傾眠	2 (4.3)					
脊髄圧迫	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 12）

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	（%）
一過性脳虚血発作	1	(2.1)										
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)										
副鼻腔炎	3	(6.4)										
帯状疱疹	1	(2.1)										
肺炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
皮膚感染	1	(2.1)										
尿路感染	3	(6.4)										
結膜炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
鼻咽頭炎	2	(4.3)										
膿疱性皮疹	2	(4.3)					2	(4.3)				
鼻炎	2	(4.3)										
歯膿瘍	1	(2.1)										
四肢膿瘍	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 13）

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	（%）
口角口唇炎	2	(4.3)					2	(4.3)				
菌血症	1	(2.1)	1	(2.1)								
感染性小腸結腸炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
眼感染	1	(2.1)										
真菌感染	1	(2.1)										
皮膚真菌感染	1	(2.1)										
ウイルス性胃腸炎	1	(2.1)										
鼠径部感染	1	(2.1)										
口腔カンジダ症	2	(4.3)					1	(2.1)				
口腔ヘルペス	1	(2.1)										
レジオネラ菌性肺炎	1	(2.1)	1	(2.1)								
化膿性分泌物	1	(2.1)										
軟部組織感染	1	(2.1)										
ブドウ球菌感染	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 14）

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	（%）
歯感染	1	(2.1)										
ウイルス感染	1	(2.1)										
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)		
高カリウム血症	4	(8.5)	1	(2.1)			2	(4.3)				
高カルシウム血症	5	(10.6)					3	(6.4)				
低カリウム血症	4	(8.5)	1	(2.1)			1	(2.1)				
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)				
低カルシウム血症	4	(8.5)	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 15）

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 （%）
水分過負荷	1 (2.1)					
高ナトリウム血症	1 (2.1)					
低血糖	3 (6.4)			1 (2.1)		
ビタミンD 欠乏	1 (2.1)					
精神障害	19 (40.4)	2 (4.3)		5 (10.6)		
不眠症	9 (19.1)			1 (2.1)		
不安	4 (8.5)	1 (2.1)				
錯乱状態	1 (2.1)	1 (2.1)				
うつ病	2 (4.3)			1 (2.1)		
睡眠障害	1 (2.1)			1 (2.1)		
激越	1 (2.1)			1 (2.1)		
易刺激性	3 (6.4)			1 (2.1)		
リビド一減退	2 (4.3)			1 (2.1)		
落ち着きのなさ	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 16）

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	（%）
傷害、中毒および処置合併症	11	(23.4)	2	(4.3)			1	(2.1)				
注入に伴う反応	1	(2.1)					1	(2.1)				
皮膚擦過傷	3	(6.4)										
挫傷	3	(6.4)										
転倒	1	(2.1)										
切開部位痛	1	(2.1)										
靱帯捻挫	1	(2.1)										
骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								
上腕骨骨折	1	(2.1)										
切開部位そう痒感	1	(2.1)										
肉離れ	2	(4.3)										
脊椎骨折	1	(2.1)	1	(2.1)								
腎および尿路障害	17	(36.2)	3	(6.4)			6	(12.8)	1	(2.1)		
急性腎不全	3	(6.4)	2	(4.3)			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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 17）

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	（%）
蛋白尿	6	(12.8)	1	(2.1)			4	(8.5)				
排尿困難	1	(2.1)										
血尿	2	(4.3)					2	(4.3)				
夜間頻尿	3	(6.4)										
頻尿	2	(4.3)										
尿路障害	1	(2.1)										
排尿躊躇	2	(4.3)										
尿閉	1	(2.1)										
尿路痛	1	(2.1)										
尿流量減少	1	(2.1)										
心臓障害	10	(21.3)	1	(2.1)			3	(6.4)				
動悸	3	(6.4)					1	(2.1)				
頻脈	2	(4.3)					1	(2.1)				
洞性頻脈	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 18）

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	（%）
心房細動	2	(4.3)										
徐脈	2	(4.3)	1	(2.1)			1	(2.1)				
急性冠動脈症候群	1	(2.1)										
右脚ブロック	1	(2.1)										
左房拡張	1	(2.1)										
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)				
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)				
自己免疫性甲状腺炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
下垂体炎	2	(4.3)					2	(4.3)				
甲状腺炎	1	(2.1)					1	(2.1)				
眼障害	12	(25.5)					3	(6.4)				
霧視	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 19）

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	（%）
流涙増加	5	(10.6)					1	(2.1)				
眼そう痒症	1	(2.1)										
光視症	1	(2.1)										
眼充血	2	(4.3)										
眼窩周囲浮腫	1	(2.1)					1	(2.1)				
結膜出血	1	(2.1)										
眼乾燥	2	(4.3)					1	(2.1)				
眼刺激	1	(2.1)										
黄疸眼	1	(2.1)					1	(2.1)				
視神経障害	1	(2.1)					1	(2.1)				
視神経乳頭浮腫	1	(2.1)					1	(2.1)				
羞明	2	(4.3)										
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)		

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 20）

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	（%）
潮紅	6	(12.8)					4	(8.5)				
ほてり	4	(8.5)					1	(2.1)				
低血圧	7	(14.9)	1	(2.1)			1	(2.1)				
塞栓症	1	(2.1)										
血腫	1	(2.1)										
出血	1	(2.1)										
血栓症	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)		
血小板減少症	2	(4.3)					1	(2.1)				
リンパ球減少症	2	(4.3)	1	(2.1)			2	(4.3)	1	(2.1)		
リンパ節症	2	(4.3)										
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	(4.3)			1	(2.1)						
悪性新生物進行	2	(4.3)			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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 21）

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	（%）
耳および迷路障害	3	(6.4)					2	(4.3)				
耳痛	1	(2.1)					1	(2.1)				
耳閉	1	(2.1)										
聴力低下	1	(2.1)					1	(2.1)				
生殖系および乳房障害	4	(8.5)										
骨盤痛	1	(2.1)										
性機能不全	1	(2.1)										
精巣障害	1	(2.1)										
外陰腟そう痒症	1	(2.1)										
肝胆道系障害	3	(6.4)	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)		
胆嚢ポリープ	1	(2.1)										
免疫系障害	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-5　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 22）

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 （%）
季節性アレルギー	2 (4.3)					
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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）

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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 1）

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	（%）
倦怠感	1	(16.7)					1	(16.7)				
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 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（MedDRAによるSOC・PT分類）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
レッチング	1	(16.7)										
下腹部痛	1	(16.7)										
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 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	（%）
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)										
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 4）

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)		
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 5）
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	（%）
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)				
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)								

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 6）

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	（%）
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)								
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 7）

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	（%）
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)										
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 8）

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	（%）
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)								
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)				

医師から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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き 9）
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	（%）
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)		
血管障害	4	(66.7)	2	(33.3)			3	(50.0)	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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 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	（%）
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（CA209016 試験）Table S.6.2 及び Table S.6.3.1 から改変］

表 2.7.6.5-7　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	3	(42.9)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(14.3)	1	(14.3)								
ヘルニア	1	(14.3)	1	(14.3)								
神経系障害	1	(14.3)					1	(14.3)				
末梢性ニューロパチー	1	(14.3)					1	(14.3)				
腎および尿路障害	1	(14.3)					1	(14.3)				
急性腎不全	1	(14.3)					1	(14.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-8　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	16	(61.5)	14	(53.8)	1	(3.8)	12	(46.2)	10	(38.5)	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	(3.8)			1	(3.8)						
悪性新生物進行	1	(3.8)			1	(3.8)						
骨転移	1	(3.8)	1	(3.8)								
胃腸障害	2	(7.7)	2	(7.7)			2	(7.7)	2	(7.7)		
下痢	2	(7.7)	2	(7.7)			2	(7.7)	2	(7.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.8)					1	(3.8)				
発熱	1	(3.8)					1	(3.8)				
感染症および寄生虫症	2	(7.7)	2	(7.7)								
肺炎	1	(3.8)	1	(3.8)								
限局性感染	1	(3.8)	1	(3.8)								
臨床検査	4	(15.4)	3	(11.5)			4	(15.4)	3	(11.5)		
血小板数減少	1	(3.8)					1	(3.8)				
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-8　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
リパーゼ増加	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
筋骨格系および結合組織障害	2	(7.7)	2	(7.7)			1	(3.8)	1	(3.8)		
筋力低下	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
四肢痛	1	(3.8)	1	(3.8)								
神経系障害	2	(7.7)	2	(7.7)			1	(3.8)	1	(3.8)		
末梢性運動ニューロパチー	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
失神	1	(3.8)	1	(3.8)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(7.7)	2	(7.7)			1	(3.8)	1	(3.8)		
肺臓炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
肺塞栓症	1	(3.8)	1	(3.8)								
腎および尿路障害	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
急性腎不全	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
代謝および栄養障害	5	(19.2)	5	(19.2)			4	(15.4)	4	(15.4)		

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-8　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	（%）
脱水	2	(7.7)	2	(7.7)			1	(3.8)	1	(3.8)		
低ナトリウム血症	3	(11.5)	3	(11.5)			3	(11.5)	3	(11.5)		
血液およびリンパ系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
血小板減少症	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
肝胆道系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
急性肝炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
皮膚および皮下組織障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
斑状丘疹状皮疹	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
血管障害	1	(3.8)	1	(3.8)								
出血	1	(3.8)	1	(3.8)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	13	(65.0)	10	(50.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	2	(10.0)	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）	3	(15.0)	1	(5.0)	1	(5.0)						
悪性新生物進行	2	(10.0)	1	(5.0)	1	(5.0)						
悪性腹水	1	(5.0)										
胃腸障害	3	(15.0)	3	(15.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
下痢	2	(10.0)	2	(10.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
腹痛	1	(5.0)	1	(5.0)								
大腸炎	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
十二指腸炎	1	(5.0)	1	(5.0)								
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.0)			1	(5.0)	1	(5.0)				
発熱	2	(10.0)					1	(5.0)				
突然死	1	(5.0)			1	(5.0)						
感染症および寄生虫症	5	(25.0)	3	(15.0)								
肺炎	2	(10.0)	1	(5.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
穿孔性虫垂炎	1	(5.0)	1	(5.0)								
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(5.0)										
ウイルス感染	1	(5.0)	1	(5.0)								
臨床検査	2	(10.0)	2	(10.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
血中クレアチニン増加	1	(5.0)	1	(5.0)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.0)					1	(5.0)				
関節痛	1	(5.0)					1	(5.0)				
神経系障害	1	(5.0)										
頭痛	1	(5.0)										
失神	1	(5.0)										
代謝および栄養障害	2	(10.0)	2	(10.0)								
脱水	2	(10.0)	2	(10.0)								

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-9　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm P）（CA209016 試験）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	（%）
糖尿病性ケト アシド ーシス	1	(5.0)	1	(5.0)								
肝胆道系障害	1	(5.0)	1	(5.0)								
胆管炎	1	(5.0)	1	(5.0)								
血管障害	2	(10.0)	2	(10.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
低血圧	1	(5.0)	1	(5.0)								
起立性低血圧	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 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	（%）
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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 3）

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-11　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm I-3）（CA209016 試験）（続き 4）

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-12　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（Arm IN-3）（CA209016 試験）（続き）

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（CA209016 試験）Table S.6.3A 及び Table S.6.3B より改変］

表 2.7.6.5-13　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（Arm S のスニチニブとニボルマブ 2 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Sunitinib N = 7											
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	3	(42.9)	2	(28.6)	0	(0.0)	3	(42.9)	2	(28.6)	0	(0.0)
臨床検査	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
神経系障害	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
末梢性ニューロパチー	1	(14.3)					1	(14.3)				
錯感覚	1	(14.3)	1	(14.3)			1	(14.3)	1	(14.3)		
腎および尿路障害	1	(14.3)					1	(14.3)				
急性腎不全	1	(14.3)					1	(14.3)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-14　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（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	10	(38.5)	9	(34.6)	0	(0.0)	10	(38.5)	9	(34.6)	0	(0.0)
臨床検査	3	(11.5)	3	(11.5)			3	(11.5)	3	(11.5)		
リパーゼ増加	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
トランスアミナーゼ上昇	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
肝胆道系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
急性肝炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
血液およびリンパ系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
血小板減少症	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
胃腸障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
膵炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
代謝および栄養障害	2	(7.7)	2	(7.7)			2	(7.7)	2	(7.7)		
脱水	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
低ナトリウム血症	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-14　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（Arm S のスニチニブとニボルマブ 5 mg/kg の併用群）（CA209016 試験）（続き）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 5 mg/kg + Sunitinib N = 26											
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	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
筋力低下	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
神経系障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
末梢性運動ニューロパチー	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
腎および尿路障害	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
急性腎不全	2	(7.7)	1	(3.8)			2	(7.7)	1	(3.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
肺臓炎	1	(3.8)	1	(3.8)			1	(3.8)	1	(3.8)		
皮膚および皮下組織障害	1	(3.8)					1	(3.8)				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(3.8)					1	(3.8)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-15　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（Arm P）（CA209016 試験）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 2 mg/kg + Pazopanib N = 20											
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	(25.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	5	(25.0)	4	(20.0)	0	(0.0)
臨床検査	3	(15.0)	3	(15.0)			3	(15.0)	3	(15.0)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(15.0)	3	(15.0)			3	(15.0)	3	(15.0)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(15.0)	3	(15.0)			3	(15.0)	3	(15.0)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.0)					1	(5.0)				
肝胆道系障害	1	(5.0)					1	(5.0)				
自己免疫性肝炎	1	(5.0)					1	(5.0)				
心臓障害	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
左室機能不全	1	(5.0)	1	(5.0)			1	(5.0)	1	(5.0)		
胃腸障害	1	(5.0)					1	(5.0)				
十二指腸炎	1	(5.0)					1	(5.0)				

医師から報告された有害事象名は，CTCAE v4.0を用いて評価し，MedDRA ver 18.1J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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-16　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（Arm I-1）（CA209016 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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-17　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（Arm I-3）（CA209016 試験）

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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-17　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（Arm I-3）（CA209016 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（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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］

表 2.7.6.5-18　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（Arm IN-3）（CA209016 試験）

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（CA209016 試験）Table S.6.4B 及び Table S.6.4D より改変］