2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.3 臨床検査値の評価 59
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 64
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.7.4.6 市販後データ 69
2.7.4.7 付録 71

表

表 2.7.4.1-1 試験の概要 5
表 2.7.4.1-2 治験薬の投与状況 7
表 2.7.4.1-3 治験薬の投与状況（日本人） 7
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約 8
表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の要約（日本人） 9
表 2.7.4.2-3 発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 11
表 2.7.4.2-4 有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人） 16
表 2.7.4.2-5 死亡理由の内訳 24
表 2.7.4.2-6 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 26
表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人） 36
表 2.7.4.2-8 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 38
表 2.7.4.2-9 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（日本人） 44
表 2.7.4.2-10 内分泌障害の免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度 48
表 2.7.4.2-11 免疫調節療法を要した免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度 49
表 2.7.4.2-12 その他の留意すべき有害事象（因果関係又は免疫調節療法にかかわらないすべての事象）の発現頻度 59
表 2.7.4.3-1 肝機能検査値異常の発現頻度（国際単位） 61
表 2.7.4.3-2 肝機能検査値異常の発現頻度（国際単位）（日本人） 61
表 2.7.4.3-3 甲状腺機能検査値異常の発現頻度（国際単位） 63
表 2.7.4.3-4 甲状腺機能検査値異常の発現頻度（国際単位）（日本人） 64
表 2.7.4.5-1 年齢を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約 65

表 2.7.4.5-2　性別を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約 65
表 2.7.4.5-3　地域を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約 66
表 2.7.4.5-4　人種を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約 66
表 2.7.4.5-5　PD-L1 発現状況別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約 67
表 2.7.4.5-6　BRAF 遺伝子型別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約 68
表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度 72
表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人） 122
表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表 128
表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表 149
表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度 270
表 2.7.4.7-6　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人） 283
表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合） 284
表 2.7.4.7-8　免疫介在性有害事象の定義 368
表 2.7.4.7-9　その他の留意すべき有害事象の定義 372
表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位） 374
表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人） 384
表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度 394
表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度 444
表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度 494
表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度 520

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
238 試験	－	ONO-4538-21/CA209238 試験
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
free T3/FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
free T4/FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IMAE	Immune-mediated adverse events	免疫介在性有害事象
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MAX	Maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIN	Minimum	最小値
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PT	Preferred term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
TSH	Thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

悪性黒色腫患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）（以下，ニボルマブ）の術後補助療法の安全性は，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238 試験，以下，238 試験）の結果に基づき評価した．なお，本試験結果は，2017 年 6 月 12 日（疾患診断データのみ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にデータベースロックしたデータに基づいている．本試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した．

表 2.7.4.1-1 試験の概要

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象患者	目的	用法・用量	安全性評価 対象被験者数
国際共同 第Ⅲ相試験 ONO-4538-21/ CA209238	二重盲検 無作為化 実薬対照	完全切除後の 再発リスクが高い ステージⅢb/c 又はステージⅣの 悪性黒色腫患者	有効性 及び 安全性 の検討	ニボルマブ： 3 mg/kg，2 週間間隔， 静脈内投与 イピリムマブ： 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間隔， 静脈内投与 疾患の再発，許容できない毒性の発現又は被験者による同意撤回まで投与を継続し，治験薬の投与期間は最長 1 年間とした．	合計 905 名 （日本人 28 名） ニボルマブ群：452 名 （日本人 18 名） イピリムマブ群：453 名 （日本人 10 名）

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

安全性の評価対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とした．

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び免疫原性とした．

有害事象名は，特に断りのない限り，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0 に従い基本語（PT）に読み替え，器官別大分類（SOC）による分類を行った．有害事象の Grade は，米国国立がん研究所 - 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.0 を用いて評価した．

治験薬との因果関係は，2 段階（1．関連あり：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がある，2．関連なし：治験薬の投与と有害事象に合理的な因果関係がない）で判定することとした．なお，「合理的な因果関係」とは，因果関係を示唆する根拠が存在することを意味する．

有害事象の集計期間は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内又は 100 日以内としたが，最終投与後 30 日以内に発現又は増悪した有害事象の解析を主解析とし，免疫介在性

有害事象（IMAE）を除く有害事象の集計については主解析の結果を報告する．IMAE については，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した事象を解析対象とした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

238 試験の全被験者及び日本人被験者の治験薬の投与状況をそれぞれ表 2.7.4.1-2 及び表 2.7.4.1-3 に示した．なお，前述のとおり，ニボルマブとイピリムマブの投与期間は最長 1 年間で同じであるが，ニボルマブの用法・用量は 3 mg/kg，2 週間間隔投与であり，イピリムマブの用法・用量は 10 mg/kg，3 週間間隔で 4 回投与後は 12 週間間隔であるため，両剤の最大投与回数は異なる．

a） 全体

投与回数の中央値（最小値～最大値）は，ニボルマブ群が 24.0（1～26）回，イピリムマブ群が 4.0（1～7）回であった．

投与期間の中央値は，ニボルマブ群が 11.50 カ月［95%信頼区間（CI）：11.47，11.53］，イピリムマブ群が 2.73 カ月（95%CI：2.33，3.25）であった（5.3.5.1-1.1 の［Figure 6.1-1］参照）．

相対用量強度（予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合）が 90%以上であった被験者の割合は，ニボルマブ群が 86.3%（390/452 名），イピリムマブ群が 80.1%（363/453 名）であった．

b） 日本人

投与回数の中央値（最小値～最大値）は，ニボルマブ群が 24.5（1～26）回，イピリムマブ群が 4.0（1～7）回であった．

投与期間の中央値は，ニボルマブ群が 11.25 カ月（95%CI：2.79，11.53），イピリムマブ群が 5.09 カ月（95%CI：1.02，11.04）であった（5.3.5.1-1.2 の［Figure S.4.1-J］参照）．

相対用量強度が 90%以上であった被験者の割合は，ニボルマブ群が 94.4%（17/18 名），イピリムマブ群が 70.0%（7/10 名）であった．

表 2.7.4.1-2　治験薬の投与状況
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452		Ipilimumab 10 mg/kg N = 453	
	Nivolumab	Ipilimumab Placebo	Nivolumab Placebo	Ipilimumab
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	19.6 (7.94)	5.8 (1.50)	11.2 (9.05)	4.1 (1.84)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.0 (1 - 26)	7.0 (1 - 7)	6.0 (1 - 26)	4.0 (1 - 7)
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
1	4 (0.9)	6 (1.3)	6 (1.3)	19 (4.2)
2	4 (0.9)	8 (1.8)	45 (9.9)	89 (19.6)
3	6 (1.3)	19 (4.2)	57 (12.6)	79 (17.4)
4	6 (1.3)	81 (17.9)	49 (10.8)	104 (23.0)
5	10 (2.2)	37 (8.2)	38 (8.4)	35 (7.7)
6	17 (3.8)	73 (16.2)	41 (9.1)	51 (11.3)
7	17 (3.8)	228 (50.4)	16 (3.5)	76 (16.8)
> 7	388 (85.8)	0	201 (44.4)	0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	58.90 (23.827)	N.A.	N.A.	41.07 (18.340)
MEDIAN (MIN - MAX)	72.00 (3.0 - 80.1)	N.A.	N.A.	40.00 (9.8 - 70.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	0	N.A.	N.A.	0
90% TO < 110%	390 (86.3)	N.A.	N.A.	363 (80.1)
70% TO < 90%	59 (13.1)	N.A.	N.A.	72 (15.9)
50% TO < 70%	3 (0.7)	N.A.	N.A.	17 (3.8)
< 50%	0	N.A.	N.A.	1 (0.2)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 6.1-1］

表 2.7.4.1-3　治験薬の投与状況（日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 18		Ipilimumab 10 mg/kg N = 10	
	Nivolumab	Ipilimumab Placebo	Nivolumab Placebo	Ipilimumab
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
MEAN (SD)	17.9 (9.54)	5.6 (1.82)	12.3 (8.51)	3.8 (1.69)
MEDIAN (MIN - MAX)	24.5 (1 - 26)	7.0 (1 - 7)	10.0 (3 - 26)	4.0 (1 - 7)
NUMBER OF DOSES RECEIVED				
1	1 (5.6)	1 (5.6)	0	1 (10.0)
2	0	0	0	1 (10.0)
3	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)
4	0	6 (33.3)	1 (10.0)	3 (30.0)
5	0	1 (5.6)	1 (10.0)	2 (20.0)
6	3 (16.7)	0	0	0
7	1 (5.6)	10 (55.6)	1 (10.0)	1 (10.0)
> 7	13 (72.2)	0	6 (60.0)	0
CUMULATIVE DOSE (MG/KG)				
MEAN (SD)	53.38 (28.501)	N.A.	N.A.	37.86 (16.829)
MEDIAN (MIN - MAX)	73.50 (3.0 - 78.0)	N.A.	N.A.	40.00 (10.0 - 70.0)
RELATIVE DOSE INTENSITY				
>= 110%	0	N.A.	N.A.	0
90% TO < 110%	17 (94.4)	N.A.	N.A.	7 (70.0)
70% TO < 90%	1 (5.6)	N.A.	N.A.	0
50% TO < 70%	0	N.A.	N.A.	3 (30.0)
< 50%	0	N.A.	N.A.	0

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.4.2-J］

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

238 試験で無作為化された被験者 906 名［ニボルマブ群：453 名（日本人 18 名），イピリムマブ群：453 名（日本人 10 名）］の人口統計学的及び他の基準値の特性は［2.7.3.3.1.1 試験対象集団］に示した.

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

238 試験の全被験者における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に，日本人被験者における有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に示した．

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

n (%)	Nivolumab N = 452	Ipilimumab N = 453
有害事象	438 (96.9)	446 (98.5)
Grade 3-4 の有害事象	115 (25.4)	250 (55.2)
Grade 5 の有害事象	0	0
重篤な有害事象	79 (17.5)	183 (40.4)
投与中止に至った有害事象	44 (9.7)	193 (42.6)
休薬又は減量に至った有害事象	128 (28.3)	222 (49.0)
副作用	385 (85.2)	434 (95.8)
Grade 3-4 の副作用	65 (14.4)	208 (45.9)
Grade 5 の副作用	0	0
重篤な副作用	24 (5.3)	141 (31.1)
投与中止に至った副作用	35 (7.7)	189 (41.7)
休薬又は減量に至った副作用	91 (20.1)	199 (43.9)
死亡	44 (9.7)	45 (9.9)
最終投与後 30 日以内の死亡	0	0
治験薬の毒性による死亡	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.2a，Table S.6.3a，Table 8.1-1，Table 8.2-1 及び Appendix 6.5］

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の要約（日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

n (%)	Nivolumab N = 18	Ipilimumab N = 10
有害事象	15 (83.3)	10 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	0	5 (50.0)
Grade 5 の有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (　5.6)	7 (70.0)
投与中止に至った有害事象	0	3 (30.0)
休薬又は減量に至った有害事象	3 (16.7)	7 (70.0)
副作用	11 (61.1)	10 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	0	4 (40.0)
Grade 5 の副作用	0	0
重篤な副作用	1 (　5.6)	6 (60.0)
投与中止に至った副作用	0	3 (30.0)
休薬又は減量に至った副作用	3 (16.7)	7 (70.0)
死亡	0	0
最終投与後 30 日以内の死亡	0	0
治験薬の毒性による死亡	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-1，表 2.7.4.2-2，表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4］

2.7.4.2.1.2　　比較的よく見られる有害事象

1）　全 Grade の有害事象

ニボルマブ群又はイピリムマブ群のいずれかで，発現率が 5%以上の全被験者における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-3 に，日本人被験者における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した．

a）　全体

ニボルマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「一般・全身障害および投与部位の状態」66.8%であり，次いで「胃腸障害」63.9%であった．イピリムマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」74.4%であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」70.6%であった．

ニボルマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「皮膚および皮下組織障害」50.4%であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」49.6%であった．イピリムマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「皮膚および皮下組織障害」62.9%であり，次いで「胃腸障害」60.9%であった．

ニボルマブ群で発現率が 20%以上の有害事象は，疲労 42.7%，下痢 36.9%，そう痒症 28.1%，発疹 25.4%，頭痛 23.5%及び悪心 23.0%であり，発現率が 10%以上の副作用は，疲労 34.5%，下痢 24.3%，そう痒症 23.2%，発疹 19.9%，悪心 15.0%，無力症及び関節痛各 12.6%，並びに甲状腺機能低下症 10.8%であった.

一方，イピリムマブ群で発現率が 20%以上の有害事象は，下痢 54.5%，疲労 40.8%，そう痒症 36.9%，発疹 33.1%，頭痛 31.3%，悪心 28.0%及び発熱 21.2%であり，発現率が 10%以上の副作用は，下痢 45.9%，そう痒症 33.6%，疲労 32.9%，発疹 29.4%，悪心 20.1%，頭痛 17.4%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14.6%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 13.2%，発熱 11.9%，無力症 11.7%，斑状丘疹状皮疹 11.0%，関節痛 10.8%，下垂体炎 10.6%及び腹痛 10.2%であった.

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象及び副作用は認められなかった.

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，下痢（ニボルマブ群 36.9%，イピリムマブ群 54.5%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7.3%，17.9%）及び発熱（7.1%，21.2%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった副作用は，下痢（24.3%，45.9%），そう痒症（23.2%，33.6%）及び発熱（1.5%，11.9%）であった.

表 2.7.4.2-3　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	438 (96.9)	115 (25.4)	0 (0.0)	385 (85.2)	65 (14.4)	0 (0.0)	446 (98.5)	250 (55.2)	0 (0.0)	434 (95.8)	208 (45.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	302 (66.8)	7 (1.5)		224 (49.6)	5 (1.1)		320 (70.6)	18 (4.0)		245 (54.1)	12 (2.6)	
疲労	193 (42.7)	3 (0.7)		156 (34.5)	2 (0.4)		185 (40.8)	4 (0.9)		149 (32.9)	4 (0.9)	
無力症	72 (15.9)	1 (0.2)		57 (12.6)	1 (0.2)		70 (15.5)	7 (1.5)		53 (11.7)	4 (0.9)	
発熱	32 (7.1)			7 (1.5)			96 (21.2)	5 (1.1)		54 (11.9)	2 (0.4)	
インフルエンザ様疾患	31 (6.9)			9 (2.0)			38 (8.4)	1 (0.2)		11 (2.4)	1 (0.2)	
末梢性浮腫	21 (4.6)			4 (0.9)			23 (5.1)			8 (1.8)		
悪寒	8 (1.8)			3 (0.7)			29 (6.4)			19 (4.2)		
胃腸障害	289 (63.9)	20 (4.4)		181 (40.0)	12 (2.7)		337 (74.4)	92 (20.3)		276 (60.9)	81 (17.9)	
下痢	167 (36.9)	11 (2.4)		110 (24.3)	7 (1.5)		247 (54.5)	48 (10.6)		208 (45.9)	43 (9.5)	
悪心	104 (23.0)	1 (0.2)		68 (15.0)	1 (0.2)		127 (28.0)			91 (20.1)		
腹痛	53 (11.7)			29 (6.4)			73 (16.1)	4 (0.9)		46 (10.2)	1 (0.2)	
便秘	46 (10.2)			11 (2.4)			40 (8.8)			10 (2.2)		
嘔吐	37 (8.2)	2 (0.4)		12 (2.7)	1 (0.2)		65 (14.3)	2 (0.4)		44 (9.7)	2 (0.4)	
上腹部痛	33 (7.3)	1 (0.2)		10 (2.2)			21 (4.6)			11 (2.4)		
口内乾燥	32 (7.1)			24 (5.3)			22 (4.9)			14 (3.1)		
消化不良	21 (4.6)			11 (2.4)			25 (5.5)			12 (2.6)		
大腸炎	10 (2.2)	3 (0.7)		9 (2.0)	3 (0.7)		46 (10.2)	35 (7.7)		45 (9.9)	34 (7.5)	
皮膚および皮下組織障害	280 (61.9)	8 (1.8)		228 (50.4)	5 (1.1)		313 (69.1)	29 (6.4)		285 (62.9)	27 (6.0)	
そう痒症	127 (28.1)			105 (23.2)			167 (36.9)	5 (1.1)		152 (33.6)	5 (1.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.2a 及び S.6.3a］

表 2.7.4.2-3　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
発疹	115 (25.4)	5 (1.1)		90 (19.9)	5 (1.1)		150 (33.1)	16 (3.5)		133 (29.4)	14 (3.1)	
紅斑	32 (7.1)			20 (4.4)			22 (4.9)			16 (3.5)		
斑状丘疹状皮疹	26 (5.8)			24 (5.3)			52 (11.5)	9 (2.0)		50 (11.0)	9 (2.0)	
感染症および寄生虫症	208 (46.0)	12 (2.7)		21 (4.6)	2 (0.4)		160 (35.3)	25 (5.5)		31 (6.8)	5 (1.1)	
ウイルス性上気道感染	52 (11.5)						25 (5.5)			2 (0.4)		
上気道感染	41 (9.1)			1 (0.2)			32 (7.1)			3 (0.7)		
筋骨格系および結合組織障害	200 (44.2)	4 (0.9)		94 (20.8)	3 (0.7)		181 (40.0)	7 (1.5)		94 (20.8)	6 (1.3)	
関節痛	87 (19.2)	2 (0.4)		57 (12.6)	1 (0.2)		59 (13.0)	2 (0.4)		49 (10.8)	2 (0.4)	
筋肉痛	63 (13.9)	1 (0.2)		35 (7.7)	1 (0.2)		31 (6.8)	1 (0.2)		19 (4.2)	1 (0.2)	
背部痛	44 (9.7)			8 (1.8)			41 (9.1)			10 (2.2)		
四肢痛	38 (8.4)			7 (1.5)			26 (5.7)			6 (1.3)		
神経系障害	182 (40.3)	9 (2.0)		83 (18.4)	2 (0.4)		203 (44.8)	19 (4.2)		128 (28.3)	9 (2.0)	
頭痛	106 (23.5)	2 (0.4)		44 (9.7)	1 (0.2)		142 (31.3)	9 (2.0)		79 (17.4)	7 (1.5)	
浮動性めまい	43 (9.5)			15 (3.3)			33 (7.3)			12 (2.6)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	178 (39.4)	6 (1.3)		44 (9.7)	3 (0.7)		164 (36.2)	8 (1.8)		61 (13.5)	5 (1.1)	
咳嗽	82 (18.1)			9 (2.0)			78 (17.2)			21 (4.6)		
呼吸困難	36 (8.0)	2 (0.4)		15 (3.3)	2 (0.4)		40 (8.8)	1 (0.2)		24 (5.3)		
口腔咽頭痛	29 (6.4)			1 (0.2)			36 (7.9)			7 (1.5)		
鼻閉	23 (5.1)			2 (0.4)			17 (3.8)			2 (0.4)		
臨床検査	129 (28.5)	36 (8.0)		92 (20.4)	31 (6.9)		174 (38.4)	69 (15.2)		129 (28.5)	59 (13.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-3　発現率が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
リパーゼ増加	35 (7.7)	22 (4.9)		30 (6.6)	19 (4.2)		33 (7.3)	20 (4.4)		26 (5.7)	16 (3.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (7.3)	5 (1.1)		28 (6.2)	5 (1.1)		81 (17.9)	28 (6.2)		66 (14.6)	26 (5.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (6.2)	2 (0.4)		25 (5.5)	2 (0.4)		71 (15.7)	20 (4.4)		60 (13.2)	19 (4.2)	
アミラーゼ増加	26 (5.8)	11 (2.4)		25 (5.5)	9 (2.0)		19 (4.2)	8 (1.8)		14 (3.1)	5 (1.1)	
体重減少	9 (2.0)			5 (1.1)			27 (6.0)			14 (3.1)		
内分泌障害	93 (20.6)	5 (1.1)		88 (19.5)	5 (1.1)		97 (21.4)	20 (4.4)		92 (20.3)	19 (4.2)	
甲状腺機能低下症	52 (11.5)	1 (0.2)		49 (10.8)	1 (0.2)		34 (7.5)	2 (0.4)		31 (6.8)	2 (0.4)	
甲状腺機能亢進症	37 (8.2)	1 (0.2)		36 (8.0)	1 (0.2)		19 (4.2)	1 (0.2)		18 (4.0)	1 (0.2)	
下垂体炎	7 (1.5)	2 (0.4)		7 (1.5)	2 (0.4)		49 (10.8)	11 (2.4)		48 (10.6)	11 (2.4)	
代謝および栄養障害	85 (18.8)	4 (0.9)		35 (7.7)	2 (0.4)		123 (27.2)	26 (5.7)		63 (13.9)	10 (2.2)	
食欲減退	38 (8.4)			18 (4.0)			63 (13.9)	1 (0.2)		39 (8.6)	1 (0.2)	
血管障害	77 (17.0)	10 (2.2)		15 (3.3)	4 (0.9)		75 (16.6)	13 (2.9)		27 (6.0)	4 (0.9)	
高血圧	33 (7.3)	8 (1.8)		4 (0.9)	3 (0.7)		23 (5.1)	9 (2.0)		3 (0.7)	1 (0.2)	
精神障害	76 (16.8)	2 (0.4)		17 (3.8)	1 (0.2)		77 (17.0)	1 (0.2)		15 (3.3)		
不眠症	35 (7.7)			8 (1.8)			42 (9.3)			8 (1.8)		
不安	24 (5.3)			1 (0.2)			18 (4.0)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

b） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「皮膚および皮下組織障害」55.6%であり，次いで「胃腸障害」44.4%であった．イピリムマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は，「皮膚および皮下組織障害」80.0%であり，次いで「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 70.0%であった．

ニボルマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「皮膚および皮下組織障害」50.0%であり，次いで「臨床検査」及び「胃腸障害」各 22.2%であった．イピリムマブ群で発現率が最も高かった SOC 別の副作用は，「皮膚および皮下組織障害」70.0%であり，次いで「臨床検査」60.0%であった．

ニボルマブ群で発現率が 20%以上の有害事象は，ウイルス性上気道感染 33.3%，発疹 27.8%及び下痢 22.2%であり，発現率が 10%以上の副作用は，発疹 22.2%，下痢 16.7%，並びに湿疹，アミラーゼ増加及び甲状腺機能亢進症各 11.1%であった．

一方，イピリムマブ群で発現率が 20%以上の有害事象は，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 70.0%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 50.0%，下痢，ウイルス性上気道感染及び発熱各 40.0%，そう痒症，脱毛症及び不眠症各 30.0%，並びに筋肉痛，疲労，倦怠感，血中甲状腺刺激ホルモン減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常，頭痛及び肝機能異常各 20.0%であり，発現率が 10%以上の副作用は，発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 60.0%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 50.0%，下痢 40.0%，そう痒症 30.0%，脱毛症，筋肉痛，疲労，発熱，血中甲状腺刺激ホルモン減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常及び肝機能異常各 20.0%，並びに紅斑，軟便，悪心，咽頭炎，副鼻腔気管支炎，関節痛，倦怠感，心電図異常，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全，甲状腺炎，頭痛，貧血，不眠症及び不規則月経各 10.0%であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上高かった有害事象は，湿疹及びアミラーゼ増加（いずれもニボルマブ群 11.1%，イピリムマブ群 0%，以下同順）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上高かった副作用は，湿疹及びアミラーゼ増加（11.1%，0%）であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった有害事象は，発疹（27.8%，70.0%），下痢（22.2%，40.0%），発熱（5.6%，40.0%），そう痒症（5.6%，30.0%），筋肉痛及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（いずれも 5.6%，20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0%，70.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0%，50.0%），脱毛症及び不眠症（いずれも 0%，30.0%），倦怠感，γ－グルタミ

ルトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常，頭痛及び肝機能異常（いずれも 0%，20.0%），並びに紅斑，口唇炎，軟便，胃食道逆流性疾患，悪心，嘔吐，蜂巣炎，慢性副鼻腔炎，中耳炎，咽頭炎，副鼻腔気管支炎，軟部組織感染，関節痛，アレルギー性鼻炎，異常感，心電図異常，体重増加，動物咬傷，創傷出血，副腎機能不全，甲状腺炎，眼乾燥，貧血，動悸，性器出血，不規則月経及びほてり（いずれも 0%，10.0%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 10%以上低かった副作用は，発疹（22.2%，60.0%），下痢（16.7%，40.0%），そう痒症（5.6%，30.0%），筋肉痛，疲労，発熱及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（いずれも 5.6%，20.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0%，60.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0%，50.0%），脱毛症，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，下垂体炎，味覚異常及び肝機能異常（いずれも 0%，20.0%），並びに紅斑，軟便，悪心，咽頭炎，副鼻腔気管支炎，関節痛，倦怠感，心電図異常，副腎機能不全，甲状腺炎，頭痛，貧血，不眠症及び不規則月経（いずれも 0%，10.0%）であった.

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	15 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (61.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (55.6)			9 (50.0)			8 (80.0)			7 (70.0)		
発疹	5 (27.8)			4 (22.2)			7 (70.0)			6 (60.0)		
湿疹	2 (11.1)			2 (11.1)								
皮膚症状	1 (5.6)											
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.6)			1 (5.6)								
白斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
白斑症	1 (5.6)			1 (5.6)								
そう痒症	1 (5.6)			1 (5.6)			3 (30.0)			3 (30.0)		
紫斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6)			1 (5.6)								
皮膚硬結	1 (5.6)			1 (5.6)								
蕁麻疹	1 (5.6)			1 (5.6)								
尋常性白斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
脱毛症							3 (30.0)			2 (20.0)		
紅斑							1 (10.0)			1 (10.0)		
胃腸障害	8 (44.4)			4 (22.2)			6 (60.0)			5 (50.0)		
下痢	4 (22.2)			3 (16.7)			4 (40.0)			4 (40.0)		
便秘	1 (5.6)						1 (10.0)					
口内乾燥	1 (5.6)			1 (5.6)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-1］

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
消化不良	1 (5.6)											
腸炎	1 (5.6)			1 (5.6)								
痔出血	1 (5.6)											
口内炎	1 (5.6)											
口唇炎							1 (10.0)					
軟便							1 (10.0)			1 (10.0)		
胃食道逆流性疾患							1 (10.0)					
悪心							1 (10.0)			1 (10.0)		
嘔吐							1 (10.0)					
感染症および寄生虫症	7 (38.9)						6 (60.0)	1 (10.0)		1 (10.0)		
ウイルス性上気道感染	6 (33.3)						4 (40.0)					
上気道感染	1 (5.6)											
蜂巣炎							1 (10.0)					
慢性副鼻腔炎							1 (10.0)					
中耳炎							1 (10.0)					
咽頭炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
副鼻腔気管支炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
軟部組織感染							1 (10.0)	1 (10.0)				
筋骨格系および結合組織障害	5 (27.8)			2 (11.1)			2 (20.0)			2 (20.0)		
関節炎	1 (5.6)			1 (5.6)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
背部痛	1 (5.6)											
筋骨格痛	1 (5.6)											
筋肉痛	1 (5.6)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
四肢痛	1 (5.6)											
関節周囲炎	1 (5.6)											
関節痛							1 (10.0)			1 (10.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (27.8)			1 (5.6)			1 (10.0)					
咳嗽	1 (5.6)											
発声障害	1 (5.6)											
鼻出血	1 (5.6)											
過換気	1 (5.6)			1 (5.6)								
上気道の炎症	1 (5.6)											
アレルギー性鼻炎							1 (10.0)					
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)			2 (11.1)			7 (70.0)			5 (50.0)		
疲労	2 (11.1)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
発熱	1 (5.6)			1 (5.6)			4 (40.0)			2 (20.0)		
乾燥症	1 (5.6)											
異常感							1 (10.0)					
倦怠感							2 (20.0)			1 (10.0)		
臨床検査	4 (22.2)			4 (22.2)			7 (70.0)	1 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アミラーゼ増加	2 (11.1)			2 (11.1)								
血中クレアチニン増加	1 (5.6)			1 (5.6)								
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.6)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
リパーゼ増加	1 (5.6)			1 (5.6)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							7 (70.0)	1 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							5 (50.0)			5 (50.0)		
心電図異常							1 (10.0)			1 (10.0)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							2 (20.0)			2 (20.0)		
体重増加							1 (10.0)					
傷害、中毒および処置合併症	3 (16.7)			1 (5.6)			2 (20.0)					
節足動物咬傷	1 (5.6)						1 (10.0)					
転倒	1 (5.6)											
注入に伴う反応	1 (5.6)			1 (5.6)								
動物咬傷							1 (10.0)					
創傷出血							1 (10.0)					
内分泌障害	2 (11.1)			2 (11.1)			4 (40.0)	1 (10.0)		4 (40.0)	1 (10.0)	
甲状腺機能亢進症	2 (11.1)			2 (11.1)			1 (10.0)			1 (10.0)		
甲状腺機能低下症	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
副腎機能不全							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
下垂体炎							2 (20.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
甲状腺炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
神経系障害	2 (11.1)			2 (11.1)			3 (30.0)			2 (20.0)		
知覚過敏	1 (5.6)			1 (5.6)								
記憶障害	1 (5.6)			1 (5.6)								
味覚異常							2 (20.0)			2 (20.0)		
頭痛							2 (20.0)			1 (10.0)		
眼障害	1 (5.6)						1 (10.0)					
結膜出血	1 (5.6)											
眼乾燥							1 (10.0)					
代謝および栄養障害	1 (5.6)											
脱水	1 (5.6)											
血液およびリンパ系障害							1 (10.0)			1 (10.0)		
貧血							1 (10.0)			1 (10.0)		
心臓障害							1 (10.0)					
動悸							1 (10.0)					
肝胆道系障害							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
肝機能異常							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
精神障害							3 (30.0)			1 (10.0)		
不眠症							3 (30.0)			1 (10.0)		
生殖系および乳房障害							2 (20.0)			1 (10.0)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器出血							1 (10.0)					
不規則月経							1 (10.0)			1 (10.0)		
血管障害							1 (10.0)					
ほてり							1 (10.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

2） Grade 3 以上の有害事象

238 試験の全被験者における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-1 に，日本人被験者における有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-2 に示した．

a） 全体

Grade 5 の有害事象はいずれの投与群においても認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はニボルマブ群で 25.4%（115/452 名），イピリムマブ群で 55.2%（250/453 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はそれぞれ 14.4%（65/452 名）及び 45.9%（208/453 名）に認められた．

ニボルマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の有害事象はリパーゼ増加 4.9%であった．また，ニボルマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の副作用はリパーゼ増加 4.2%であった．

イピリムマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の有害事象は，下痢 10.6%，大腸炎 7.7%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.2%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加各 4.4%，並びに発疹 3.5%であった．また，イピリムマブ群で発現率が 3%以上の Grade 3-4 の副作用は，下痢 9.5%，大腸炎 7.5%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.7%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4.2%，リパーゼ増加 3.5%及び発疹 3.1%であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上高かった Grade 3-4 の有害事象及び副作用は認められなかった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の有害事象は，下痢（ニボルマブ群 2.4%，イピリムマブ群 10.6%，以下同順），大腸炎（0.7%，7.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.1%，6.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.4%，4.4%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった Grade 3-4 の副作用は，下痢（1.5%，9.5%），大腸炎（0.7%，7.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.1%，5.7%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.4%，4.2%）であった．

b） 日本人

日本人被験者において，Grade 5 の有害事象はいずれの投与群においても認められなかった．Grade 3-4 の有害事象はニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群で 50.0%（5/10 名）に認められ，Grade 3-4 の副作用はイピリムマブ群で 40.0%（4/10 名）に認められた．

イピリムマブ群で認められた Grade 3-4 の有害事象は，肝機能異常 20.0%，並びに軟部組織感染，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，副腎機能不全及び下垂体炎各 10.0%であ

り，Grade 3-4 の副作用は，肝機能異常 20.0%，並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，副腎機能不全及び下垂体炎各 10.0%であった．

2.7.4.2.1.3 死亡

238 試験の全被験者における死亡理由の内訳を表 2.7.4.2-5 に，死亡例の一覧表を表 2.7.4.7-3 に示した．

a） 全体

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に認められた死亡は，いずれの投与群においてもなかった．

ニボルマブ群で最終投与後 31 日以降 100 日以内に認められた死亡は 0.7%（3/452 名）であった．いずれも病勢進行による死亡であり，ニボルマブとの因果関係がありと判定された死亡は認められなかった．病勢進行により死亡した 3 名においては死亡に至った有害事象として，それぞれ悪性新生物進行，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，及び悪性新生物進行・発熱（同一被験者）が報告された．

イピリムマブ群で最終投与後 31 日以降 100 日以内に認められた死亡は 0.4%（2/453 名）であった．病勢進行及びその他の理由による死亡が各 0.2%（1/453 名）であり，イピリムマブとの因果関係がありと判定された死亡は認められなかった．病勢進行により死亡した 1 名においては死亡に至った有害事象として，遠隔転移を伴う悪性黒色腫（腸管穿孔）が報告された．その他の理由により死亡した 1 名においては死亡に至った有害事象として，突然死が報告された．

b） 日本人

日本人被験者において，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に認められた死亡及び最終投与後 31 日以降 100 日以内に認められた死亡はなかった．

表 2.7.4.2-5　死亡理由の内訳
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED (%)	44 (9.7)	45 (9.9)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	41 (9.1)	41 (9.1)
STUDY DRUG TOXICITY	0	2 (0.4)
UNKNOWN	0	0
OTHER	3 (0.7)	2 (0.4)
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 30 DAYS OF LAST DOSE (%)	0	0
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	0	0
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	0	0
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 100 DAYS OF LAST DOSE (%)	3 (0.7)	2 (0.4)
PRIMARY REASON FOR DEATH (%)		
DISEASE	3 (0.7)	1 (0.2)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0
UNKNOWN	0	0
OTHER	0	1 (0.2)

出典［5.3.5.1-1.1 Table 8.2-1］

2.7.4.2.1.4　　その他の重篤な有害事象

238 試験の全被験者における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に，全被験者の重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7-4 に示した．また，日本人被験者における重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した．

a）　全体

ニボルマブ群で重篤な有害事象は 17.5%（79/452 名）に認められた．発現率が 3%以上の重篤な有害事象は認められなかった．

ニボルマブ群で重篤な副作用は 5.3%（24/452 名）に認められた．ニボルマブ群で発現率が最も高かった重篤な副作用は，下痢及び肺臓炎各 0.7%であり，重篤な副作用の発現率はいずれも 3%未満であった．

イピリムマブ群で重篤な有害事象は 40.4%（183/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の重篤な有害事象は，下痢 7.7%，大腸炎 7.1%及び下垂体炎 3.1%であった．

イピリムマブ群で重篤な副作用は 31.1%（141/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の重篤な副作用は，下痢及び大腸炎各 7.1%，並びに下垂体炎 3.1%であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象及び副作用は認められなかった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった重篤な有害事象は，下痢（ニボルマブ群 0.9%，イピリムマブ群 7.7%，以下同順）及び大腸炎（0.2%，7.1%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった重篤な副作用は，下痢（0.7%，7.1%）及び大腸炎（0.2%，7.1%）であった．

b） 日本人

ニボルマブ群で重篤な有害事象は 5.6%（1/18 名）に認められた．重篤な有害事象は下痢 5.6%であり，治験薬との因果関係はありと判定された．

イピリムマブ群で重篤な有害事象は 70.0%（7/10 名）に認められた．重篤な有害事象は，肝機能異常 20.0%，並びに下痢，副腎機能不全，下垂体炎，発熱，副鼻腔気管支炎，軟部組織感染及び心電図異常各 10.0%であった．

イピリムマブ群で重篤な副作用は 60.0%（6/10 名）に認められた．重篤な副作用は，肝機能異常 20.0%，並びに下痢，副腎機能不全，下垂体炎，発熱，副鼻腔気管支炎及び心電図異常各 10.0%であった．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	79 (17.5)	48 (10.6)	0 (0.0)	24 (5.3)	15 (3.3)	0 (0.0)	183 (40.4)	144 (31.8)	0 (0.0)	141 (31.1)	111 (24.5)	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）	25 (5.5)	14 (3.1)					11 (2.4)	5 (1.1)				
再発黒色腫	8 (1.8)	4 (0.9)					2 (0.4)	1 (0.2)				
扁平上皮癌	4 (0.9)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
基底細胞癌	3 (0.7)	1 (0.2)					3 (0.7)					
悪性新生物	3 (0.7)	2 (0.4)										
悪性黒色腫	2 (0.4)	2 (0.4)										
ボーエン病	1 (0.2)	1 (0.2)										
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)										
慢性リンパ性白血病	1 (0.2)											
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
新生物再発	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	1 (0.2)				
皮膚癌	1 (0.2)											
乳頭様甲状腺癌							1 (0.2)	1 (0.2)				
舌扁平上皮癌							1 (0.2)	1 (0.2)				
感染症および寄生虫症	13 (2.9)	10 (2.2)					27 (6.0)	21 (4.6)		5 (1.1)	3 (0.7)	
蜂巣炎	7 (1.5)	6 (1.3)					3 (0.7)	3 (0.7)				
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
丹毒	1 (0.2)						3 (0.7)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.18a 及び S.6.19a］

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
感染性漿液腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
無菌性髄膜炎	1 (0.2)											
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.7)	3 (0.7)				
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
脳炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
伝染性単核症							1 (0.2)	1 (0.2)				
脊髄炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
咽頭炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
咽頭扁桃炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
敗血症							2 (0.4)	2 (0.4)				
副鼻腔気管支炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
副鼻腔炎							1 (0.2)					
皮膚感染							1 (0.2)	1 (0.2)				
軟部組織感染							1 (0.2)	1 (0.2)				
扁桃炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
上気道感染							2 (0.4)					
尿路感染							3 (0.7)	2 (0.4)				
尿路性敗血症							1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
ウイルス感染							1 (0.2)					
創傷感染							1 (0.2)	1 (0.2)				
胃腸障害	8 (1.8)	4 (0.9)		4 (0.9)	2 (0.4)		79 (17.4)	64 (14.1)		71 (15.7)	57 (12.6)	
下痢	4 (0.9)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.4)		35 (7.7)	24 (5.3)		32 (7.1)	21 (4.6)	
大腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			32 (7.1)	27 (6.0)		32 (7.1)	27 (6.0)	
便量増加	1 (0.2)	1 (0.2)										
悪心	1 (0.2)						3 (0.7)			2 (0.4)		
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
嘔吐	1 (0.2)						2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
腹痛							3 (0.7)	2 (0.4)		1 (0.2)		
上腹部痛							1 (0.2)					
自己免疫性大腸炎							5 (1.1)	5 (1.1)		5 (1.1)	5 (1.1)	
小腸炎							3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)	
腸炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
胃潰瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
胃炎							1 (0.2)					
イレウス							1 (0.2)					
大腸出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
大腸穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)				
小腸閉塞							1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
亜イレウス							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.5)	3 (0.7)		4 (0.9)	1 (0.2)		8 (1.8)	6 (1.3)		6 (1.3)	4 (0.9)	
肺臓炎	3 (0.7)			3 (0.7)			5 (1.1)	4 (0.9)		5 (1.1)	4 (0.9)	
呼吸困難	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
喘息	1 (0.2)	1 (0.2)										
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
肺浸潤							1 (0.2)	1 (0.2)				
内分泌障害	5 (1.1)	3 (0.7)		5 (1.1)	3 (0.7)		21 (4.6)	15 (3.3)		20 (4.4)	14 (3.1)	
甲状腺機能亢進症	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
下垂体炎	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		14 (3.1)	10 (2.2)		14 (3.1)	10 (2.2)	
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
副腎機能不全							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
副腎抑制							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
下垂体機能低下症							1 (0.2)	1 (0.2)				
視床下部－下垂体障害							1 (0.2)	1 (0.2)				
リンパ球性下垂体炎							3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)	
神経系障害	5 (1.1)	5 (1.1)		1 (0.2)	1 (0.2)		12 (2.6)	7 (1.5)		6 (1.3)	2 (0.4)	
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)										
構語障害	1 (0.2)	1 (0.2)										

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)										
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)										
顔面神経障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
顔面麻痺							1 (0.2)			1 (0.2)		
頭痛							2 (0.4)	2 (0.4)				
筋緊張低下							1 (0.2)	1 (0.2)				
第４脳神経障害							1 (0.2)					
ミラー・フィッシャー症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
末梢性ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
神経サルコイドーシス							1 (0.2)					
末梢性感覚ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
多発ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
失神							2 (0.4)	2 (0.4)				
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.9)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		15 (3.3)	5 (1.1)		9 (2.0)	4 (0.9)	
発熱	2 (0.4)						9 (2.0)	2 (0.4)		6 (1.3)	2 (0.4)	
粘膜の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
無力症							1 (0.2)	1 (0.2)				
高熱							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
インフルエンザ様疾患							2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
倦怠感							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
臨床検査	4 (0.9)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		12 (2.6)	10 (2.2)		12 (2.6)	10 (2.2)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (0.9)	3 (0.7)		4 (0.9)	3 (0.7)	
肺生検	1 (0.2)											
体温上昇	1 (0.2)											
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.2)											
心電図異常							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝酵素上昇							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝機能検査値上昇							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
トランスアミナーゼ上昇							4 (0.9)	4 (0.9)		4 (0.9)	4 (0.9)	
心臓障害	3 (0.7)	1 (0.2)					4 (0.9)	1 (0.2)		2 (0.4)		
狭心症	1 (0.2)											
心房細動	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)										
徐脈							1 (0.2)	1 (0.2)				
左室機能不全							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝胆道系障害	3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)		16 (3.5)	14 (3.1)		15 (3.3)	13 (2.9)	
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

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

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
自己免疫性肝炎							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
急性胆嚢炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
胆汁うっ滞							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝機能異常							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
肝炎							5 (1.1)	4 (0.9)		5 (1.1)	4 (0.9)	
肝胆道系疾患							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝細胞損傷							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝毒性							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	1 (0.2)										
手骨折	1 (0.2)											
血管偽動脈瘤	1 (0.2)											
瘢痕ヘルニア							1 (0.2)	1 (0.2)				
代謝および栄養障害	3 (0.7)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		10 (2.2)	7 (1.5)		2 (0.4)	1 (0.2)	
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)											
劇症１型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
脱水							4 (0.9)	2 (0.4)		1 (0.2)		
高血糖							2 (0.4)	2 (0.4)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高カリウム血症							1 (0.2)					
低カルシウム血症							2 (0.4)	1 (0.2)				
低カリウム血症							2 (0.4)	1 (0.2)				
腎および尿路障害	3 (0.7)	2 (0.4)		1 (0.2)			3 (0.7)	3 (0.7)				
急性腎障害	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)				
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎仙痛	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)				
出血性膀胱炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
血液およびリンパ系障害	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			5 (1.1)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.4)	
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)										
リンパ節痛	1 (0.2)											
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
貧血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
リンパ節症							2 (0.4)			1 (0.2)		
好中球減少症							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血栓性血小板減少性紫斑病							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫系障害	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
サルコイドーシス	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
サイトカイン放出症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		4 (0.9)	3 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
筋肉痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
頚部痛	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)				
顎関節症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
関節炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
背部痛							1 (0.2)					
筋骨格痛							1 (0.2)	1 (0.2)				
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)	2 (0.4)					6 (1.3)	6 (1.3)		6 (1.3)	6 (1.3)	
ざ瘡	1 (0.2)	1 (0.2)										
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	1 (0.2)										
湿疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
発疹							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
斑状丘疹状皮疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
中毒性皮疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
蕁麻疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
精神障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
依存	1 (0.2)	1 (0.2)										
生殖系および乳房障害	1 (0.2)											
良性前立腺肥大症	1 (0.2)											
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		5 (1.1)	4 (0.9)		4 (0.9)	3 (0.7)	
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
毛細血管漏出症候群							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
側頭動脈炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
耳および迷路障害							1 (0.2)					
難聴							1 (0.2)					
眼障害							2 (0.4)			1 (0.2)		
ぶどう膜炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
霧視							1 (0.2)					
不明							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
不明							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

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

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
下痢	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
内分泌障害							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
副腎機能不全							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
下垂体炎							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態							1 (10.0)			1 (10.0)		
発熱							1 (10.0)			1 (10.0)		
肝胆道系障害							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
肝機能異常							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
感染症および寄生虫症							2 (20.0)	1 (10.0)		1 (10.0)		
副鼻腔気管支炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
軟部組織感染							1 (10.0)	1 (10.0)				
臨床検査							1 (10.0)			1 (10.0)		
心電図異常							1 (10.0)			1 (10.0)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-2］

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

1） 投与中止に至った有害事象

238 試験の全被験者における投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に，日本人被験者における投与中止に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した.

a） 全体

ニボルマブ群で投与中止に至った有害事象は 9.7%（44/452 名）に認められた．発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

ニボルマブ群で投与中止に至った副作用は 7.7%（35/452 名）に認められた．ニボルマブ群で発現率が最も高かった投与中止に至った副作用は，下痢 1.5%であり，投与中止に至った副作用の発現率はいずれも 3%未満であった.

イピリムマブ群で投与中止に至った有害事象は 42.6%（193/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の投与中止に至った有害事象は，下痢 10.2%，大腸炎 8.2%，下垂体炎 4.2%及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.5%であった.

イピリムマブ群で投与中止に至った副作用は 41.7%（189/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の投与中止に至った副作用は，下痢 9.9%，大腸炎 8.2%，下垂体炎 4.2%及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.3%であった.

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上高かった投与中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった.

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった投与中止に至った有害事象は，下痢（ニボルマブ群 1.5%，イピリムマブ群 10.2%，以下同順），大腸炎（1.1%，8.2%），下垂体炎（0%，4.2%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.4%，3.5%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった投与中止に至った副作用は，下痢（1.5%，9.9%），大腸炎（1.1%，8.2%）及び下垂体炎（0%，4.2%）であった.

b） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群で投与中止に至った有害事象は認められなかった.

イピリムマブ群で投与中止に至った有害事象は 30.0%（3/10 名）に認められた．投与中止に至った有害事象は，下垂体炎 20.0%，並びに副腎機能不全及び肝機能異常各 10.0%であり，いずれも治験薬との因果関係はありと判定された.

表 2.7.4.2-8　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

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	44 (9.7)	21 (4.6)	0 (0.0)	35 (7.7)	16 (3.5)	0 (0.0)	193 (42.6)	140 (30.9)	0 (0.0)	189 (41.7)	136 (30.0)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (3.5)	10 (2.2)		15 (3.3)	9 (2.0)		89 (19.6)	69 (15.2)		87 (19.2)	67 (14.8)	
下痢	7 (1.5)	5 (1.1)		7 (1.5)	5 (1.1)		46 (10.2)	29 (6.4)		45 (9.9)	28 (6.2)	
大腸炎	5 (1.1)	3 (0.7)		5 (1.1)	3 (0.7)		37 (8.2)	31 (6.8)		37 (8.2)	31 (6.8)	
膵炎	3 (0.7)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
軟便	1 (0.2)			1 (0.2)								
悪心	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
腹痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
自己免疫性大腸炎							4 (0.9)	4 (0.9)		4 (0.9)	4 (0.9)	
小腸炎							4 (0.9)	4 (0.9)		3 (0.7)	3 (0.7)	
腸炎							3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
出血性腸炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
血便排泄							1 (0.2)			1 (0.2)		
直腸攣縮							1 (0.2)			1 (0.2)		
舌腫脹							1 (0.2)			1 (0.2)		
嘔吐							1 (0.2)			1 (0.2)		
臨床検査	4 (0.9)	1 (0.2)		4 (0.9)	1 (0.2)		32 (7.1)	27 (6.0)		31 (6.8)	26 (5.7)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		16 (3.5)	14 (3.1)		15 (3.3)	13 (2.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)			1 (0.2)			13 (2.9)	10 (2.2)		12 (2.6)	10 (2.2)	
血中クレアチニン増加	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.23 及び Table S.6.24］

表 2.7.4.2-8　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（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中尿素増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
体重減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
アミラーゼ増加							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
血中ビリルビン増加							3 (0.7)			3 (0.7)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)	
肝酵素上昇							3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
リパーゼ増加							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
肝機能検査値上昇							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
トランスアミナーゼ上昇							4 (0.9)	4 (0.9)		4 (0.9)	4 (0.9)	
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.9)			4 (0.9)			6 (1.3)	3 (0.7)		5 (1.1)	3 (0.7)	
関節痛	3 (0.7)			3 (0.7)			2 (0.4)			2 (0.4)		
関節炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
関節障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
背部痛							1 (0.2)					
筋力低下							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
筋骨格痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
筋骨格硬直							1 (0.2)			1 (0.2)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.9)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-8　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（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
再発黒色腫	1 (0.2)											
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
新生物再発	1 (0.2)	1 (0.2)										
皮膚癌	1 (0.2)											
舌扁平上皮癌							1 (0.2)	1 (0.2)				
内分泌障害	3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)		27 (6.0)	12 (2.6)		27 (6.0)	12 (2.6)	
副腎機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)	
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
副腎抑制							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
下垂体炎							19 (4.2)	7 (1.5)		19 (4.2)	7 (1.5)	
下垂体機能低下症							1 (0.2)			1 (0.2)		
甲状腺機能低下症							3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
リンパ球性下垂体炎							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
肝胆道系障害	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)		16 (3.5)	14 (3.1)		16 (3.5)	14 (3.1)	
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
自己免疫性肝炎							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
胆汁うっ滞							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
薬物性肝障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-8　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（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肝機能異常							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝炎							7 (1.5)	6 (1.3)		7 (1.5)	6 (1.3)	
肝胆道系疾患							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝細胞損傷							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝毒性							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
免疫系障害	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
サルコイドーシス	2 (0.4)			2 (0.4)								
サイトカイン放出症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
代謝および栄養障害	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
食欲減退	1 (0.2)			1 (0.2)								
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)										
細胞死							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
低ナトリウム血症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
神経系障害	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		10 (2.2)	3 (0.7)		10 (2.2)	3 (0.7)	
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)										
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
顔面神経障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
顔面麻痺							3 (0.7)			3 (0.7)		
頭痛							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
ミラー・フィッシャー症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-8　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（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
末梢性ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
錯感覚							1 (0.2)			1 (0.2)		
末梢性感覚ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
腎および尿路障害	2 (0.4)			1 (0.2)								
急性腎障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
腎機能障害	1 (0.2)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4)			2 (0.4)			12 (2.6)	4 (0.9)		10 (2.2)	4 (0.9)	
肺臓炎	2 (0.4)			2 (0.4)			7 (1.5)	4 (0.9)		7 (1.5)	4 (0.9)	
呼吸困難							2 (0.4)			1 (0.2)		
低酸素症							1 (0.2)					
口腔咽頭痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
肺毒性							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		9 (2.0)	7 (1.5)		9 (2.0)	7 (1.5)	
発疹	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		4 (0.9)	3 (0.7)		4 (0.9)	3 (0.7)	
多形紅斑							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
天疱瘡							1 (0.2)			1 (0.2)		
斑状丘疹状皮疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
中毒性皮疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
心臓障害	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-8　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（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
動悸	1 (0.2)			1 (0.2)								
左室機能不全							1 (0.2)			1 (0.2)		
感染症および寄生虫症	1 (0.2)						3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
無菌性髄膜炎	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
髄膜炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
脊髄炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (0.9)	3 (0.7)		4 (0.9)	3 (0.7)	
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
毛細血管漏出症候群							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
側頭動脈炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血液およびリンパ系障害							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
貧血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
好中球減少症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血栓性血小板減少性紫斑病							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
眼障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
霧視							1 (0.2)			1 (0.2)		
一般・全身障害および投与部位の状態							8 (1.8)	2 (0.4)		8 (1.8)	2 (0.4)	
無力症							3 (0.7)			3 (0.7)		
インフルエンザ様疾患							1 (0.2)			1 (0.2)		
倦怠感							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-8　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（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
医療機器使用部位そう痒感							1 (0.2)					
発熱							4 (0.9)	2 (0.4)		4 (0.9)	2 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-9　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（日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
内分泌障害							2 (20.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	
副腎機能不全							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
下垂体炎							2 (20.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	
肝胆道系障害							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
肝機能異常							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-3］

2） 休薬又は減量に至った有害事象

238 試験の全被験者における休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-5 に，日本人被験者における休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-6 に示した．

a） 全体

ニボルマブ群で休薬又は減量に至った有害事象は 28.3%（128/452 名）に認められた．発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，下痢 4.0%であった．

ニボルマブ群で休薬又は減量に至った副作用は 20.1%（91/452 名）に認められた．発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った副作用は，下痢 3.3%であった．

イピリムマブ群で休薬又は減量に至った有害事象は 49.0%（222/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った有害事象は，下痢 15.2%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.3%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び発熱各 4.6%，頭痛 3.5%，並びに発疹 3.3%であった．

イピリムマブ群で休薬又は減量に至った副作用は 43.9%（199/453 名）に認められた．発現率が 3%以上の休薬又は減量に至った副作用は，下痢 14.3%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4.4%，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 4.2%及び発疹 3.3%であった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上高かった休薬又は減量に至った有害事象及び副作用は認められなかった．

イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった休薬又は減量に至った有害事象は，下痢（ニボルマブ群 4.0%，イピリムマブ群 15.2%，以下同順）及び発熱（0.9%，4.6%）であり，イピリムマブ群と比較してニボルマブ群で発現率が 3%以上低かった休薬又は減量に至った副作用は，下痢（3.3%，14.3%）であった．

b） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群で休薬又は減量に至った有害事象は 16.7%（3/18 名）に認められた．休薬又は減量に至った有害事象は，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，下痢及び斑状丘疹状皮疹各 5.6%であり，いずれも治験薬との因果関係はありと判定された．

イピリムマブ群で休薬又は減量に至った有害事象は 70.0%（7/10 名）に認められた．休薬又は減量に至った有害事象は，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各 20.0%，並びに甲状腺機能低下症，下痢，発熱，肝機能異

常，慢性副鼻腔炎，副鼻腔気管支炎，心電図異常及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 10.0%であった.

イピリムマブ群で休薬又は減量に至った副作用は 70.0%（7/10 名）に認められた．休薬又は減量に至った副作用は，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各 20.0%，並びに甲状腺機能低下症，下痢，発熱，肝機能異常，副鼻腔気管支炎，心電図異常及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加各 10.0%であった.

3） 完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者とニボルマブの既承認の適応がん腫の本薬の安全性プロファイルの比較検討

完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者と既承認の適応がん腫（悪性黒色腫，非小細胞肺がん，腎細胞がん，古典的ホジキンリンパ腫，頭頸部がん及び胃がん）の患者におけるニボルマブの安全性プロファイルの差異を検討するため，完全切除後の再発リスクが高いステージⅢb/c 又はステージⅣの悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（238 試験）及び既承認の適応がん腫の患者を対象とした臨床試験（ONO-4538-02 試験，ONO-4538-03/CA209025 試験，ONO-4538-05 試験，ONO-4538-06 試験，ONO-4538-08 試験，ONO-4538-11/CA209141 試験，ONO-4538-12 試験及び ONO-4538-15 試験の併合集計）でニボルマブを単剤投与した際に発現した有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.7-7 に示した.

有害事象の発現率は 238 試験の悪性黒色腫患者で 96.9%（438/452 名）及び既承認の適応がん腫の患者で 95.6%（1108/1159 名），副作用の発現率はそれぞれ 85.2%（385/452 名）及び 64.9%（752/1159 名）であった．Grade 別の有害事象及び副作用の発現状況について，Grade 5 の有害事象は 238 試験の悪性黒色腫患者では認められず，既承認の適応がん腫の患者で 6.7%（78/1159 名），Grade 5 の副作用は既承認の適応がん腫の患者で 0.4%（5/1159 名）であった．Grade 3-4 の有害事象の発現率は 238 試験の悪性黒色腫患者で 25.4%（115/452 名）及び既承認の適応がん腫の患者で 44.2%（512/1159 名），Grade 3-4 の副作用の発現率はそれぞれ 14.4%（65/452 名）及び 15.0%（174/1159 名）であった.

既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，238 試験の悪性黒色腫患者で新たに 2 名以上に認められた有害事象は，尋常性白斑 4.6%（21/452 名），再発黒色腫 1.8%（8/452 名），光線角化症 1.3%（6/452 名），サルコイドーシス 1.1%（5/452 名），排便回数増加及び日光黒子各 0.9%（4/452 名），間擦疹，乾皮症，腱痛，頭蓋内動脈瘤，片頭痛，気管支分泌増加，コルチゾール減少，尿崩症及びビタミンＤ欠乏各 0.7%（3/452 名），並びに肛門そう痒症，口腔扁平苔癬，貨幣状湿疹，白斑症，斑，酒さ，直腸周囲膿瘍，外陰腟真菌感染，滑液包炎，筋拘縮，筋緊張，顎関節症候群，神経毒性，コントロール不良の糖尿病，鉄欠乏，

起立性低血圧，肉離れ，外傷後疼痛，漿液腫，外傷性骨折，創部分泌，加齢黄斑変性，眼瞼痙攣，眼部不快感，線維性組織球腫，皮膚乳頭腫，月経障害及び肝炎各 0.4%（2/452 名）であった．238 試験で新たに認められた有害事象のうち Grade 別の発現状況について，Grade 5 の有害事象は認められず，Grade 3-4 の有害事象は，再発黒色腫が 4 名（0.9%），並びに便量増加，唾液腺腫瘤，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応，感染性漿液腫，乳様突起炎，顎関節症候群，構語障害，同名性半盲，気管支痙攣，コルチゾール減少，急性副腎皮質機能不全，コントロール不良の糖尿病，劇症 1 型糖尿病，依存，頭蓋脳損傷，ボーエン病，乳癌，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，新生物再発，サルコイドーシス，心筋虚血，腎仙痛，無月経，肝炎，薬物性肝障害及び高トランスアミナーゼ血症が各 1 名（0.2%）に認められた．

また，既承認の適応がん腫の患者では認められておらず，238 試験の悪性黒色腫患者で新たに 2 名以上に認められた副作用は，尋常性白斑 4.2%（19/452 名），サルコイドーシス 1.1%（5/452 名），排便回数増加及び嗜眠各 0.9%（4/452 名），軟便，副鼻腔炎及び感染各 0.7%（3/452 名），並びに口腔内痛，血便排泄，口腔扁平苔癬，乾皮症，血管浮腫，貨幣状湿疹，筋骨格不快感，コルチゾール減少，尿崩症及び肝炎各 0.4%（2/452 名）であった．238 試験で新たに認められた副作用のうち Grade 別の発現状況について，Grade 5 の副作用は認められず，Grade 3-4 の副作用は，乳様突起炎，耳下腺炎，関節硬直，顎関節症候群，手根管症候群，同名性半盲，気管支痙攣，コルチゾール減少，急性副腎皮質機能不全，劇症 1 型糖尿病，サルコイドーシス，無月経，肝炎，薬物性肝障害及び高トランスアミナーゼ血症が各 1 名（0.2%）に認められた．

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

238 試験では，ニボルマブに関連する可能性がある有害事象の検討として，免疫介在性有害事象（IMAE）の解析を行った．IMAE として，内分泌障害（副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，糖尿病），下痢／大腸炎，肝炎，肺臓炎，腎炎／腎機能障害，発疹及び過敏症／Infusion reaction の各カテゴリーにまとめた．各カテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧（IMAE の定義）は表 2.7.4.7-8 に示した．IMAE については，治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した，因果関係にかかわらない事象を集計した．内分泌障害を除き，IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．内分泌障害は，免疫調節療法にかかわらず，すべての事象を解析に含めた．

内分泌障害の IMAE を表 2.7.4.2-10 に，免疫調節療法を要した IMAE を表 2.7.4.2-11 に示した．

表 2.7.4.2-10　内分泌障害の免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副腎機能不全	7 (1.5)	2 (0.4)		7 (1.5)	2 (0.4)		19 (4.2)	6 (1.3)		18 (4.0)	6 (1.3)	
副腎機能不全	6 (1.3)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		19 (4.2)	6 (1.3)		18 (4.0)	6 (1.3)	
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
下垂体炎	9 (2.0)	2 (0.4)		9 (2.0)	2 (0.4)		64 (14.1)	19 (4.2)		62 (13.7)	18 (4.0)	
下垂体炎	8 (1.8)	2 (0.4)		8 (1.8)	2 (0.4)		53 (11.7)	14 (3.1)		52 (11.5)	14 (3.1)	
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)			1 (0.2)			7 (1.5)	4 (0.9)		7 (1.5)	4 (0.9)	
下垂体機能低下症							7 (1.5)	1 (0.2)		6 (1.3)		
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	63 (13.9)	1 (0.2)		60 (13.3)	1 (0.2)		41 (9.1)	3 (0.7)		39 (8.6)	3 (0.7)	
甲状腺機能低下症	54 (11.9)	1 (0.2)		51 (11.3)	1 (0.2)		36 (7.9)	2 (0.4)		33 (7.3)	2 (0.4)	
甲状腺炎	9 (2.0)			9 (2.0)			8 (1.8)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)	
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
甲状腺機能亢進症	39 (8.6)	1 (0.2)		38 (8.4)	1 (0.2)		22 (4.9)	2 (0.4)		21 (4.6)	2 (0.4)	
甲状腺機能亢進症	37 (8.2)	1 (0.2)		36 (8.0)	1 (0.2)		22 (4.9)	2 (0.4)		21 (4.6)	2 (0.4)	
バセドウ病	1 (0.2)			1 (0.2)								
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.2)			1 (0.2)								
糖尿病	4 (0.9)	2 (0.4)		4 (0.9)	2 (0.4)		8 (1.8)	1 (0.2)		1 (0.2)		
糖尿病	2 (0.4)			2 (0.4)			8 (1.8)	1 (0.2)		1 (0.2)		
１型糖尿病	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
劇症１型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後100日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.204］

表 2.7.4.2-11　免疫調節療法を要した免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副腎機能不全	6 (1.3)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		13 (2.9)	5 (1.1)		12 (2.6)	5 (1.1)	
副腎機能不全	6 (1.3)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		13 (2.9)	5 (1.1)		12 (2.6)	5 (1.1)	
下垂体炎	5 (1.1)	2 (0.4)		5 (1.1)	2 (0.4)		56 (12.4)	16 (3.5)		54 (11.9)	15 (3.3)	
下垂体炎	5 (1.1)	2 (0.4)		5 (1.1)	2 (0.4)		46 (10.2)	12 (2.6)		45 (9.9)	12 (2.6)	
下垂体機能低下症							4 (0.9)	1 (0.2)		3 (0.7)		
リンパ球性下垂体炎							6 (1.3)	3 (0.7)		6 (1.3)	3 (0.7)	
甲状腺機能低下症／甲状腺炎	4 (0.9)			4 (0.9)			6 (1.3)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	2 (0.4)			2 (0.4)			3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
甲状腺炎	2 (0.4)			2 (0.4)			3 (0.7)			3 (0.7)		
甲状腺機能亢進症	6 (1.3)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		4 (0.9)			4 (0.9)		
甲状腺機能亢進症	5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		4 (0.9)			4 (0.9)		
バセドウ病	1 (0.2)			1 (0.2)								
下痢／大腸炎	29 (6.4)	9 (2.0)		26 (5.8)	7 (1.5)		144 (31.8)	78 (17.2)		141 (31.1)	75 (16.6)	
下痢	20 (4.4)	4 (0.9)		18 (4.0)	3 (0.7)		112 (24.7)	35 (7.7)		108 (23.8)	34 (7.5)	
大腸炎	10 (2.2)	5 (1.1)		9 (2.0)	4 (0.9)		46 (10.2)	37 (8.2)		44 (9.7)	35 (7.7)	
小腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
自己免疫性大腸炎							6 (1.3)	5 (1.1)		6 (1.3)	5 (1.1)	
肝炎	15 (3.3)	9 (2.0)		13 (2.9)	8 (1.8)		43 (9.5)	34 (7.5)		43 (9.5)	34 (7.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.4)	5 (1.1)		9 (2.0)	4 (0.9)		23 (5.1)	15 (3.3)		23 (5.1)	15 (3.3)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後100日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.202］

表 2.7.4.2-11　免疫調節療法を要した免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	3 (0.7)		6 (1.3)	3 (0.7)		20 (4.4)	10 (2.2)		20 (4.4)	10 (2.2)	
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		8 (1.8)	7 (1.5)		8 (1.8)	7 (1.5)	
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		7 (1.5)	6 (1.3)		7 (1.5)	6 (1.3)	
肝毒性							3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)	
肺臓炎	8 (1.8)			8 (1.8)			12 (2.6)	4 (0.9)		12 (2.6)	4 (0.9)	
肺臓炎	6 (1.3)			6 (1.3)			12 (2.6)	4 (0.9)		12 (2.6)	4 (0.9)	
間質性肺疾患	2 (0.4)			2 (0.4)								
腎炎／腎機能障害	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)					
急性腎障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
血中クレアチニン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)					
発疹	73 (16.2)	3 (0.7)		62 (13.7)	3 (0.7)		105 (23.2)	22 (4.9)		98 (21.6)	20 (4.4)	
発疹	49 (10.8)	3 (0.7)		41 (9.1)	3 (0.7)		68 (15.0)	14 (3.1)		60 (13.2)	12 (2.6)	
斑状丘疹状皮疹	16 (3.5)			15 (3.3)			30 (6.6)	7 (1.5)		28 (6.2)	7 (1.5)	
皮膚炎	3 (0.7)			2 (0.4)			2 (0.4)			2 (0.4)		
斑状皮疹	3 (0.7)			3 (0.7)			2 (0.4)			2 (0.4)		
そう痒性皮疹	3 (0.7)			2 (0.4)			7 (1.5)			7 (1.5)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後100日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.2-11　免疫調節療法を要した免疫介在性有害事象及び副作用の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（カテゴリー別のMedDRAによるPT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
小水疱性皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
剥脱性皮膚炎							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
多形紅斑							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
全身性皮疹							3 (0.7)			2 (0.4)		
丘疹性皮疹							5 (1.1)			5 (1.1)		
過敏症	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
注入に伴う反応	1 (0.2)			1 (0.2)								
過敏症							2 (0.4)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後100日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

1） 内分泌障害の IMAE

内分泌障害の IMAE は，副腎機能不全，下垂体炎，甲状腺機能低下症／甲状腺炎，甲状腺機能亢進症，糖尿病の各サブカテゴリーにまとめた．内分泌障害の IMAE は，免疫調節療法にかかわらず，すべての事象を解析に含めた．

（1） 副腎機能不全

副腎機能不全の IMAE のカテゴリーには，副腎機能不全，急性副腎皮質機能不全，視床下部－下垂体－副腎系抑制，原発性副腎機能不全及び続発性副腎皮質機能不全を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．

副腎機能不全の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 1.5%（7/452 名），イピリムマブ群で 4.2%（19/453 名）であった．

ニボルマブ群では，副腎機能不全の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 2 名（0.4%），Grade 2 が 5 名（1.1%）であり，Grade 3 の事象として副腎機能不全及び急性副腎皮質機能不全［各 1 名（0.2%）］が報告された．副腎機能不全の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 1 名（0.2%）（急性副腎皮質機能不全），治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（0.2%）（副腎機能不全）であった．

ニボルマブ群で副腎機能不全の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた被験者は，副腎機能不全の IMAE が認められた 7 名中 6 名（85.7%）であった．高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は 1 名（14.3%）であり，投与期間の中央値は 3.57 週間であった．副腎機能不全の IMAE の回復が確認された被験者は 7 名中 2 名（28.6%）であり，回復までの期間は中央値に到達しなかった．

（2） 下垂体炎

下垂体炎の IMAE のカテゴリーには，下垂体炎，下垂体機能低下症及びリンパ球性下垂体炎を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．

下垂体炎の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 2.0%（9/452 名），イピリムマブ群で 14.1%（64/453 名）であった．

ニボルマブ群では，下垂体炎の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 2 名（0.4%），Grade 2 が 4 名（0.9%），Grade 1 が 3 名（0.7%）であり，Grade 3 の事象として下垂体炎［2 名（0.4%）］が報告された．下垂体炎の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 3 名（0.7%）（いずれも下垂体炎）であり，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

ニボルマブ群で下垂体炎の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた被験者は，下垂体炎の IMAE が認められた 9 名中 5 名（55.6%）であった．高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は 2 名（22.2%）であり，投与期間の中央値は 6.07 週間であった．ヒト免疫グロブリンを使用した被験者は 1 名であった．下垂体炎の IMAE の回復が確認された被験者は 9 名中 6 名（66.7%）であり，回復までの期間の中央値は 16.43 週間であった．

（3） 甲状腺機能低下症／甲状腺炎

甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE のカテゴリーには，萎縮性甲状腺炎，自己免疫性甲状腺機能低下症，自己免疫性甲状腺炎，甲状腺機能低下症，原発性甲状腺機能低下症，無痛性甲状腺炎，甲状腺炎及び急性甲状腺炎を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．

甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 13.9%（63/452 名），イピリムマブ群で 9.1%（41/453 名）であった．

ニボルマブ群では，甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 1 名（0.2%），Grade 2 が 34 名（7.5%），Grade 1 が 28 名（6.2%）であり，Grade 3 の事象として甲状腺機能低下症［1 名（0.2%）］が報告された．甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 13 名（2.9%）［甲状腺機能低下症 9 名（2.0%），甲状腺炎 4 名（0.9%）］，治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（0.2%）（甲状腺炎）であった．

ニボルマブ群で甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた被験者は，甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE が認められた 63 名中 4 名（6.3%）であった．高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は 2 名（3.2%）であり，投与期間の中央値は 3.64 週間であった．甲状腺機能低下症／甲状腺炎の IMAE の回復が確認された被験者は 63 名中 26 名（41.3%）であり，回復までの期間は中央値に到達しなかった．

（4） 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症の IMAE のカテゴリーには，バセドウ病，甲状腺機能亢進症及び原発性甲状腺機能亢進症を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．

甲状腺機能亢進症の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 8.6%（39/452 名），イピリムマブ群で 4.9%（22/453 名）であった．

ニボルマブ群では．甲状腺機能亢進症の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 1 名（0.2%），Grade 2 が 14 名（3.1%），Grade 1 が 24 名（5.3%）であり，Grade 3 の事象と

して甲状腺機能亢進症［1 名（0.2%）］が報告された．甲状腺機能亢進症の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 8 名（1.8%）（いずれも甲状腺機能亢進症），治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（0.2%）（甲状腺機能亢進症）であった．

ニボルマブ群で甲状腺機能亢進症の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた被験者は，甲状腺機能亢進症の IMAE が認められた 39 名中 6 名（15.4%）であった．高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は 5 名（12.8%）であり，投与期間の中央値は 2.14 週間であった．甲状腺機能亢進症の IMAE の回復が確認された被験者は 39 名中 33 名（84.6%）であり，回復までの期間の中央値は 8.14 週間であった．

（5） 糖尿病

糖尿病の IMAE のカテゴリーには，糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス，劇症 1 型糖尿病，成人潜在性自己免疫性糖尿病及び 1 型糖尿病を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．

糖尿病の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 0.9%（4/452 名），イピリムマブ群で 1.8%（8/453 名）であった．

ニボルマブ群では，糖尿病の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 4 が 1 名（0.2%），Grade 3 が 1 名（0.2%），Grade 2 が 2 名（0.4%）であり，Grade 4 の事象として 1 型糖尿病［1 名（0.2%）］，Grade 3 の事象として劇症 1 型糖尿病［1 名（0.2%）］が報告された．糖尿病の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 1 名（0.2%）（劇症 1 型糖尿病）であり，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

糖尿病の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた被験者はいなかった．糖尿病の IMAE の回復が確認された被験者は 4 名中 1 名（25.0%）であり，回復までの期間は中央値に到達しなかった．

2） 下痢／大腸炎の IMAE

下痢／大腸炎の IMAE のカテゴリーには，自己免疫性大腸炎，大腸炎，潰瘍性大腸炎，下痢，小腸炎及び腸炎を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．下痢／大腸炎の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

下痢／大腸炎の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 6.4%（29/452 名），イピリムマブ群で 31.8%（144/453 名）であった．

ニボルマブ群では，下痢／大腸炎の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 4 が 1 名（0.2%），Grade 3 が 8 名（1.8%），Grade 2 が 12 名（2.7%），Grade 1 が 8 名（1.8%）であり，Grade 4 の事象として大腸炎［1 名（0.2%）］，Grade 3 の事象として下痢及び大腸炎［各 4 名（0.9%）］が報告された．下痢／大腸炎の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期

した被験者は 5 名（1.1%）（いずれも下痢），治験薬の投与を中止した被験者は 9 名（2.0%）［大腸炎 6 名（1.3%），下痢 3 名（0.7%）］であった．

ニボルマブ群で下痢／大腸炎の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は，下痢／大腸炎の IMAE が認められた 29 名中 21 名（72.4%）であり，投与期間の中央値は 2.86 週間であった．インフリキシマブを使用した被験者は 4 名であった．下痢／大腸炎の IMAE の回復が確認された被験者は 29 名中 27 名（93.1%）であり，回復までの期間の中央値は 5.43 週間であった．

3） 肝炎の IMAE

肝炎の IMAE のカテゴリーには，急性肝不全，慢性肝不全の急性増悪，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，血中ビリルビン増加，薬物性肝障害，肝不全，肝炎，急性肝炎，肝毒性，高ビリルビン血症及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．肝炎の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

肝炎の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 3.3%（15/452 名），イピリムマブ群で 9.5%（43/453 名）であった．

ニボルマブ群では，肝炎の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 4 が 2 名（0.4%），Grade 3 が 7 名（1.5%），Grade 2 が 5 名（1.1%），Grade 1 が 1 名（0.2%）であり，Grade 4 の事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び薬物性肝障害［各 1 名（0.2%）］，Grade 3 の事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4 名（0.9%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［3 名（0.7%）］，並びに自己免疫性肝炎，血中ビリルビン増加，肝炎及びトランスアミナーゼ上昇［各 1 名（0.2%）］が報告された．肝炎の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 8 名（1.8%）［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 名（1.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 名（0.7%），並びに肝炎及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 名（0.2%）］，治験薬の投与を中止した被験者は 3 名（0.7%）［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 名（0.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 名（0.4%）：複数の事象により中止した被験者を含む］であった．

ニボルマブ群で肝炎の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は，肝炎の IMAE が認められた 15 名中 15 名（100%）であり，投与期間の中央値は 2.71 週間であった．ミコフェノール酸を使用した被験者は 2 名であった．肝炎の IMAE の回復が確認された被験者は 15 名中 13 名（86.7%）であり，回復までの期間の中央値は 5.71 週間であった．

4） 肺臓炎の IMAE

肺臓炎の IMAE のカテゴリーには，特発性間質性肺炎，間質性肺疾患及び肺臓炎を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．肺臓炎の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

肺臓炎の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 1.8%（8/452 名），イピリムマブ群で 2.6%（12/453 名）であった．

ニボルマブ群では，肺臓炎の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 2 が 7 名（1.5%），Grade 1 が 1 名（0.2%）であった．肺臓炎の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 4 名（0.9%）（いずれも肺臓炎），治験薬の投与を中止した被験者は 2 名（0.4%）（いずれも肺臓炎）であった．

ニボルマブ群で肺臓炎の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は，肺臓炎の IMAE が認められた 8 名中 7 名（87.5%）であり，投与期間の中央値は 4.14 週間であった．肺臓炎の IMAE の回復が確認された被験者は 8 名中 6 名（75.0%）であり，回復までの期間の中央値は 17.50 週間であった．

5） 腎炎／腎機能障害の IMAE

腎炎／腎機能障害の IMAE のカテゴリーには，急性腎障害，自己免疫性腎炎，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，高クレアチニン血症，腎炎，アレルギー性腎炎，腫瘍随伴性糸球体腎炎，腎不全，腎尿細管壊死及び尿細管間質性腎炎を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．腎炎／腎機能障害の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

腎炎／腎機能障害の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 0.7%（3/452 名），イピリムマブ群で 0.2%（1/453 名）であった．

ニボルマブ群では，腎炎／腎機能障害の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 1 名（0.2%），Grade 1 が 2 名（0.4%）であり，Grade 3 の事象として尿細管間質性腎炎［1 名（0.2%）］が報告された．腎炎／腎機能障害の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 1 名（0.2%）（急性腎障害）であり，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

ニボルマブ群で腎炎／腎機能障害の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は，腎炎／腎機能障害の IMAE が認められた 3 名中 1 名（33.3%）であり，投与期間の中央値は 0.57 週間であった．腎炎／腎機能障害の IMAE の回復が確認された被験者は 3 名中 2 名（66.7%）であり，回復までの期間の中央値は 3.14 週間であった．

6） 発疹の IMAE

発疹の IMAE のカテゴリーには，自己免疫性皮膚炎，皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，多形紅斑，剥脱性発疹，固定疹，結節性発疹，類天疱瘡，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，小水疱性皮疹，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症及び中毒性皮疹を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．発疹の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

発疹の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 16.2%（73/452 名），イピリムマブ群で 23.2%（105/453 名）であった．

ニボルマブ群では，発疹の IMAE の重症度（最悪 Grade）は，Grade 3 が 3 名（0.7%），Grade 2 が 14 名（3.1%），Grade 1 が 56 名（12.4%）であり，Grade 3 の事象として発疹［3 名（0.7%）］が報告された．発疹の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者は 5 名（1.1%）［発疹 4 名（0.9%），斑状丘疹状皮疹 1 名（0.2%）］，治験薬の投与を中止した被験者は 2 名（0.4%）（いずれも発疹）であった．

ニボルマブ群で発疹の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者は，発疹の IMAE が認められた 73 名中 4 名（5.5%）であり，投与期間の中央値は 1.14 週間であった．ミコフェノール酸を使用した被験者は 1 名，タンパク同化ステロイド（oxymesterone）を使用した被験者は 1 名であった．発疹の IMAE の回復が確認された被験者は 73 名中 50 名（68.5%）であり，回復までの期間の中央値は 22.00 週間であった．

7） 過敏症／Infusion reaction の IMAE

過敏症／Infusion reaction の IMAE のカテゴリーには，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，過敏症及び注入に伴う反応を含めた（表 2.7.4.7-8 参照）．過敏症／Infusion reaction の IMAE の治療目的で免疫調節療法を受けた事象を解析対象とした．

過敏症／Infusion reaction の IMAE の発現率は，ニボルマブ群で 0.2%（1/452 名），イピリムマブ群で 0.4%（2/453 名）であった．

ニボルマブ群では，過敏症／Infusion reaction の IMAE として，注入に伴う反応が 1 名（0.2%，Grade 2）で認められた．過敏症／Infusion reaction の IMAE 発現のため治験薬の投与を延期した被験者及び治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

ニボルマブ群では，過敏症／Infusion reaction の IMAE の治療目的で高用量（プレドニゾン換算で 40 mg 以上）の副腎皮質ステロイドを使用した被験者はいなかった．過敏症／Infusion reaction の IMAE が認められた 1 名の被験者では回復が確認された．

2.7.4.2.1.7 その他の留意すべき有害事象

その他の留意すべき有害事象のカテゴリーには，脱髄，脳炎，ギラン・バレー症候群，筋無力症候群，心筋炎，筋炎，膵炎，横紋筋融解症及びぶどう膜炎を含めた［その他の留意すべき有害事象のカテゴリーに分類した事象名（MedDRA 用語）の一覧は表 2.7.4.7-9 参照］.

その他の留意すべき有害事象（治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現又は増悪した，因果関係又は免疫調節療法にかかわらないすべての事象）のカテゴリー・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に示した.

ニボルマブ群では，その他の留意すべき有害事象として膵炎 4 名及びぶどう膜炎 3 名が報告された.

イピリムマブ群では，その他の留意すべき有害事象として，ミラー・フィッシャー症候群 1 名，膵炎 3 名，ぶどう膜炎 4 名，脳炎 1 名及び筋炎事象 3 名（皮膚筋炎 1 名，筋炎 1 名，多発性筋炎 1 名）が報告された.

ニボルマブ群で報告されたその他の留意すべき有害事象は，いずれもデータベースロック時点までに回復した．イピリムマブ群で報告されたその他の留意すべき有害事象は，治験薬との因果関係がありと判定された Grade 4 のミラー・フィッシャー症候群及び Grade 2 の皮膚筋炎を除き，いずれも回復した.

いずれの投与群でも，筋無力症候群，脱髄，心筋炎及び横紋筋融解症のカテゴリーに含まれるその他の留意すべき有害事象は報告されなかった.

表 2.7.4.2-12　その他の留意すべき有害事象（因果関係又は免疫調節療法にかかわらないすべての事象）の発現頻度
解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452			Ipilimumab 10 mg/kg N = 453		
Grade 有害事象項目	全 Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）	全 Grade n （%）	Grade 3-4 n （%）	Grade 5 n （%）
カテゴリー MedDRA による PT 分類						
筋無力症候群	0	0	0	0	0	0
脱髄事象	0	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ミラー・フィッシャー症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
膵炎事象	4 (0.9)	3 (0.7)	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0
膵炎	4 (0.9)	3 (0.7)	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0
ぶどう膜炎事象	3 (0.7)	0	0	4 (0.9)	0	0
ぶどう膜炎	3 (0.7)	0	0	4 (0.9)	0	0
脳炎事象	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心筋炎事象	0	0	0	0	0	0
筋炎事象	0	0	0	3 (0.7)	0	0
皮膚筋炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
筋炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
多発性筋炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
横紋筋融解症事象	0	0	0	0	0	0

医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 20.0J を用いて読み替え，有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した.
治験薬の初回投与から最終投与後 100 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した.
出典［5.3.5.1-1.1 Table 8.8-1］

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

238 試験において，最終投与後 100 日以内に治験薬との因果関係がありと判定された重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は，［5.3.5.1-1.1］に示した.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

238 試験の全被験者における血液学的検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-10 に，日本人被験者における変動の要約を表 2.7.4.7-11 に示した.

a）全体

いずれの投与群でも，治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に実施された血液学的検査で認められた異常値の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．いずれの投与群でも，1%以上の被験者に認められた Grade 3-4 の血液学的検査の異常値はなかった.

b） 日本人

日本人被験者において，いずれの投与群でも，治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に実施された血液学的検査で認められた異常値の重症度は，Grade 1 又は 2 であった．いずれの投与群でも，Grade 3-4 の血液学的検査の異常値はなかった．

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1 肝機能検査

238 試験の全被験者における肝機能検査のベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-10 に，日本人被験者における変動の要約を表 2.7.4.7-11 に示した．

また，肝機能検査値異常について，全被験者における発現頻度を表 2.7.4.3-1 に，日本人被験者における発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した．

a） 全体

いずれの投与群でも，治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に認められた肝機能検査の異常値（いずれも増加）の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．5%以上の被験者に認められた Grade 3-4 の肝機能検査の異常値は，ニボルマブ群では，リパーゼ増加［Grade 3：4.7%（21/447 名），Grade 4：2.7%（12/447 名）］，イピリムマブ群では， アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［Grade 3：8.6%（38/444 名），Grade 4：3.2%（14/444 名）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［Grade 3：7.2%（32/442 名），Grade 4：1.4%（6/442 名）］及びリパーゼ増加［Grade 3：7.1%（31/434 名），Grade 4：1.4%（6/434 名）］であった．

治験薬最終投与後同日中又は 30 日以内にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のいずれかが基準値上限（ULN）の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える異常値が認められた被験者は，ニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群で 5/453 名（1.1%）であった．

b） 日本人

日本人被験者において，いずれの投与群でも，治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に認められた肝機能検査の異常値（いずれも増加）の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった．2 名以上の被験者に認められた Grade 3-4 の肝機能検査の異常値は，ニボルマブ群では認められず，イピリムマブ群では，ALT［Grade 3：20.0%（2/10 名），Grade 4：10.0%（1/10 名）］及び AST［Grade 3：20.0%（2/10 名）］であった．

治験薬最終投与後同日中又は 30 日以内に ALT 又は AST のいずれかが ULN の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える異常値が認められた被験者は，いずれの投与群でもいなかった．

表 2.7.4.3-1　肝機能検査値異常の発現頻度（国際単位）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 452	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453
	N = 447	N = 444
ALT OR AST > 3XULN	20 (4.5)	68 (15.3)
ALT OR AST > 5XULN	8 (1.8)	53 (11.9)
ALT OR AST > 10XULN	4 (0.9)	28 (6.3)
ALT OR AST > 20XULN	2 (0.4)	14 (3.2)
	N = 447	N = 439
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	3 (0.7)	7 (1.6)
	N = 447	N = 439
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	0	5 (1.1)
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	0	5 (1.1)

Denominator corresponds to subjects with at least one on-treatment measurement of the corresponding laboratory parameter.
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
Source: Table S.7.6-SI
出典［5.3.5.1-1.1 Table 8.11.2.1-1］

表 2.7.4.3-2　肝機能検査値異常の発現頻度（国際単位）（日本人）
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg N = 18	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10
	N = 17	N = 10
ALT OR AST > 3XULN	0	3 (30.0)
ALT OR AST > 5XULN	0	3 (30.0)
ALT OR AST > 10XULN	0	1 (10.0)
ALT OR AST > 20XULN	0	1 (10.0)
	N = 17	N = 10
TOTAL BILIRUBIN > 2XULN	0	0
	N = 17	N = 10
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN ONE DAY	0	0
CONCURRENT ALT OR AST ELEVATION > 3XULN WITH TOTAL BILIRUBIN > 2XULN WITHIN 30 DAYS	0	0

Denominator corresponds to subjects with at least one on-treatment measurement of the corresponding laboratory parameter.
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
出典［5.3.5.1-1.2 Table S.7.6-SI-J］

2.7.4.3.2.2　　腎機能検査

238 試験の全被験者におけるクレアチニンのベースラインからの変動の要約を表 2.7.4.7-10 に，日本人被験者における変動の要約を表 2.7.4.7-11 に示した．

a） 全体

いずれの投与群でも，大部分の被験者で治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内にクレアチニンは基準範囲内で推移し，クレアチニンの異常値（増加）の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった．Grade 3-4 のクレアチニンの異常値は認められなかった．

b） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群では，大部分の被験者で治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内にクレアチニンは基準範囲内で推移し，クレアチニンの異常値（増加）の重症度はいずれも Grade 1 であった．イピリムマブ群では．治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内に Grade 1 以上のクレアチニンの異常値（増加）は認められなかった．

2.7.4.3.2.3 甲状腺機能検査

238 試験の全被験者における甲状腺機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4.3-3 に，日本人被験者における発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した．

a） 全体

ニボルマブ群でベースライン時の甲状腺刺激ホルモン（TSH）が基準値上限以下で TSH 増加（基準値上限超）が認められた被験者は 23.7%（106/447 名）であった．少なくとも 1 時点において遊離トリヨードサイロニン（free T3）減少又は遊離サイロキシン（free T4）減少（基準値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 15.9%（71/447 名）であった．ベースライン時の TSH が基準値下限以上で TSH 減少（基準値下限未満）が認められた被験者は 26.2%（117/447 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（基準値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 16.8%（75/447 名）であった．

イピリムマブ群でベースライン時の TSH が基準値上限以下で TSH 増加（基準値上限超）が認められた被験者は 11.0%（48/437 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（基準値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 8.0%（35/437 名）であった．ベースライン時の TSH が基準値下限以上で TSH 減少（基準値下限未満）が認められた被験者は 30.0%（131/437 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（基準値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 12.4%（54/437 名）であった．

b） 日本人

日本人被験者において，ニボルマブ群でベースライン時の TSH が基準値上限以下で TSH 増加（基準値上限超）が認められた被験者は 17.6%（3/17 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（基準値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 5.9%（1/17 名）であった．ベースライン時の TSH が基準値下限以上で TSH 減少（基準値下限未満）が認められた被験者は 23.5%（4/17 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（基準値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 17.6%（3/17 名）であった．

イピリムマブ群でベースライン時の TSH が基準値上限以下で TSH 増加（基準値上限超）が認められた被験者は 10.0%（1/10 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 減少又は free T4 減少（基準値下限未満）を伴う TSH 増加が認められた被験者は 10.0%（1/10 名）であった．ベースライン時の TSH が基準値下限以上で TSH 減少（基準値下限未満）が認められた被験者は 60.0%（6/10 名）であった．少なくとも 1 時点において free T3 増加又は free T4 増加（基準値上限超）を伴う TSH 減少が認められた被験者は 20.0%（2/10 名）であった．

表 2.7.4.3-3 甲状腺機能検査値異常の発現頻度（国際単位）
解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	Nivolumab 3 mg/kg N = 447	Ipilimumab 10 mg/kg N = 437
TSH > ULN	125 (28.0)	66 (15.1)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	106 (23.7)	48 (11.0)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	71 (15.9)	35 (8.0)
TSH > ULN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	39 (8.7)	20 (4.6)
TSH > ULN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	15 (3.4)	11 (2.5)
TSH < LLN	131 (29.3)	143 (32.7)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	117 (26.2)	131 (30.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	75 (16.8)	54 (12.4)
TSH < LLN WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	48 (10.7)	74 (16.9)
TSH < LLN WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	8 (1.8)	15 (3.4)

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

Source: Table S.7.8-SI
出典［5.3.5.1-1.1 Table 8.11.2.3-1］

表 2.7.4.3-4　甲状腺機能検査値異常の発現頻度（国際単位）（日本人）
解析対象集団：Treated Subjects with at Least One On-Treatment TSH

	Nivolumab 3 mg/kg N = 17	Ipilimumab 10 mg/kg N = 10
TSH > ULN	3 (17.6)	1 (10.0)
TSH > ULN WITH TSH <= ULN AT BASELINE	3 (17.6)	1 (10.0)
TSH > ULN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE < LLN (A)	1 (5.9)	1 (10.0)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES >= LLN (A)	1 (5.9)	0
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	1 (5.9)	0
TSH < LLN	4 (23.5)	6 (60.0)
TSH < LLN WITH TSH >= LLN AT BASELINE	4 (23.5)	6 (60.0)
TSH < LLN WITH AT LEAST ONE FT3/FT4 TEST VALUE > ULN (A)	3 (17.6)	2 (20.0)
WITH ALL OTHER FT3/FT4 TEST VALUES <= ULN (A)	1 (5.9)	4 (40.0)
WITH FT3/FT4 TEST MISSING (A) (B)	0	0

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

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.7.8-SI-J］

2.7.4.4　　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

238 試験では，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として，血圧，心拍数，体温，体重，経皮的酸素飽和度（SpO_2）及び performance status（PS）［米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）］などについてモニタリングを行い，臨床的に問題となる変動又は変化は有害事象として報告された．その結果は 2.7.4.2 有害事象に記述した．これらの観察項目において，有害事象に伴う変化以外にニボルマブの安全性上の問題を示唆する結果は得られなかった．

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因・外因性要因

238 試験について，年齢，性別，地域及び人種を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-1～表 2.7.4.5-4 に示した．

ニボルマブ群では，年齢，性別，地域及び人種のいずれの層別因子についても，有害事象及び副作用の発現頻度は全被験者での結果と同様であった．ニボルマブ群では，以下の部分集団でわずかに数値的な差が認められた．

- 副作用の発現頻度は，65 歳未満の被験者（85.8%）及び 65 歳以上 75 歳未満の被験者（81.6%）と比較して，75 歳以上の被験者（94.1%）で高かったが，Grade 3-4 の副作用の発現頻度は，75 歳以上の被験者で低かった（それぞれ 12.7%及び 21.4% vs 5.9%）．
- 副作用の発現頻度は，西欧（82.8%），東欧（77.5%）又はアジア（66.7%）と比較して，米国及びカナダ（93.6%）で高かった．
- 有害事象及び副作用の発現頻度は，アジア人（それぞれ 87.5%，66.7%）と比較して，白人（それぞれ 97.4%，86.4%）で高かった．

表 2.7.4.5-1　年齢を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg						Ipilimumab 10 mg/kg					
n（%）	65 歳未満 N=332	65 歳以上 75 歳未満 N=103	75 歳以上 85 歳未満 N=17	85 歳以上 N=0	75 歳以上 N=17	65 歳以上 N=120	65 歳未満 N=339	65 歳以上 75 歳未満 N=101	75 歳以上 85 歳未満 N=12	85 歳以上 N=1	75 歳以上 N=13	65 歳以上 N=114
有害事象	324 (97.6)	97 (94.2)	17 (100.0)	0	17 (100.0)	114 (95.0)	333 (98.2)	100 (99.0)	12 (100.0)	1 (100.0)	13 (100.0)	113 (99.1)
Grade 3-4 の有害事象	79 (23.8)	33 (32.0)	3 (17.6)	0	3 (17.6)	36 (30.0)	185 (54.6)	58 (57.4)	6 (50.0)	1 (100.0)	7 (53.8)	65 (57.0)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	285 (85.8)	84 (81.6)	16 (94.1)	0	16 (94.1)	100 (83.3)	324 (95.6)	97 (96.0)	12 (100.0)	1 (100.0)	13 (100.0)	110 (96.5)
Grade 3-4 の副作用	42 (12.7)	22 (21.4)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	23 (19.2)	156 (46.0)	45 (44.6)	6 (50.0)	1 (100.0)	7 (53.8)	52 (45.6)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.11 及び Table S.6.12］

表 2.7.4.5-2　性別を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg		Ipilimumab 10 mg/kg	
n（%）	男性 N=257	女性 N=195	男性 N=269	女性 N=184
有害事象	247 (96.1)	191 (97.9)	264 (98.1)	182 (98.9)
Grade 3-4 の有害事象	65 (25.3)	50 (25.6)	141 (52.4)	109 (59.2)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0
副作用	212 (82.5)	173 (88.7)	254 (94.4)	180 (97.8)
Grade 3-4 の副作用	34 (13.2)	31 (15.9)	115 (42.8)	93 (50.5)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.7 及び Table S.6.8］

表 2.7.4.5-3　地域を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg						Ipilimumab 10 mg/kg					
n（%）	米国及びカナダ N=125	西欧 N=227	東欧 N=40	アジア N=24	オーストラリア N=34	その他 N=2	米国及びカナダ N=131	西欧 N=226	東欧 N=30	アジア N=17	オーストラリア N=44	その他 N=5
有害事象	124 (99.2)	221 (97.4)	36 (90.0)	21 (87.5)	34 (100.0)	2 (100.0)	128 (97.7)	224 (99.1)	29 (96.7)	16 (94.1)	44 (100.0)	5 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	44 (35.2)	52 (22.9)	4 (10.0)	3 (12.5)	11 (32.4)	1 (50.0)	86 (65.6)	120 (53.1)	10 (33.3)	7 (41.2)	26 (59.1)	1 (20.0)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	117 (93.6)	188 (82.8)	31 (77.5)	16 (66.7)	31 (91.2)	2 (100.0)	127 (96.9)	217 (96.0)	26 (86.7)	16 (94.1)	43 (97.7)	5 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	25 (20.0)	32 (14.1)	2 (5.0)	1 (4.2)	4 (11.8)	1 (50.0)	70 (53.4)	100 (44.2)	9 (30.0)	6 (35.3)	22 (50.0)	1 (20.0)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.13 及び Table S.6.14］

表 2.7.4.5-4　人種を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg				Ipilimumab 10 mg/kg			
n（%）	白人 N=425	アジア人 N=24	ハワイ先住民又はその他太平洋諸島民 N=1	その他 N=2	白人 N=434	アジア人 N=18	ハワイ先住民又はその他太平洋諸島民 N=0	その他 N=1
有害事象	414 (97.4)	21 (87.5)	1 (100.0)	2 (100.0)	428 (98.6)	17 (94.4)	0	1 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	112 (26.4)	3 (12.5)	0	0	242 (55.8)	8 (44.4)	0	0
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	367 (86.4)	16 (66.7)	1 (100.0)	1 (50.0)	416 (95.9)	17 (94.4)	0	1 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	64 (15.1)	1 (4.2)	0	0	201 (46.3)	7 (38.9)	0	0
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.9 及び Table S.6.10］

2.7.4.5.2 Programmed cell death-ligand 1（PD-L1）発現状況

238 試験について，PD-L1 発現状況を層別因子とした有害事象の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-5 に示した.

PD-L1 発現状況と有害事象及び副作用の発現率に一定の傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-5 PD-L1 発現状況別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

1%カットオフ

	Nivolumab 3 mg/kg			Ipilimumab 10 mg/kg		
n（%）	1%未満 N=140	1%以上 N=286	定量不可 N=26	1%未満 N=133	1%以上 N=307	定量不可 N=13
有害事象	135 (96.4)	280 (97.9)	23 (88.5)	129 (97.0)	304 (99.0)	13 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	36 (25.7)	75 (26.2)	4 (15.4)	69 (51.9)	173 (56.4)	8 (61.5)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	118 (84.3)	244 (85.3)	23 (88.5)	125 (94.0)	296 (96.4)	13 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	18 (12.9)	44 (15.4)	3 (11.5)	56 (42.1)	144 (46.9)	8 (61.5)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0

5%カットオフ

	Nivolumab 3 mg/kg			Ipilimumab 10 mg/kg		
n（%）	5%未満 N=274	5%以上 N=152	定量不可 N=26	5%未満 N=286	5%以上 N=154	定量不可 N=13
有害事象	267 (97.4)	148 (97.4)	23 (88.5)	280 (97.9)	153 (99.4)	13 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	70 (25.5)	41 (27.0)	4 (15.4)	147 (51.4)	95 (61.7)	8 (61.5)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	234 (85.4)	128 (84.2)	23 (88.5)	269 (94.1)	152 (98.7)	13 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	38 (13.9)	24 (15.8)	3 (11.5)	121 (42.3)	79 (51.3)	8 (61.5)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象を対象に集計した.
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.10.15 及び Table S. 10.16］

2.7.4.5.3 BRAF 遺伝子型

238 試験について，BRAF 遺伝子型を層別因子とした有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.7.4.5-6 に，BRAF 遺伝子型を層別因子とした有害事象及び副作用の Grade 別発現頻度を表 2.7.4.7-12～表 2.7.4.7-15 に示した.

BRAF 遺伝子型と有害事象及び副作用の発現率に一定の傾向は認められなかった.

表 2.7.4.5-6　BRAF 遺伝子型別の有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：All Treated Subjects

	Nivolumab 3 mg/kg			Ipilimumab 10 mg/kg		
n（%）	変異型 N=187	野生型 N=196	報告なし N=69	変異型 N=194	野生型 N=214	報告なし N=45
有害事象	180 (96.3)	189 (96.4)	69 (100.0)	190 (97.9)	211 (98.6)	45 (100.0)
Grade 3-4 の有害事象	50 (26.7)	52 (26.5)	13 (18.8)	116 (59.8)	110 (51.4)	24 (53.3)
Grade 5 の有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	154 (82.4)	170 (86.7)	61 (88.4)	186 (95.9)	203 (94.9)	45 (100.0)
Grade 3-4 の副作用	26 (13.9)	29 (14.8)	10 (14.5)	93 (47.9)	95 (44.4)	20 (44.4)
Grade 5 の副作用	0	0	0	0	0	0

有害事象の Grade は NCI-CTCAE v4.0 を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後 30 日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

2.7.4.5.4　　薬物相互作用

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

2.7.4.5.5　　妊娠及び授乳時の使用

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

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

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

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

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

2.7.4.5.6 過量投与

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

2.7.4.5.7 薬物乱用

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

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

ニボルマブについて，離脱症状及び反跳現象の報告はない．

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ニボルマブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性は低いと考え，これらの操作に対する影響を検討する試験は行っていない．ニボルマブの比較的よく認められる副作用として疲労が報告されている（2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象）．疲労は自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性が考えられるため，疲労を感じた際は自動車運転や機械操作に従事させないように十分注意する必要がある．

2.7.4.6 市販後データ

日本及び海外で得られたニボルマブの市販後安全性情報を，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及び Bristol-Myers Squibb 社による定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［5.3.6-1］に基づいて以下に示した．

2.7.4.6.1 使用患者数の推計

日本におけるニボルマブの使用患者数について，2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2017 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は [redacted] 名であった．日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は，2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2017 年 3 月 31 日までの Intercontinental Marketing Services（IMS）Health の売上高のデー

タから，[redacted]名と推定される．以上より，日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は[redacted]名と推定される．

2.7.4.6.2 市販後に報告された有害事象

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

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

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	438 (96.9)	115 (25.4)	0 (0.0)	385 (85.2)	65 (14.4)	0 (0.0)	446 (98.5)	250 (55.2)	0 (0.0)	434 (95.8)	208 (45.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	302 (66.8)	7 (1.5)		224 (49.6)	5 (1.1)		320 (70.6)	18 (4.0)		245 (54.1)	12 (2.6)	
疲労	193 (42.7)	3 (0.7)		156 (34.5)	2 (0.4)		185 (40.8)	4 (0.9)		149 (32.9)	4 (0.9)	
無力症	72 (15.9)	1 (0.2)		57 (12.6)	1 (0.2)		70 (15.5)	7 (1.5)		53 (11.7)	4 (0.9)	
発熱	32 (7.1)			7 (1.5)			96 (21.2)	5 (1.1)		54 (11.9)	2 (0.4)	
インフルエンザ様疾患	31 (6.9)			9 (2.0)			38 (8.4)	1 (0.2)		11 (2.4)	1 (0.2)	
末梢性浮腫	21 (4.6)			4 (0.9)			23 (5.1)			8 (1.8)		
疼痛	14 (3.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		14 (3.1)			7 (1.5)		
腋窩痛	9 (2.0)			1 (0.2)			5 (1.1)					
非心臓性胸痛	9 (2.0)	1 (0.2)		3 (0.7)			5 (1.1)					
悪寒	8 (1.8)			3 (0.7)			29 (6.4)			19 (4.2)		
粘膜の炎症	8 (1.8)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)		6 (1.3)			4 (0.9)		
カテーテル留置部位疼痛	5 (1.1)											
胸痛	4 (0.9)			1 (0.2)			4 (0.9)					
歩行障害	4 (0.9)			1 (0.2)			1 (0.2)					
乾燥症	4 (0.9)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		5 (1.1)			3 (0.7)		
胸部不快感	3 (0.7)			1 (0.2)			8 (1.8)			2 (0.4)		
顔面浮腫	3 (0.7)			2 (0.4)			3 (0.7)			2 (0.4)		
顔面痛	2 (0.4)											
局所腫脹	2 (0.4)						2 (0.4)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.1 及び Table S.6.3a］

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
倦怠感	2 (0.4)			1 (0.2)			10 (2.2)	2 (0.4)		6 (1.3)	2 (0.4)	
小結節	2 (0.4)						2 (0.4)					
浮腫	2 (0.4)						1 (0.2)			1 (0.2)		
末梢腫脹	2 (0.4)						3 (0.7)			1 (0.2)		
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.2)											
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.2)						1 (0.2)					
嚢胞	1 (0.2)						1 (0.2)					
不快感	1 (0.2)			1 (0.2)								
滲出液	1 (0.2)											
異常感	1 (0.2)						1 (0.2)					
冷感	1 (0.2)			1 (0.2)								
熱感	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
異物反応	1 (0.2)											
全身性浮腫	1 (0.2)											
ヘルニア痛	1 (0.2)			1 (0.2)								
注入部位内出血	1 (0.2)											
注入部位血管外漏出	1 (0.2)											
注射部位紅斑	1 (0.2)											
腫瘤	1 (0.2)											
腫脹	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
温度変化不耐症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
体温調節障害	1 (0.2)						1 (0.2)					
カテーテル留置部位硬結							1 (0.2)					
カテーテル留置部位丘疹							1 (0.2)			1 (0.2)		
カテーテル留置部位発疹							1 (0.2)					
早期満腹							1 (0.2)					
びくびく感							1 (0.2)					
肉芽腫							1 (0.2)			1 (0.2)		
ヘルニア							1 (0.2)					
高熱							2 (0.4)			2 (0.4)		
炎症							2 (0.4)			2 (0.4)		
注射部位肉芽腫							1 (0.2)					
限局性浮腫							2 (0.4)					
医療機器による疼痛							1 (0.2)					
医療機器使用部位そう痒感							1 (0.2)					
粘膜乾燥							1 (0.2)			1 (0.2)		
潰瘍							1 (0.2)					
胃腸障害	289 (63.9)	20 (4.4)		181 (40.0)	12 (2.7)		337 (74.4)	92 (20.3)		276 (60.9)	81 (17.9)	
下痢	167 (36.9)	11 (2.4)		110 (24.3)	7 (1.5)		247 (54.5)	48 (10.6)		208 (45.9)	43 (9.5)	
悪心	104 (23.0)	1 (0.2)		68 (15.0)	1 (0.2)		127 (28.0)			91 (20.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹痛	53 (11.7)			29 (6.4)			73 (16.1)	4 (0.9)		46 (10.2)	1 (0.2)	
便秘	46 (10.2)			11 (2.4)			40 (8.8)			10 (2.2)		
嘔吐	37 (8.2)	2 (0.4)		12 (2.7)	1 (0.2)		65 (14.3)	2 (0.4)		44 (9.7)	2 (0.4)	
上腹部痛	33 (7.3)	1 (0.2)		10 (2.2)			21 (4.6)			11 (2.4)		
口内乾燥	32 (7.1)			24 (5.3)			22 (4.9)			14 (3.1)		
消化不良	21 (4.6)			11 (2.4)			25 (5.5)			12 (2.6)		
腹部膨満	15 (3.3)			8 (1.8)			15 (3.3)			9 (2.0)		
胃食道逆流性疾患	14 (3.1)			3 (0.7)			13 (2.9)			5 (1.1)		
腹部不快感	12 (2.7)			5 (1.1)			9 (2.0)			5 (1.1)		
口内炎	11 (2.4)			7 (1.5)			11 (2.4)	1 (0.2)		4 (0.9)		
大腸炎	10 (2.2)	3 (0.7)		9 (2.0)	3 (0.7)		46 (10.2)	35 (7.7)		45 (9.9)	34 (7.5)	
鼓腸	10 (2.2)			5 (1.1)			6 (1.3)			3 (0.7)		
下腹部痛	8 (1.8)			1 (0.2)			6 (1.3)			1 (0.2)		
痔核	6 (1.3)						9 (2.0)					
口腔内痛	6 (1.3)			2 (0.4)			2 (0.4)					
歯痛	6 (1.3)						4 (0.9)					
嚥下障害	4 (0.9)						2 (0.4)			1 (0.2)		
排便回数増加	4 (0.9)			4 (0.9)			5 (1.1)			4 (0.9)		
膵炎	4 (0.9)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
直腸出血	4 (0.9)						5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軟便	3 (0.7)			3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)		
胃炎	3 (0.7)			2 (0.4)			4 (0.9)			2 (0.4)		
血便排泄	3 (0.7)			2 (0.4)			9 (2.0)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)	
痔出血	3 (0.7)											
嚥下痛	3 (0.7)						4 (0.9)			1 (0.2)		
肛門そう痒症	2 (0.4)						1 (0.2)			1 (0.2)		
アフタ性潰瘍	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)					
齲歯	2 (0.4)											
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)					
口腔扁平苔癬	2 (0.4)			2 (0.4)								
肛門周囲痛	2 (0.4)						1 (0.2)					
直腸しぶり	2 (0.4)			1 (0.2)								
歯の知覚過敏	2 (0.4)						1 (0.2)					
腹部ヘルニア	1 (0.2)						1 (0.2)					
腹部腫瘤	1 (0.2)											
裂肛	1 (0.2)											
肛門直腸不快感	1 (0.2)						1 (0.2)					
口唇のひび割れ	1 (0.2)											
顕微鏡的大腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
便意切迫	1 (0.2)						1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
小腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.9)	4 (0.9)		3 (0.7)	3 (0.7)	
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
便量増加	1 (0.2)	1 (0.2)										
変色便	1 (0.2)											
食中毒	1 (0.2)						1 (0.2)					
胃障害	1 (0.2)											
びらん性胃炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃腸障害	1 (0.2)											
消化管運動障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃腸音異常	1 (0.2)											
舌炎	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
舌痛	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
口の感覚鈍麻	1 (0.2)						1 (0.2)					
イレウス	1 (0.2)						1 (0.2)					
口唇浮腫	1 (0.2)											
口唇腫脹	1 (0.2)						3 (0.7)			2 (0.4)		
吸収不良	1 (0.2)			1 (0.2)								
口腔内出血	1 (0.2)											
粘液便	1 (0.2)			1 (0.2)								
口腔粘膜びらん	1 (0.2)			1 (0.2)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
直腸分泌物	1 (0.2)											
唾液腺腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)										
臍ヘルニア	1 (0.2)											
腹部圧痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
肛門出血							1 (0.2)					
肛門潰瘍							1 (0.2)					
自己免疫性大腸炎							6 (1.3)	5 (1.1)		6 (1.3)	5 (1.1)	
便習慣変化							2 (0.4)					
口唇炎							3 (0.7)			2 (0.4)		
セリアック病							1 (0.2)					
潰瘍性大腸炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
十二指腸潰瘍							1 (0.2)			1 (0.2)		
十二指腸炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
出血性腸炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
心窩部不快感							1 (0.2)			1 (0.2)		
びらん性食道炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
おくび							1 (0.2)					
胃潰瘍							1 (0.2)	1 (0.2)				
消化管運動過剰							1 (0.2)			1 (0.2)		
消化器痛							2 (0.4)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
歯肉出血							1 (0.2)			1 (0.2)		
歯肉痛							1 (0.2)					
大腸出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
大腸穿孔							1 (0.2)	1 (0.2)				
大腸ポリープ							1 (0.2)					
口唇乾燥							3 (0.7)			3 (0.7)		
口唇痛							1 (0.2)					
メレナ							1 (0.2)			1 (0.2)		
食道炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
口腔障害							2 (0.4)					
膵不全							1 (0.2)					
口の錯感覚							1 (0.2)			1 (0.2)		
肛門周囲紅斑							1 (0.2)			1 (0.2)		
直腸炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
直腸攣縮							1 (0.2)			1 (0.2)		
レッチング							1 (0.2)			1 (0.2)		
小腸閉塞							1 (0.2)	1 (0.2)				
亜イレウス							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
舌腫脹							1 (0.2)			1 (0.2)		
舌苔							1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚および皮下組織障害	280 (61.9)	8 (1.8)		228 (50.4)	5 (1.1)		313 (69.1)	29 (6.4)		285 (62.9)	27 (6.0)	
そう痒症	127 (28.1)			105 (23.2)			167 (36.9)	5 (1.1)		152 (33.6)	5 (1.1)	
発疹	115 (25.4)	5 (1.1)		90 (19.9)	5 (1.1)		150 (33.1)	16 (3.5)		133 (29.4)	14 (3.1)	
紅斑	32 (7.1)			20 (4.4)			22 (4.9)			16 (3.5)		
斑状丘疹状皮疹	26 (5.8)			24 (5.3)			52 (11.5)	9 (2.0)		50 (11.0)	9 (2.0)	
尋常性白斑	21 (4.6)			19 (4.2)			9 (2.0)			8 (1.8)		
湿疹	18 (4.0)			11 (2.4)			9 (2.0)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)	
皮膚乾燥	15 (3.3)			8 (1.8)			15 (3.3)	2 (0.4)		7 (1.5)	2 (0.4)	
そう痒性皮疹	12 (2.7)			11 (2.4)			9 (2.0)			9 (2.0)		
皮膚病変	12 (2.7)			1 (0.2)			8 (1.8)			3 (0.7)		
脱毛症	11 (2.4)			8 (1.8)			19 (4.2)			13 (2.9)		
ざ瘡様皮膚炎	10 (2.2)			9 (2.0)			13 (2.9)			10 (2.2)		
多汗症	8 (1.8)	1 (0.2)		3 (0.7)			15 (3.3)			9 (2.0)		
全身性そう痒症	8 (1.8)			8 (1.8)			8 (1.8)			7 (1.5)		
光線角化症	6 (1.3)			1 (0.2)			3 (0.7)					
過角化	6 (1.3)			1 (0.2)			3 (0.7)					
斑状皮疹	5 (1.1)			5 (1.1)			5 (1.1)			5 (1.1)		
丘疹性皮疹	5 (1.1)			3 (0.7)			10 (2.2)			10 (2.2)		
皮膚炎	4 (0.9)			2 (0.4)			4 (0.9)			3 (0.7)		
寝汗	4 (0.9)			2 (0.4)			5 (1.1)			5 (1.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
丘疹	4 (0.9)			2 (0.4)			1 (0.2)					
光線過敏性反応	4 (0.9)			1 (0.2)			1 (0.2)					
乾癬	4 (0.9)			4 (0.9)			1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚腫瘤	4 (0.9)			1 (0.2)			2 (0.4)					
日光黒子	4 (0.9)											
蕁麻疹	4 (0.9)			1 (0.2)			9 (2.0)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)	
間擦疹	3 (0.7)						1 (0.2)					
苔癬様角化症	3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.2)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
乾皮症	3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)		
ざ瘡	2 (0.4)	1 (0.2)					2 (0.4)			2 (0.4)		
血管浮腫	2 (0.4)			2 (0.4)								
皮膚嚢腫	2 (0.4)						1 (0.2)					
貨幣状湿疹	2 (0.4)			2 (0.4)								
白斑症	2 (0.4)			1 (0.2)								
扁平苔癬	2 (0.4)			2 (0.4)								
斑	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
紅斑性皮疹	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
酒さ	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
表皮肥厚	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血性水疱	1 (0.2)											
皮膚サルコイドーシス	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚症状	1 (0.2)											
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
水疱性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
皮膚症	1 (0.2)											
毛孔拡大腫	1 (0.2)											
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	1 (0.2)										
斑状出血	1 (0.2)											
全身紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
毛髪成長異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
嵌入爪	1 (0.2)			1 (0.2)								
黒子	1 (0.2)						1 (0.2)					
白斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
青藍色状態	1 (0.2)											
汗疹	1 (0.2)											
爪床圧痛	1 (0.2)											
爪変色	1 (0.2)											
爪の障害	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
爪成長異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
色素沈着障害	1 (0.2)											
紫斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
痂皮	1 (0.2)											
瘢痕痛	1 (0.2)						1 (0.2)					
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
皮膚色素脱失	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚変色	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)			2 (0.4)		
皮膚障害	1 (0.2)						1 (0.2)					
皮膚剥脱	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.9)			2 (0.4)		
皮膚亀裂	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚硬結	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚毒性	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚潰瘍	1 (0.2)						2 (0.4)					
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.2)			1 (0.2)								
円形脱毛症							1 (0.2)			1 (0.2)		
水疱							1 (0.2)			1 (0.2)		
蝶形皮疹							2 (0.4)			1 (0.2)		
接触皮膚炎							5 (1.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異汗性湿疹							2 (0.4)					
多形紅斑							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
結節性紅斑							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮下出血							1 (0.2)					
毛髪変色							1 (0.2)			1 (0.2)		
爪色素沈着							1 (0.2)			1 (0.2)		
神経皮膚炎							1 (0.2)					
皮膚疼痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
天疱瘡							1 (0.2)			1 (0.2)		
全身性皮疹							6 (1.3)			6 (1.3)		
皮膚灼熱感							1 (0.2)					
皮膚色素過剰							1 (0.2)					
皮膚色素減少							3 (0.7)			3 (0.7)		
皮膚刺激							1 (0.2)			1 (0.2)		
日光皮膚炎							1 (0.2)					
顔面腫脹							3 (0.7)					
中毒性皮疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
感染症および寄生虫症	208 (46.0)	12 (2.7)		21 (4.6)	2 (0.4)		160 (35.3)	25 (5.5)		31 (6.8)	5 (1.1)	
ウイルス性上気道感染	52 (11.5)						25 (5.5)			2 (0.4)		
上気道感染	41 (9.1)			1 (0.2)			32 (7.1)			3 (0.7)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
蜂巣炎	17 (3.8)	6 (1.3)					7 (1.5)	4 (0.9)				
副鼻腔炎	17 (3.8)			3 (0.7)			13 (2.9)			2 (0.4)		
尿路感染	17 (3.8)			2 (0.4)			5 (1.1)	2 (0.4)				
インフルエンザ	13 (2.9)						12 (2.6)	1 (0.2)				
気管支炎	7 (1.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			10 (2.2)			1 (0.2)		
鼻炎	7 (1.5)						4 (0.9)			1 (0.2)		
感染	6 (1.3)			3 (0.7)								
口腔ヘルペス	6 (1.3)						7 (1.5)					
結膜炎	5 (1.1)			1 (0.2)			5 (1.1)			2 (0.4)		
歯感染	5 (1.1)						1 (0.2)					
ウイルス感染	5 (1.1)						5 (1.1)					
胃腸炎	4 (0.9)			1 (0.2)			3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
歯肉炎	4 (0.9)						2 (0.4)			1 (0.2)		
帯状疱疹	4 (0.9)						4 (0.9)			1 (0.2)		
爪真菌症	4 (0.9)						1 (0.2)					
カンジダ感染	3 (0.7)			1 (0.2)			3 (0.7)					
膀胱炎	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
耳感染	3 (0.7)						1 (0.2)					
丹毒	3 (0.7)						6 (1.3)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)	
下気道感染	3 (0.7)						1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
鼻咽頭炎	3 (0.7)						2 (0.4)					
皮膚感染	3 (0.7)						5 (1.1)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)	
扁桃炎	3 (0.7)						2 (0.4)	1 (0.2)				
毛包炎	2 (0.4)			2 (0.4)			5 (1.1)			3 (0.7)		
真菌感染	2 (0.4)						1 (0.2)			1 (0.2)		
皮膚真菌感染	2 (0.4)						4 (0.9)					
せつ	2 (0.4)						1 (0.2)					
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)											
口腔カンジダ症	2 (0.4)			1 (0.2)			3 (0.7)			1 (0.2)		
直腸周囲膿瘍	2 (0.4)											
咽頭炎	2 (0.4)			1 (0.2)			10 (2.2)	1 (0.2)		1 (0.2)		
肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)					8 (1.8)	4 (0.9)		1 (0.2)		
膿疱性皮疹	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
ブドウ球菌感染	2 (0.4)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
外陰腟真菌感染	2 (0.4)											
四肢膿瘍	1 (0.2)											
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
無症候性細菌尿	1 (0.2)											
ブラストシスティス感染	1 (0.2)											
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚糸状菌症	1 (0.2)											
医療機器関連感染	1 (0.2)											
外耳蜂巣炎	1 (0.2)											
硬膜外膿瘍	1 (0.2)											
真菌性性器感染	1 (0.2)											
ヘルペス眼感染	1 (0.2)			1 (0.2)								
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
麦粒腫	1 (0.2)						1 (0.2)					
感染性漿液腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
迷路炎	1 (0.2)						1 (0.2)					
限局性感染	1 (0.2)						2 (0.4)					
乳腺炎	1 (0.2)											
乳様突起炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
無菌性髄膜炎	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
粘膜感染	1 (0.2)											
鼻膿瘍	1 (0.2)											
爪囲炎	1 (0.2)											
耳下腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)						2 (0.4)					
処置後感染	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
術後膿瘍	1 (0.2)											
気道感染	1 (0.2)						4 (0.9)					
軟部組織感染	1 (0.2)						1 (0.2)	1 (0.2)				
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
股部白癬	1 (0.2)						1 (0.2)					
白癬感染	1 (0.2)											
真菌性舌感染	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
歯膿瘍	1 (0.2)						3 (0.7)					
気管炎	1 (0.2)						1 (0.2)					
腟感染	1 (0.2)			1 (0.2)								
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)											
急性副鼻腔炎							1 (0.2)					
カンピロバクター胃腸炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
カテーテル留置部位感染							1 (0.2)					
慢性副鼻腔炎							2 (0.4)					
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
脳炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
精巣上体炎							1 (0.2)					
眼感染							1 (0.2)					
性器カンジダ症							1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
陰部ヘルペス							1 (0.2)					
ヘリコバクター性胃炎							1 (0.2)					
伝染性単核症							2 (0.4)	1 (0.2)				
リンパ管炎							1 (0.2)					
髄膜炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
脊髄炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
爪感染							1 (0.2)					
口腔真菌感染							1 (0.2)			1 (0.2)		
精巣炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
外耳炎							1 (0.2)					
中耳炎							4 (0.9)					
会陰膿瘍							1 (0.2)					
扁桃周囲炎							1 (0.2)					
細菌性咽頭炎							1 (0.2)					
咽頭扁桃炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
偽膜性大腸炎							1 (0.2)					
化膿							1 (0.2)					
敗血症							2 (0.4)	2 (0.4)				
副鼻腔気管支炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
皮下組織膿瘍							1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
足部白癬							1 (0.2)					
細菌性尿路感染							1 (0.2)					
腸球菌性尿路感染							1 (0.2)					
尿路性敗血症							1 (0.2)	1 (0.2)				
水痘帯状疱疹ウイルス感染							1 (0.2)					
創傷感染							2 (0.4)	1 (0.2)				
筋骨格系および結合組織障害	200 (44.2)	4 (0.9)		94 (20.8)	3 (0.7)		181 (40.0)	7 (1.5)		94 (20.8)	6 (1.3)	
関節痛	87 (19.2)	2 (0.4)		57 (12.6)	1 (0.2)		59 (13.0)	2 (0.4)		49 (10.8)	2 (0.4)	
筋肉痛	63 (13.9)	1 (0.2)		35 (7.7)	1 (0.2)		31 (6.8)	1 (0.2)		19 (4.2)	1 (0.2)	
背部痛	44 (9.7)			8 (1.8)			41 (9.1)			10 (2.2)		
四肢痛	38 (8.4)			7 (1.5)			26 (5.7)			6 (1.3)		
筋骨格痛	22 (4.9)			4 (0.9)			17 (3.8)	1 (0.2)		9 (2.0)		
頚部痛	12 (2.7)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		22 (4.9)	1 (0.2)		3 (0.7)		
筋痙縮	9 (2.0)			1 (0.2)			15 (3.3)			7 (1.5)		
関節炎	7 (1.5)			3 (0.7)			4 (0.9)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
筋骨格系胸痛	7 (1.5)			1 (0.2)			4 (0.9)					
筋骨格硬直	7 (1.5)			5 (1.1)			7 (1.5)			4 (0.9)		
関節腫脹	6 (1.3)			4 (0.9)			4 (0.9)			1 (0.2)		
筋力低下	6 (1.3)			2 (0.4)			8 (1.8)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)	
腱炎	6 (1.3)			5 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節硬直	5 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.7)			2 (0.4)		
筋骨格不快感	5 (1.1)			2 (0.4)			1 (0.2)					
側腹部痛	4 (0.9)						3 (0.7)					
鼡径部痛	4 (0.9)						2 (0.4)					
骨痛	3 (0.7)						5 (1.1)					
関節可動域低下	3 (0.7)			1 (0.2)								
腱痛	3 (0.7)											
滑液包炎	2 (0.4)						2 (0.4)					
四肢不快感	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
筋拘縮	2 (0.4)											
筋緊張	2 (0.4)			1 (0.2)								
変形性関節症	2 (0.4)											
顎痛	2 (0.4)			1 (0.2)			3 (0.7)					
脊椎痛	2 (0.4)						2 (0.4)					
顎関節症候群	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
骨嚢腫	1 (0.2)											
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.2)											
軟骨石灰化症	1 (0.2)			1 (0.2)								
肋軟骨炎	1 (0.2)											
椎間板突出	1 (0.2)						1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
神経障害性関節症	1 (0.2)											
関節周囲炎	1 (0.2)											
多発性関節炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)											
変形性脊椎症	1 (0.2)											
脊椎炎	1 (0.2)											
滑膜炎	1 (0.2)											
腱鞘炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
関節障害							2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)	
尾骨痛							1 (0.2)					
デュプイトラン拘縮							1 (0.2)			1 (0.2)		
外骨腫							2 (0.4)					
顎骨嚢胞							1 (0.2)					
四肢腫瘤							1 (0.2)					
膝蓋大腿関節痛症候群							1 (0.2)					
多発性筋炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
滑液嚢腫							1 (0.2)					
斜頚							1 (0.2)					
神経系障害	182 (40.3)	9 (2.0)		83 (18.4)	2 (0.4)		203 (44.8)	19 (4.2)		128 (28.3)	9 (2.0)	
頭痛	106 (23.5)	2 (0.4)		44 (9.7)	1 (0.2)		142 (31.3)	9 (2.0)		79 (17.4)	7 (1.5)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
浮動性めまい	43 (9.5)			15 (3.3)			33 (7.3)			12 (2.6)		
錯感覚	20 (4.4)			12 (2.7)			15 (3.3)			10 (2.2)		
味覚異常	13 (2.9)			12 (2.7)			13 (2.9)			12 (2.6)		
感覚鈍麻	7 (1.5)						4 (0.9)			3 (0.7)		
坐骨神経痛	7 (1.5)						3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)		
記憶障害	5 (1.1)			1 (0.2)			2 (0.4)					
異常感覚	4 (0.9)			2 (0.4)			2 (0.4)					
嗜眠	4 (0.9)			4 (0.9)			6 (1.3)			5 (1.1)		
手根管症候群	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.4)			1 (0.2)		
頭蓋内動脈瘤	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)					
片頭痛	3 (0.7)						3 (0.7)					
失神寸前の状態	3 (0.7)	1 (0.2)					6 (1.3)	3 (0.7)		1 (0.2)		
健忘	2 (0.4)						2 (0.4)			2 (0.4)		
注意力障害	2 (0.4)						5 (1.1)			2 (0.4)		
神経痛	2 (0.4)						3 (0.7)					
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)			2 (0.4)			11 (2.4)			7 (1.5)		
神経毒性	2 (0.4)			1 (0.2)								
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.4)						8 (1.8)			6 (1.3)		
振戦	2 (0.4)						5 (1.1)			2 (0.4)		
自律神経失調	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軸索型ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
頚動脈硬化症	1 (0.2)											
頚動脈閉塞	1 (0.2)											
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)										
体位性めまい	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
構語障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
起立障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
同名性半盲	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
不全片麻痺	1 (0.2)											
知覚過敏	1 (0.2)			1 (0.2)								
意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)			1 (0.2)		
運動障害	1 (0.2)											
不全麻痺	1 (0.2)											
部分発作	1 (0.2)											
下肢静止不能症候群	1 (0.2)			1 (0.2)								
感覚障害	1 (0.2)											
傾眠	1 (0.2)						4 (0.9)			1 (0.2)		
失神	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.7)	3 (0.7)				
緊張性頭痛	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
三叉神経障害	1 (0.2)											
椎骨動脈閉塞	1 (0.2)											
無嗅覚							1 (0.2)			1 (0.2)		
運動失調							1 (0.2)			1 (0.2)		
平衡障害							4 (0.9)			1 (0.2)		
意識レベルの低下							1 (0.2)					
顔面神経障害							3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
顔面麻痺							9 (2.0)			8 (1.8)		
顔面不全麻痺							1 (0.2)					
筋緊張亢進							1 (0.2)					
筋緊張低下							1 (0.2)	1 (0.2)				
第４脳神経障害							1 (0.2)					
ミラー・フィッシャー症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
単麻痺							1 (0.2)			1 (0.2)		
神経サルコイドーシス							1 (0.2)					
多発ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
睡眠の質低下							1 (0.2)			1 (0.2)		
副鼻腔炎に伴う頭痛							1 (0.2)					
会話障害							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	178 (39.4)	6 (1.3)		44 (9.7)	3 (0.7)		164 (36.2)	8 (1.8)		61 (13.5)	5 (1.1)	
咳嗽	82 (18.1)			9 (2.0)			78 (17.2)			21 (4.6)		
呼吸困難	36 (8.0)	2 (0.4)		15 (3.3)	2 (0.4)		40 (8.8)	1 (0.2)		24 (5.3)		
口腔咽頭痛	29 (6.4)			1 (0.2)			36 (7.9)			7 (1.5)		
鼻閉	23 (5.1)			2 (0.4)			17 (3.8)			2 (0.4)		
鼻漏	13 (2.9)			1 (0.2)			6 (1.3)					
湿性咳嗽	12 (2.7)			1 (0.2)			9 (2.0)			2 (0.4)		
カタル	10 (2.2)						1 (0.2)					
労作性呼吸困難	10 (2.2)			4 (0.9)			8 (1.8)			2 (0.4)		
鼻出血	8 (1.8)			1 (0.2)			3 (0.7)			1 (0.2)		
アレルギー性鼻炎	8 (1.8)			2 (0.4)			5 (1.1)					
肺臓炎	6 (1.3)			6 (1.3)			11 (2.4)	4 (0.9)		11 (2.4)	4 (0.9)	
上気道咳症候群	6 (1.3)						5 (1.1)			1 (0.2)		
発声障害	5 (1.1)			3 (0.7)			3 (0.7)			2 (0.4)		
咽喉乾燥	3 (0.7)						2 (0.4)					
気管支分泌増加	3 (0.7)						1 (0.2)					
肺塞栓症	3 (0.7)	2 (0.4)					2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
気道うっ血	3 (0.7)						1 (0.2)					
副鼻腔うっ血	3 (0.7)						4 (0.9)			1 (0.2)		
咽喉刺激感	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴	3 (0.7)			2 (0.4)								
喘息	2 (0.4)	1 (0.2)					2 (0.4)					
ラ音	2 (0.4)			1 (0.2)								
くしゃみ	2 (0.4)											
頻呼吸	2 (0.4)											
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)						1 (0.2)					
喘息クリーゼ	1 (0.2)											
気管支拡張症	1 (0.2)											
気管支痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)						1 (0.2)					
喀血	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
しゃっくり	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
過換気	1 (0.2)			1 (0.2)								
鼻部不快感	1 (0.2)						1 (0.2)					
鼻乾燥	1 (0.2)											
口腔咽頭不快感	1 (0.2)						1 (0.2)					
副鼻腔不快感	1 (0.2)											
咽頭浮腫	1 (0.2)											
肺腫瘤	1 (0.2)											
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
扁桃肥大	1 (0.2)						2 (0.4)					
上気道の炎症	1 (0.2)						2 (0.4)					
アレルギー性気管支炎							1 (0.2)					
無気肺							1 (0.2)					
気管支狭窄							1 (0.2)			1 (0.2)		
低酸素症							2 (0.4)			1 (0.2)		
喉頭の炎症							1 (0.2)					
喉頭痛							1 (0.2)					
肺障害							2 (0.4)					
肺浸潤							2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)		
咽頭紅斑							2 (0.4)			1 (0.2)		
肺線維症							1 (0.2)					
肺毒性							1 (0.2)			1 (0.2)		
呼吸障害							1 (0.2)					
気道の炎症							1 (0.2)					
副鼻腔痛							3 (0.7)			1 (0.2)		
扁桃結石							1 (0.2)					
臨床検査	129 (28.5)	36 (8.0)		92 (20.4)	31 (6.9)		174 (38.4)	69 (15.2)		129 (28.5)	59 (13.0)	
リパーゼ増加	35 (7.7)	22 (4.9)		30 (6.6)	19 (4.2)		33 (7.3)	20 (4.4)		26 (5.7)	16 (3.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (7.3)	5 (1.1)		28 (6.2)	5 (1.1)		81 (17.9)	28 (6.2)		66 (14.6)	26 (5.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (6.2)	2 (0.4)		25 (5.5)	2 (0.4)		71 (15.7)	20 (4.4)		60 (13.2)	19 (4.2)	
アミラーゼ増加	26 (5.8)	11 (2.4)		25 (5.5)	9 (2.0)		19 (4.2)	8 (1.8)		14 (3.1)	5 (1.1)	
血中クレアチニン増加	9 (2.0)			4 (0.9)			13 (2.9)			5 (1.1)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (2.0)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)		3 (0.7)			1 (0.2)		
体重減少	9 (2.0)			5 (1.1)			27 (6.0)			14 (3.1)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8 (1.8)			7 (1.5)			10 (2.2)			8 (1.8)		
血中ビリルビン増加	7 (1.5)			5 (1.1)			8 (1.8)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.9)	4 (0.9)		4 (0.9)	4 (0.9)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)			2 (0.4)			18 (4.0)	7 (1.5)		17 (3.8)	6 (1.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.7)			2 (0.4)			21 (4.6)	2 (0.4)		16 (3.5)	2 (0.4)	
コルチゾール減少	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)	
リンパ球数減少	3 (0.7)			2 (0.4)			2 (0.4)			2 (0.4)		
血小板数減少	3 (0.7)			2 (0.4)			5 (1.1)			4 (0.9)		
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		10 (2.2)	6 (1.3)		10 (2.2)	6 (1.3)	
体重増加	3 (0.7)						3 (0.7)			1 (0.2)		
血中コレステロール増加	2 (0.4)						2 (0.4)			1 (0.2)		
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)					
血圧上昇	2 (0.4)	1 (0.2)										
血中尿素増加	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
体温上昇	2 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
好中球数減少	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)					
白血球数減少	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)					
肺生検	1 (0.2)											
血中クレアチニン減少	1 (0.2)											
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)						5 (1.1)			3 (0.7)		
血圧低下	1 (0.2)											
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)											
カンピロバクター検査陽性	1 (0.2)											
心雑音	1 (0.2)			1 (0.2)								
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2)						1 (0.2)					
コルチゾール増加	1 (0.2)											
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
心電図異常	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
心拍数増加	1 (0.2)											
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.2)											
リパーゼ	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝機能検査異常	1 (0.2)											
酸素飽和度低下	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
総蛋白減少	1 (0.2)						2 (0.4)					
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
甲状腺機能検査異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
サイロキシン減少	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
遊離サイロキシン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
サイロキシン増加	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
ビタミンD減少	1 (0.2)						1 (0.2)					
アスペルギルス検査陽性							1 (0.2)					
好塩基球数増加							1 (0.2)					
血中カリウム減少							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血中テストステロン減少							4 (0.9)			3 (0.7)		
Ｃ－反応性蛋白増加							3 (0.7)					
サイトメガロウイルス検査陽性							1 (0.2)					
駆出率減少							1 (0.2)					
好酸球数増加							5 (1.1)			5 (1.1)		
真菌検査陽性							1 (0.2)					
ヘマトクリット減少							1 (0.2)					
ヘモグロビン減少							1 (0.2)					
ヘモグロビン増加							1 (0.2)					
肝酵素上昇							3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肝機能検査値上昇							3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
好中球数増加							3 (0.7)	1 (0.2)				
トリヨードチロニン減少							1 (0.2)			1 (0.2)		
遊離トリヨードチロニン減少							1 (0.2)			1 (0.2)		
トリヨードチロニン増加							1 (0.2)			1 (0.2)		
白血球数増加							4 (0.9)			1 (0.2)		
内分泌障害	93 (20.6)	5 (1.1)		88 (19.5)	5 (1.1)		97 (21.4)	20 (4.4)		92 (20.3)	19 (4.2)	
甲状腺機能低下症	52 (11.5)	1 (0.2)		49 (10.8)	1 (0.2)		34 (7.5)	2 (0.4)		31 (6.8)	2 (0.4)	
甲状腺機能亢進症	37 (8.2)	1 (0.2)		36 (8.0)	1 (0.2)		19 (4.2)	1 (0.2)		18 (4.0)	1 (0.2)	
甲状腺炎	9 (2.0)			9 (2.0)			8 (1.8)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)	
下垂体炎	7 (1.5)	2 (0.4)		7 (1.5)	2 (0.4)		49 (10.8)	11 (2.4)		48 (10.6)	11 (2.4)	
副腎機能不全	5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		13 (2.9)	3 (0.7)		12 (2.6)	3 (0.7)	
尿崩症	3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)		
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)			1 (0.2)								
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
バセドウ病	1 (0.2)			1 (0.2)								
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.2)						1 (0.2)					
甲状腺腫	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)											
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (1.1)	2 (0.4)		5 (1.1)	2 (0.4)	
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.2)			1 (0.2)								
甲状腺障害	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
副腎抑制							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
性腺機能低下							1 (0.2)			1 (0.2)		
下垂体機能低下症							6 (1.3)	1 (0.2)		5 (1.1)		
視床下部－下垂体障害							1 (0.2)	1 (0.2)				
続発性性腺機能低下							1 (0.2)			1 (0.2)		
代謝および栄養障害	85 (18.8)	4 (0.9)		35 (7.7)	2 (0.4)		123 (27.2)	26 (5.7)		63 (13.9)	10 (2.2)	
食欲減退	38 (8.4)			18 (4.0)			63 (13.9)	1 (0.2)		39 (8.6)	1 (0.2)	
低ナトリウム血症	10 (2.2)	1 (0.2)		5 (1.1)			17 (3.8)	8 (1.8)		7 (1.5)	3 (0.7)	
高血糖	8 (1.8)			4 (0.9)			11 (2.4)	4 (0.9)		1 (0.2)		
脱水	5 (1.1)			1 (0.2)			13 (2.9)	4 (0.9)		5 (1.1)	1 (0.2)	
高カルシウム血症	5 (1.1)						1 (0.2)			1 (0.2)		
低カリウム血症	5 (1.1)			1 (0.2)			17 (3.8)	4 (0.9)		3 (0.7)	1 (0.2)	
低カルシウム血症	4 (0.9)			1 (0.2)			7 (1.5)	1 (0.2)		4 (0.9)		
低リン酸血症	3 (0.7)			2 (0.4)			2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
ビタミンD欠乏	3 (0.7)											
コントロール不良の糖尿病	2 (0.4)	1 (0.2)										

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
痛風	2 (0.4)						3 (0.7)					
低マグネシウム血症	2 (0.4)						3 (0.7)					
食欲亢進	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)					
鉄欠乏	2 (0.4)						3 (0.7)					
糖尿病	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)		
食物渇望	1 (0.2)											
劇症１型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
耐糖能障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
高クロール血症	1 (0.2)											
高コレステロール血症	1 (0.2)											
高カリウム血症	1 (0.2)						8 (1.8)			3 (0.7)		
高マグネシウム血症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
高ナトリウム血症	1 (0.2)			1 (0.2)								
高トリグリセリド血症	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
高尿酸血症	1 (0.2)						1 (0.2)	1 (0.2)				
低アルブミン血症	1 (0.2)			1 (0.2)			11 (2.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
低血糖	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
過小食	1 (0.2)											
ラクトース不耐性	1 (0.2)			1 (0.2)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
代謝性アシドーシス	1 (0.2)											
細胞死							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
高リパーゼ血症							2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
高脂血症							1 (0.2)			1 (0.2)		
過食							2 (0.4)					
低蛋白血症							1 (0.2)	1 (0.2)				
栄養障害							1 (0.2)					
血管障害	77 (17.0)	10 (2.2)		15 (3.3)	4 (0.9)		75 (16.6)	13 (2.9)		27 (6.0)	4 (0.9)	
高血圧	33 (7.3)	8 (1.8)		4 (0.9)	3 (0.7)		23 (5.1)	9 (2.0)		3 (0.7)	1 (0.2)	
リンパ浮腫	16 (3.5)						10 (2.2)			2 (0.4)		
ほてり	12 (2.7)			5 (1.1)			13 (2.9)			5 (1.1)		
低血圧	9 (2.0)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		12 (2.6)	2 (0.4)		2 (0.4)		
潮紅	4 (0.9)			2 (0.4)			12 (2.6)			10 (2.2)		
血腫	3 (0.7)						1 (0.2)					
深部静脈血栓症	2 (0.4)						1 (0.2)					
出血	2 (0.4)											
起立性低血圧	2 (0.4)			1 (0.2)			3 (0.7)			2 (0.4)		
動脈瘤	1 (0.2)			1 (0.2)								
虚血	1 (0.2)											
末梢静脈疾患	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
レイノー現象	1 (0.2)			1 (0.2)								
毛細血管漏出症候群							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
塞栓症							2 (0.4)					
間欠性跛行							1 (0.2)			1 (0.2)		
頚静脈血栓症							1 (0.2)					
リンパ嚢腫							1 (0.2)					
静脈炎							1 (0.2)					
側頭動脈炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
血栓性静脈炎							1 (0.2)					
静脈瘤							1 (0.2)					
四肢静脈血栓症							1 (0.2)					
精神障害	76 (16.8)	2 (0.4)		17 (3.8)	1 (0.2)		77 (17.0)	1 (0.2)		15 (3.3)		
不眠症	35 (7.7)			8 (1.8)			42 (9.3)			8 (1.8)		
不安	24 (5.3)			1 (0.2)			18 (4.0)			2 (0.4)		
うつ病	11 (2.4)			2 (0.4)			8 (1.8)			1 (0.2)		
易刺激性	4 (0.9)			3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.2)		
錯乱状態	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)				
抑うつ気分	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
激越	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)					
睡眠障害	2 (0.4)						3 (0.7)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異常な夢	1 (0.2)			1 (0.2)								
アルコール乱用	1 (0.2)											
不安障害	1 (0.2)											
依存	1 (0.2)	1 (0.2)										
気分変化	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
パニック発作	1 (0.2)											
精神運動制止遅滞	1 (0.2)											
落ち着きのなさ	1 (0.2)											
ストレス	1 (0.2)											
精神活動過多	1 (0.2)											
リビドー減退							1 (0.2)			1 (0.2)		
リビドー障害							2 (0.4)			1 (0.2)		
気分動揺							2 (0.4)					
音恐怖症							1 (0.2)			1 (0.2)		
涙ぐむ							1 (0.2)					
傷害、中毒および処置合併症	68 (15.0)	1 (0.2)		9 (2.0)			43 (9.5)	3 (0.7)		10 (2.2)		
転倒	11 (2.4)						2 (0.4)					
注入に伴う反応	10 (2.2)			9 (2.0)			8 (1.8)			7 (1.5)		
挫傷	6 (1.3)						4 (0.9)					
節足動物咬傷	5 (1.1)						4 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
処置による疼痛	5 (1.1)						2 (0.4)					
靭帯捻挫	3 (0.7)						2 (0.4)					
四肢損傷	2 (0.4)						1 (0.2)					
肉離れ	2 (0.4)											
外傷後疼痛	2 (0.4)											
漿液腫	2 (0.4)											
外傷性骨折	2 (0.4)											
創傷	2 (0.4)						1 (0.2)					
創部分泌	2 (0.4)											
肛門損傷	1 (0.2)											
動物咬傷	1 (0.2)						2 (0.4)					
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	1 (0.2)										
上顎炎	1 (0.2)											
眼挫傷	1 (0.2)											
足骨折	1 (0.2)											
消化管ストーマ合併症	1 (0.2)											
手骨折	1 (0.2)											
頭部損傷	1 (0.2)											
切開部位紅斑	1 (0.2)											
切開部位痛	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節損傷	1 (0.2)											
裂傷	1 (0.2)						1 (0.2)					
筋断裂	1 (0.2)											
処置部位反応	1 (0.2)											
網膜損傷	1 (0.2)											
皮膚損傷	1 (0.2)											
脊椎骨折	1 (0.2)											
サンバーン	1 (0.2)						2 (0.4)					
血管偽動脈瘤	1 (0.2)											
創離開	1 (0.2)											
節足動物刺傷							1 (0.2)			1 (0.2)		
鎖骨骨折							1 (0.2)	1 (0.2)				
角膜擦過傷							1 (0.2)					
擦過傷							1 (0.2)					
骨折							2 (0.4)					
切開部位浮腫							1 (0.2)					
切開部位そう痒感							1 (0.2)			1 (0.2)		
瘢痕ヘルニア							1 (0.2)	1 (0.2)				
半月板損傷							1 (0.2)					
神経損傷							1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肋骨骨折							1 (0.2)					
引っかき傷							1 (0.2)			1 (0.2)		
軟部組織損傷							1 (0.2)					
歯牙損傷							1 (0.2)					
血管確保合併症							1 (0.2)	1 (0.2)				
創合併症							1 (0.2)					
創傷出血							1 (0.2)					
眼障害	67 (14.8)	1 (0.2)		27 (6.0)			76 (16.8)			37 (8.2)		
眼乾燥	15 (3.3)			9 (2.0)			13 (2.9)			7 (1.5)		
霧視	13 (2.9)			6 (1.3)			19 (4.2)			10 (2.2)		
流涙増加	6 (1.3)			3 (0.7)			5 (1.1)			2 (0.4)		
眼そう痒症	5 (1.1)			2 (0.4)			4 (0.9)			2 (0.4)		
視力障害	5 (1.1)						3 (0.7)			1 (0.2)		
結膜出血	4 (0.9)			1 (0.2)								
眼充血	4 (0.9)			3 (0.7)			2 (0.4)					
白内障	3 (0.7)	1 (0.2)					2 (0.4)					
眼窩周囲浮腫	3 (0.7)											
ぶどう膜炎	3 (0.7)			2 (0.4)			3 (0.7)			3 (0.7)		
加齢黄斑変性	2 (0.4)											
眼瞼炎	2 (0.4)						1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼瞼痙攣	2 (0.4)						1 (0.2)					
結膜充血	2 (0.4)			1 (0.2)			4 (0.9)					
眼刺激	2 (0.4)						2 (0.4)					
眼部不快感	2 (0.4)						3 (0.7)			2 (0.4)		
羞明	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
視力低下	2 (0.4)											
眼精疲労	1 (0.2)											
失明	1 (0.2)											
霰粒腫	1 (0.2)											
糖尿病網膜症	1 (0.2)											
上強膜炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)			1 (0.2)		
眼脂	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
眼球浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼瞼浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
光視症	1 (0.2)						2 (0.4)					
眼球乾燥症	1 (0.2)			1 (0.2)								
調節障害							1 (0.2)					
結膜血管障害							1 (0.2)					
アレルギー性結膜炎							4 (0.9)			2 (0.4)		
複視							5 (1.1)			3 (0.7)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼の障害							1 (0.2)					
眼混濁							1 (0.2)					
眼痛							4 (0.9)			1 (0.2)		
眼部腫脹							1 (0.2)			1 (0.2)		
眼瞼嚢胞							1 (0.2)			1 (0.2)		
遠視							1 (0.2)					
涙器障害							1 (0.2)					
黄斑円孔							1 (0.2)					
近視							1 (0.2)					
高眼圧症							1 (0.2)			1 (0.2)		
網膜動脈閉塞							1 (0.2)					
硝子体剥離							1 (0.2)					
硝子体浮遊物							1 (0.2)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	48 (10.6)	15 (3.3)		3 (0.7)			22 (4.9)	5 (1.1)		2 (0.4)		
メラノサイト性母斑	9 (2.0)			1 (0.2)			2 (0.4)					
再発黒色腫	8 (1.8)	4 (0.9)					2 (0.4)	1 (0.2)				
基底細胞癌	7 (1.5)	1 (0.2)					3 (0.7)					
脂漏性角化症	6 (1.3)						5 (1.1)			1 (0.2)		
扁平上皮癌	4 (0.9)	2 (0.4)					1 (0.2)	1 (0.2)				
悪性黒色腫	3 (0.7)	3 (0.7)										

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
悪性新生物	3 (0.7)	2 (0.4)										
線維性組織球腫	2 (0.4)											
皮膚乳頭腫	2 (0.4)			1 (0.2)								
良性腺腫	1 (0.2)											
ボーエン病	1 (0.2)	1 (0.2)										
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)										
慢性リンパ性白血病	1 (0.2)											
異形成母斑	1 (0.2)						3 (0.7)					
血管腫	1 (0.2)											
ケラトアカントーマ	1 (0.2)			1 (0.2)								
脂肪腫	1 (0.2)											
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
前立腺新生物	1 (0.2)											
新生物再発	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	1 (0.2)				
皮膚癌	1 (0.2)											
良性毛包腫瘍							1 (0.2)					
乳頭様甲状腺癌							1 (0.2)	1 (0.2)				
下垂体の良性腫瘍							1 (0.2)					
肉腫症							1 (0.2)			1 (0.2)		
舌扁平上皮癌							1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血液およびリンパ系障害	26 (5.8)	1 (0.2)		12 (2.7)			53 (11.7)	4 (0.9)		26 (5.7)	3 (0.7)	
貧血	11 (2.4)			5 (1.1)			22 (4.9)	1 (0.2)		10 (2.2)	1 (0.2)	
リンパ節症	6 (1.3)			1 (0.2)			11 (2.4)			2 (0.4)		
リンパ球減少症	2 (0.4)			2 (0.4)			3 (0.7)			2 (0.4)		
好中球減少症	2 (0.4)			1 (0.2)			8 (1.8)	3 (0.7)		5 (1.1)	2 (0.4)	
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)										
好酸球増加症	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
著明な白血球増多	1 (0.2)						1 (0.2)					
リンパ節痛	1 (0.2)						6 (1.3)			4 (0.9)		
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
小赤血球症	1 (0.2)											
血小板減少症	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)			1 (0.2)		
腹部リンパ節腫脹							1 (0.2)			1 (0.2)		
白血球増加症							2 (0.4)			2 (0.4)		
白血球減少症							1 (0.2)			1 (0.2)		
リンパ球増加症							2 (0.4)			1 (0.2)		
リンパ組織過形成							1 (0.2)					
血栓性血小板減少性紫斑病							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫系障害	26 (5.8)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		9 (2.0)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)	
季節性アレルギー	12 (2.7)						2 (0.4)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
サルコイドーシス	5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
造影剤反応	3 (0.7)						1 (0.2)					
過敏症	3 (0.7)			1 (0.2)			3 (0.7)			2 (0.4)		
造影剤アレルギー	2 (0.4)											
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)											
サイトカイン放出症候群							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
薬物過敏症							1 (0.2)					
ハシトキシコーシス							1 (0.2)			1 (0.2)		
心臓障害	25 (5.5)	1 (0.2)		8 (1.8)			24 (5.3)	3 (0.7)		6 (1.3)	1 (0.2)	
動悸	13 (2.9)			6 (1.3)			8 (1.8)			1 (0.2)		
心房細動	6 (1.3)			3 (0.7)			3 (0.7)			2 (0.4)		
洞性頻脈	2 (0.4)						3 (0.7)					
狭心症	1 (0.2)						1 (0.2)					
不整脈	1 (0.2)											
右脚ブロック	1 (0.2)											
心障害	1 (0.2)											
期外収縮	1 (0.2)											
心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)										
洞性徐脈	1 (0.2)						4 (0.9)					
頻脈	1 (0.2)						5 (1.1)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
心房粗動							1 (0.2)					
徐脈							1 (0.2)	1 (0.2)				
心臓内血栓							1 (0.2)	1 (0.2)				
左室機能不全							1 (0.2)			1 (0.2)		
収縮機能障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
腎および尿路障害	25 (5.5)	3 (0.7)		5 (1.1)			22 (4.9)	4 (0.9)		6 (1.3)		
排尿困難	6 (1.3)						7 (1.5)			4 (0.9)		
急性腎障害	3 (0.7)			3 (0.7)			2 (0.4)	2 (0.4)				
尿失禁	3 (0.7)			1 (0.2)								
頻尿	2 (0.4)						3 (0.7)			2 (0.4)		
糖尿病性腎症	1 (0.2)											
血尿	1 (0.2)											
白血球尿	1 (0.2)											
尿意切迫	1 (0.2)											
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)					
多尿	1 (0.2)											
蛋白尿	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎仙痛	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.7)	1 (0.2)				
腎障害	1 (0.2)											
腎不全	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腎機能障害	1 (0.2)						1 (0.2)					
尿路閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)										
尿臭異常	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)					
膀胱痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
着色尿							2 (0.4)			2 (0.4)		
出血性膀胱炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
非感染性膀胱炎							1 (0.2)					
緊張性膀胱							1 (0.2)			1 (0.2)		
夜間頻尿							1 (0.2)					
腎前性腎不全							1 (0.2)					
腎臓痛							1 (0.2)					
尿閉							1 (0.2)					
尿路障害							2 (0.4)					
尿路痛							1 (0.2)					
生殖系および乳房障害	22 (4.9)	2 (0.4)		7 (1.5)	1 (0.2)		17 (3.8)			6 (1.3)		
勃起不全	2 (0.4)						4 (0.9)			2 (0.4)		
月経障害	2 (0.4)			1 (0.2)								
無月経	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	1 (0.2)										
乳房硬結	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
乳房痛	1 (0.2)											
子宮頚部の炎症	1 (0.2)											
性交困難	1 (0.2)			1 (0.2)								
子宮内膜肥厚	1 (0.2)											
性器発疹	1 (0.2)											
女性化乳房	1 (0.2)											
不正子宮出血	1 (0.2)			1 (0.2)								
乳頭浮腫	1 (0.2)											
性器浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)								
骨盤痛	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
陰茎紅斑	1 (0.2)											
陰茎腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
陰部そう痒症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
自発陰茎勃起	1 (0.2)											
精巣痛	1 (0.2)						1 (0.2)					
外陰腟乾燥	1 (0.2)			1 (0.2)								
外陰腟痛	1 (0.2)											
後天性包茎							1 (0.2)					
乳房腫瘤							1 (0.2)					
月経困難症							2 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器出血							1 (0.2)					
不規則月経							2 (0.4)			1 (0.2)		
卵巣嚢胞							1 (0.2)					
骨盤不快感							1 (0.2)			1 (0.2)		
腟分泌物							1 (0.2)					
外陰腟そう痒症							1 (0.2)			1 (0.2)		
耳および迷路障害	19 (4.2)			3 (0.7)			25 (5.5)			9 (2.0)		
回転性めまい	6 (1.3)			1 (0.2)			5 (1.1)			3 (0.7)		
耳痛	3 (0.7)						6 (1.3)					
耳鳴	3 (0.7)			1 (0.2)			10 (2.2)			4 (0.9)		
耳垢栓塞	1 (0.2)						1 (0.2)					
片耳難聴	1 (0.2)			1 (0.2)								
耳閉	1 (0.2)						1 (0.2)					
耳不快感	1 (0.2)											
耳そう痒症	1 (0.2)											
聴力低下	1 (0.2)						2 (0.4)					
中耳の炎症	1 (0.2)											
耳漏	1 (0.2)											
難聴							3 (0.7)					
耳異常感覚							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
頭位性回転性めまい							1 (0.2)			1 (0.2)		
肝胆道系障害	11 (2.4)	5 (1.1)		7 (1.5)	4 (0.9)		28 (6.2)	18 (4.0)		23 (5.1)	16 (3.5)	
肝炎	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		10 (2.2)	6 (1.3)		9 (2.0)	6 (1.3)	
肝細胞損傷	2 (0.4)			2 (0.4)			4 (0.9)	1 (0.2)		3 (0.7)		
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.7)	2 (0.4)		3 (0.7)	2 (0.4)	
胆石症	1 (0.2)											
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
脂肪肝	1 (0.2)											
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.2)		
黄疸	1 (0.2)											
胆嚢炎							2 (0.4)					
急性胆嚢炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
胆汁うっ滞							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝機能異常							3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)	
肝胆道系疾患							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝毒性							3 (0.7)	3 (0.7)		3 (0.7)	3 (0.7)	
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)											
あざ	1 (0.2)											
ジルベール症候群	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-1　有害事象及び副作用の発現頻度（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
製品の問題	1 (0.2)											
医療機器のゆるみ	1 (0.2)											
不明							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
不明							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	15 (83.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (61.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (55.6)			9 (50.0)			8 (80.0)			7 (70.0)		
発疹	5 (27.8)			4 (22.2)			7 (70.0)			6 (60.0)		
湿疹	2 (11.1)			2 (11.1)								
皮膚症状	1 (5.6)											
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.6)			1 (5.6)								
白斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
白斑症	1 (5.6)			1 (5.6)								
そう痒症	1 (5.6)			1 (5.6)			3 (30.0)			3 (30.0)		
紫斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6)			1 (5.6)								
皮膚硬結	1 (5.6)			1 (5.6)								
蕁麻疹	1 (5.6)			1 (5.6)								
尋常性白斑	1 (5.6)			1 (5.6)								
脱毛症							3 (30.0)			2 (20.0)		
紅斑							1 (10.0)			1 (10.0)		
胃腸障害	8 (44.4)			4 (22.2)			6 (60.0)			5 (50.0)		
下痢	4 (22.2)			3 (16.7)			4 (40.0)			4 (40.0)		
便秘	1 (5.6)						1 (10.0)					
口内乾燥	1 (5.6)			1 (5.6)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-1］

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
消化不良	1 (5.6)											
腸炎	1 (5.6)			1 (5.6)								
痔出血	1 (5.6)											
口内炎	1 (5.6)											
口唇炎							1 (10.0)					
軟便							1 (10.0)			1 (10.0)		
胃食道逆流性疾患							1 (10.0)					
悪心							1 (10.0)			1 (10.0)		
嘔吐							1 (10.0)					
感染症および寄生虫症	7 (38.9)						6 (60.0)	1 (10.0)		1 (10.0)		
ウイルス性上気道感染	6 (33.3)						4 (40.0)					
上気道感染	1 (5.6)											
蜂巣炎							1 (10.0)					
慢性副鼻腔炎							1 (10.0)					
中耳炎							1 (10.0)					
咽頭炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
副鼻腔気管支炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
軟部組織感染							1 (10.0)	1 (10.0)				
筋骨格系および結合組織障害	5 (27.8)			2 (11.1)			2 (20.0)			2 (20.0)		
関節炎	1 (5.6)			1 (5.6)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
背部痛	1 (5.6)											
筋骨格痛	1 (5.6)											
筋肉痛	1 (5.6)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
四肢痛	1 (5.6)											
関節周囲炎	1 (5.6)											
関節痛							1 (10.0)			1 (10.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (27.8)			1 (5.6)			1 (10.0)					
咳嗽	1 (5.6)											
発声障害	1 (5.6)											
鼻出血	1 (5.6)											
過換気	1 (5.6)			1 (5.6)								
上気道の炎症	1 (5.6)											
アレルギー性鼻炎							1 (10.0)					
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)			2 (11.1)			7 (70.0)			5 (50.0)		
疲労	2 (11.1)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
発熱	1 (5.6)			1 (5.6)			4 (40.0)			2 (20.0)		
乾燥症	1 (5.6)											
異常感							1 (10.0)					
倦怠感							2 (20.0)			1 (10.0)		
臨床検査	4 (22.2)			4 (22.2)			7 (70.0)	1 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アミラーゼ増加	2 (11.1)			2 (11.1)								
血中クレアチニン増加	1 (5.6)			1 (5.6)								
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (5.6)			1 (5.6)			2 (20.0)			2 (20.0)		
リパーゼ増加	1 (5.6)			1 (5.6)								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							7 (70.0)	1 (10.0)		6 (60.0)	1 (10.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							5 (50.0)			5 (50.0)		
心電図異常							1 (10.0)			1 (10.0)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							2 (20.0)			2 (20.0)		
体重増加							1 (10.0)					
傷害、中毒および処置合併症	3 (16.7)			1 (5.6)			2 (20.0)					
節足動物咬傷	1 (5.6)						1 (10.0)					
転倒	1 (5.6)											
注入に伴う反応	1 (5.6)			1 (5.6)								
動物咬傷							1 (10.0)					
創傷出血							1 (10.0)					
内分泌障害	2 (11.1)			2 (11.1)			4 (40.0)	1 (10.0)		4 (40.0)	1 (10.0)	
甲状腺機能亢進症	2 (11.1)			2 (11.1)			1 (10.0)			1 (10.0)		
甲状腺機能低下症	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
副腎機能不全							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
下垂体炎							2 (20.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
甲状腺炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
神経系障害	2 (11.1)			2 (11.1)			3 (30.0)			2 (20.0)		
知覚過敏	1 (5.6)			1 (5.6)								
記憶障害	1 (5.6)			1 (5.6)								
味覚異常							2 (20.0)			2 (20.0)		
頭痛							2 (20.0)			1 (10.0)		
眼障害	1 (5.6)						1 (10.0)					
結膜出血	1 (5.6)											
眼乾燥							1 (10.0)					
代謝および栄養障害	1 (5.6)											
脱水	1 (5.6)											
血液およびリンパ系障害							1 (10.0)			1 (10.0)		
貧血							1 (10.0)			1 (10.0)		
心臓障害							1 (10.0)					
動悸							1 (10.0)					
肝胆道系障害							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
肝機能異常							2 (20.0)	2 (20.0)		2 (20.0)	2 (20.0)	
精神障害							3 (30.0)			1 (10.0)		
不眠症							3 (30.0)			1 (10.0)		
生殖系および乳房障害							2 (20.0)			1 (10.0)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-2　有害事象及び副作用の発現頻度（日本人）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器出血							1 (10.0)					
不規則月経							1 (10.0)			1 (10.0)		
血管障害							1 (10.0)					
ほてり							1 (10.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	425	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	220	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	356	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (3[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	237	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.16］

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 1）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (2[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	484	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	245	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	148	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	177	DEATH	OTHER	CEREBRAL HEMORRAGHE
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	521	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 2）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	106	DEATH	OTHER	SEPSIS
						AE/SAE	SEPSIS , PROGRESSIVE METASTATIC MELANOMA	AE/SAE: SEPSIS
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	161	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	94	DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	DISEASE PROGRESSION	AE/SAE: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] [redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 3）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	232	DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	METASTATIC MELANOMA, WITH CONTRIBUTING CAUSES LIVER METASTASIS, BRAIN METASTASIS	AE/SAE: MELANOMA RECURRENT
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	440	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	318	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	108	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages. The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 4）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	50	DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	SUDDEN DEATH - GENERALIZED MALIGNANT MELANOMA, BRAIN METASTASIS	AE/SAE: METASTATIC MALIGNANT MELANOMA
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	317	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	349	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	206	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	556	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] [redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 5）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	583	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	72	DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	PROGRESSIVE DISEASE	AE/SAE: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION
						AE/SAE	PROGRESSIVE DISEASE	AE/SAE: PYREXIA
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (3[redacted]F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	480	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	446	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 6）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	432	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (8[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	310	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	396	DEATH	OTHER	SEPTIC SHOCK
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	432	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	268	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	126	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted] 07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 7）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	126	SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	414	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (2[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	260	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	387	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	236	DEATH	DISEASE	

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 8）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	236	STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/F/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	516	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	214	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (2[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	240	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	176	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 9）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (7[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	288	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	268	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	192	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (9[redacted]/M/A)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	384	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/A)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	216	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 10）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	286	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	194	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	483	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (3[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	182	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 11）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	241	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	410	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	431	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	394	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	127	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	COLITIS
						AE/SAE	COLITIS	AE/SAE: COLITIS
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 12）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	371	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	203	DEATH	STUDY DRUG TOXICITY	MEDULLARY APLASIA
						AE/SAE	STUDY DRUG TOXICITY (IPILIMUMAB)	AE/SAE: BONE MARROW FAILURE
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	673	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (4[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	206	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages. The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 13）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	631	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	268	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	307	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	131	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 14）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	85	DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	METASTATIC MELANOMA	AE/SAE: INTESTINAL PERFORATION
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	292	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	408	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	524	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/F/C)	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	[redacted]20	159	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 15）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	316	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (7[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	219	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	89	DEATH	OTHER	GEENERAL CONDITIONS WORSERING
						AE/SAE	UNKNOWN.	AE/SAE: SUDDEN DEATH
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	203	DEATH	OTHER	SEPTIC SHOCK WITH MULTIORGAN FAILURE AND PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted] 07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 16）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	523	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	135	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	168	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	182	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	161	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	287	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted] 07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 17）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	591	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	273	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	434	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	468	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (6[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	313	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages.
The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 18）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (7[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	515	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (5[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	415	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (3[redacted]/F/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	457	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (7[redacted]/F/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	254	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages. The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.
A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.
[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 19）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (5[redacted]/M/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	212	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (5[redacted]/F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	553	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
						SURVIVAL FOLLOW-UP		
[redacted] (3[redacted]F/C)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	459	DEATH	DISEASE	
						STATUS		
[redacted] (4[redacted]/M/A)	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	342	DEATH	DISEASE	
						STATUS		

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages. The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] [redacted]20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-3　死亡例の一覧表（続き 20）

Treatment Group: Never Treated

Subject ID (Age/Gender/Race)	Randomization Date	First Dose Date	Last Dose Date	Death Date	Days Since Last Dose	CRF Source	Cause of Death	Specify
[redacted] (6[redacted]/F/C)				[redacted]		DEATH	DISEASE	
						AE/SAE	DISEASE PROGRESSION	AE/SAE: CONSTIPATION

Deaths may be captured on death, adverse event, ECOG or Karnofsky performance status, status and follow-up case report form pages. The primary source of Death date is the death case report form. If the date is missing, the death date reported on the adverse event case report form is reported.

A=Asian; B=Black/African American; C=White; I=American Indian/Alaska Native; O=Other; P=Native Hawaiian/Other Pacific Islander.

[redacted] 20[redacted]:07:12:27

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	449	34D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	484	35D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/A/JPN	癌疼痛	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	122	34D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/A/JPN	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	373		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	大腸炎	胃腸障害	157	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0
出典［5.3.5.1-1.1 Table S.6.20］

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 1）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	大腸炎	胃腸障害	161	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	大腸炎	胃腸障害	171	66D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	126	3D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	129	32D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	161	17D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 2）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	178	59D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	好中球減少症	血液およびリンパ系障害	157	7D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	161	4D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	下垂体炎	内分泌障害	126	111D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	腫瘍疼痛	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	126	8D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 3）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/A/JPN	下痢	胃腸障害	157	53D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	甲状腺機能亢進症	内分泌障害	56	73D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	下痢	胃腸障害	111	12D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	下痢	胃腸障害	150	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	サルコイドーシス	免疫系障害	99		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 4）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	116	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/O/AUS	腸重積症	胃腸障害	125	41.6H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/AUS	心筋虚血	心臓障害	48	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	気管支炎	感染症および寄生虫症	301	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	53	48.0H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 5）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	不安	精神障害	-4	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	182	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	ボーエン病	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）	169	24.0H	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	ブドウ球菌検査陽性	臨床検査	172	7D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	再発黒色腫	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）	181	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 6）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	手骨折	傷害、中毒および処置合併症	141	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	悪性黒色腫	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）	-48	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	悪性黒色腫	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）	-29	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	感染性漿液腫	感染症および寄生虫症	2	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	2	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 7）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	223	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	失神	神経系障害	389	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	腎結石症	腎および尿路障害	222	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	下気道感染	感染症および寄生虫症	124	24.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	375	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 8）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	1[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	92	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	1[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	144	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	1[redacted]/M/C/AUS	体温上昇	臨床検査	94	48.0H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	再発黒色腫	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）	162		Grade 3	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	107	6D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 9）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUT	腎細胞癌	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）	436	9D	Grade 1	Involves Cancer, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUT	下垂体炎	内分泌障害	236	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/BEL	自己免疫性肝炎	肝胆道系障害	252	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	虫垂炎	感染症および寄生虫症	112	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	構語障害	神経系障害	3	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 10）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	385	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/CZE	悪心	胃腸障害	99	2D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	慢性リンパ性白血病	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）	245		Grade 1	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	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）	97		Grade 3	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/ESP	高トランスアミナーゼ血症	肝胆道系障害	64	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 11）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/ESP	高トランスアミナーゼ血症	肝胆道系障害	84	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/ESP	高トランスアミナーゼ血症	肝胆道系障害	91	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	頭蓋脳損傷	傷害、中毒および処置合併症	314	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	新生物再発	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）	143		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/ESP	再発黒色腫	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）	291	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 12）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	344		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	皮膚感染	感染症および寄生虫症	-20	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	悪性新生物進行	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）	352		Grade 5	Results in Death	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ESP	尿細管間質性腎炎	腎および尿路障害	406	21D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ESP	口内炎	胃腸障害	357	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 13）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ESP	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	357	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ESP	皮膚毒性	皮膚および皮下組織障害	357	10D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/FRA	再発黒色腫	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）	355	9D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	発疹	皮膚および皮下組織障害	289	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	悪性黒色腫	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）	86	24.0H	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 14）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/FRA	乳癌	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）	124		Grade 4	Involves Cancer, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	処置後蜂巣炎	感染症および寄生虫症	-5	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	悪性新生物	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）	120	21D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/FRA	劇症１型糖尿病	代謝および栄養障害	194	60D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	95	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 15）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	肝細胞損傷	肝胆道系障害	99	15D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	再発黒色腫	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）	48	25D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/FRA	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査	99	10D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	単径ヘルニア	胃腸障害	316	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	皮膚癌	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）	289	15D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 16）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	高血圧	血管障害	207	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	一過性脳虚血発作	神経系障害	196	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	悪性新生物	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）	176	21D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	肺生検	臨床検査	112	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	基底細胞癌	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）	246	24.0H	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 17）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	8[redacted]/F/C/FRA	悪性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20		Grade 3	Involves Cancer, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	232	23D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	コントロール不良の糖尿病	代謝および栄養障害	184	8D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	斑状丘疹状皮疹	皮膚および皮下組織障害	232	23D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	無菌性髄膜炎	感染症および寄生虫症	1	44D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 18）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	関節炎	筋骨格系および結合組織障害	418	10D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	良性前立腺肥大症	生殖系および乳房障害	267	7D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	下痢	胃腸障害	213	58D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	下痢	胃腸障害	293	19D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	下痢	胃腸障害	373	72D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 19）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	便量増加	胃腸障害	197	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	顎関節症候群	筋骨格系および結合組織障害	112	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	112	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	96	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	急性副腎皮質機能不全	内分泌障害	209	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 20）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/F/C/GBR	再発黒色腫	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）	149	17D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	38	48.0H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	128	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	敗血症	感染症および寄生虫症	176		Grade 5	Results in Death	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	肺炎	感染症および寄生虫症	158		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 21）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	急性腎障害	腎および尿路障害	306	9D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	嘔吐	胃腸障害	13	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	13	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	狭心症	心臓障害	137	14D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/GRC	再発黒色腫	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）	144	5D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 22）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GRC	急性肝炎	肝胆道系障害	116	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GRC	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	283	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/GRC	再発黒色腫	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）	207	8D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/GRC	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	114	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/HUN	関節リウマチ	筋骨格系および結合組織障害	140		Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 23）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/HUN	肺炎	感染症および寄生虫症	129	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	粘膜の炎症	一般・全身障害および投与部位の状態	84	26D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	粘膜の炎症	一般・全身障害および投与部位の状態	144	58D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	膿疱性皮疹	感染症および寄生虫症	145	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	低ナトリウム血症	代謝および栄養障害	84	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 24）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	甲状腺機能低下症	内分泌障害	84		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	UNKNOWN
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/IRL	甲状腺機能亢進症	内分泌障害	30		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/IRL	嘔吐	胃腸障害	246		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/IRL	急性腎障害	腎および尿路障害	224	3D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/IRL	悪性新生物進行	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）	262		Grade 5	Results in Death	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	FATAL

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 25）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/ITA	悪性黒色腫	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）	162	24.0H	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	腎仙痛	腎および尿路障害	134	12D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	67	15D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/ITA	心房細動	心臓障害	93	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	膵炎	胃腸障害	342	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 26）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/A/KOR	筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	172	19D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	163	18D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	リンパ節痛	血液およびリンパ系障害	302	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	302	21D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	意識消失	神経系障害	246	10.2H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 27）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NLD	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	皮膚および皮下組織障害	79	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/NLD	丹毒	感染症および寄生虫症	109	5D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/NLD	１型糖尿病	代謝および栄養障害	227	7D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NLD	大腸炎	胃腸障害	336	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NLD	グルココルチコイド欠乏症	内分泌障害	427		Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 28）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/NOR	悪性新生物進行	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）	81	9D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	再発黒色腫	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）	263	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/POL	縦隔リンパ節腫脹	血液およびリンパ系障害	103	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/SWE	感染	感染症および寄生虫症	153	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	脳血管発作	神経系障害	280	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 29）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	非心臓性胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	97	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	皮膚感染	感染症および寄生虫症	-18	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	再発黒色腫	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）	266	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	再発黒色腫	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）	294	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	下痢	胃腸障害	303		Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	UNKNOWN

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 30）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	45	12D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	肺感染	感染症および寄生虫症	65	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	89	34D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	89	34D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	血中ビリルビン増加	臨床検査	89	34D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 31）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	ブドウ球菌感染	感染症および寄生虫症	189	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	ブドウ球菌性菌血症	感染症および寄生虫症	57	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	肺炎	感染症および寄生虫症	5	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	上腹部痛	胃腸障害	307	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 32）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	ムコール症	感染症および寄生虫症	323	189D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	真菌性敗血症	感染症および寄生虫症	323	12D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	脳膿瘍	感染症および寄生虫症	324	221D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	敗血症	感染症および寄生虫症	323	24.0H	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	肺真菌症	感染症および寄生虫症	323		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 33）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	肝出血	肝胆道系障害	279	6D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	薬物性肝障害	肝胆道系障害	275	69D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	241		Grade 3	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	252	23D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	血管偽動脈瘤	傷害、中毒および処置合併症	254	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 34）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	-11	30D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	サルコイドーシス	免疫系障害	83		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	扁平上皮癌	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）	162	24.0H	Grade 1	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	高血糖	代謝および栄養障害	166	3D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	337	199D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 35）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	依存	精神障害	64	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	213	84D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	基底細胞癌	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）	128	24.0H	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	250	41D	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	糖尿病性ケトアシドーシス	代謝および栄養障害	444	5D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 36）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	9		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERING/RESOLVING
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	扁平上皮癌	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）	111	7D	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	下痢	胃腸障害	13	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/F/C/USA	頭蓋内出血	神経系障害	7	24.0H	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	205	21D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 37）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	113	15D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	基底細胞癌	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）	43	23D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	118	30D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	183	30D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	247	29D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 38）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	扁平上皮癌	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）	344	36D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	失神	神経系障害	350	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	胃腸炎	感染症および寄生虫症	244	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	低血圧	血管障害	168	28.4H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Nivolumab 3 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	低血圧	血管障害	244	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 39）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/A/JPN	軟部組織感染	感染症および寄生虫症	372	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/A/JPN	心電図異常	臨床検査	115	7D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	81	47D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/A/JPN	続発性副腎皮質機能不全	内分泌障害	221	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	58	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 40）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	65	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/A/JPN	肝機能異常	肝胆道系障害	69	22D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/JPN	髄膜炎	感染症および寄生虫症	433	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/JPN	副鼻腔気管支炎	感染症および寄生虫症	28	7D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/JPN	副鼻腔気管支炎	感染症および寄生虫症	35	6D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 41）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/JPN	副鼻腔気管支炎	感染症および寄生虫症	41	19D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/A/JPN	下痢	胃腸障害	22	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/A/JPN	下痢	胃腸障害	24	27D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	38	11D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	49	44D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 42）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	下垂体炎	内分泌障害	218	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	下垂体炎	内分泌障害	224	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/A/JPN	副腎機能不全	内分泌障害	224	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/ARG	発疹	皮膚および皮下組織障害	20	46.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	肝炎	肝胆道系障害	63	78D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 43）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	下痢	胃腸障害	204	37D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	29	15D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	肝炎	肝胆道系障害	139	133D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	肝炎	肝胆道系障害	70	100D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	下痢	胃腸障害	36	32D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 44）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	67		Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	下痢	胃腸障害	38	32D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/AUS	ぶどう膜炎	眼障害	44	182D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	78	101D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	129	27D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 45）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	129	61D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/AUS	基底細胞癌	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）	11	24.0H	Grade 1	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	32	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/AUS	インフルエンザ様疾患	一般・全身障害および投与部位の状態	218	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/AUS	リンパ球性下垂体炎	内分泌障害	218	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 46）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	81	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	リンパ球性下垂体炎	内分泌障害	83	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/AUS	肝機能検査値上昇	臨床検査	54	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	89	67D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	顔面麻痺	神経系障害	67	110D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 47）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUS	腹痛	胃腸障害	53	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUS	腹痛	胃腸障害	216	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUS	腹痛	胃腸障害	229	38D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUS	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	95	9D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/AUS	扁桃炎	感染症および寄生虫症	4	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 48）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/AUS	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	-20	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/AUS	漿液腫	傷害、中毒および処置合併症	-20	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	消化管穿孔	胃腸障害	86	24.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	66	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	86	56D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 49）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	下垂体炎	内分泌障害	99	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/AUS	基底細胞癌	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）	137	24.0H	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	左室機能不全	心臓障害	104		Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUS	下垂体炎	内分泌障害	91	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/AUS	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	89	11D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 50）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	下痢	胃腸障害	48	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	大腸炎	胃腸障害	30	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	非心臓性胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	72	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/AUS	切開部位感染	感染症および寄生虫症	-12	9D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	気道感染	感染症および寄生虫症	334	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 51）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	舌扁平上皮癌	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）	291		Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/AUS	舌扁平上皮癌	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）	378	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/AUS	下痢	胃腸障害	68	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/AUT	脳症	神経系障害	58	29D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/AUT	肝機能検査値上昇	臨床検査	54	119D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 52）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/AUT	筋骨格系胸痛	筋骨格系および結合組織障害	130	19D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/AUT	再発黒色腫	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）	84		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/AUT	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	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）	38	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/AUT	自己免疫性大腸炎	胃腸障害	64	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	大腸炎	胃腸障害	69	45D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 53）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	髄膜炎	感染症および寄生虫症	124	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	肝炎	肝胆道系障害	103	15D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	下垂体炎	内分泌障害	70	53D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/BEL	副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	258	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/BEL	丹毒	感染症および寄生虫症	51	10D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 54）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/BEL	肺感染	感染症および寄生虫症	161	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/BEL	自己免疫性肝炎	肝胆道系障害	78		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/BEL	リンパ球性下垂体炎	内分泌障害	78	183D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/BEL	自己免疫性大腸炎	胃腸障害	15	166D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/BEL	大腸炎	胃腸障害	194	50D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 55）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/BEL	関節炎	筋骨格系および結合組織障害	41	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CAN	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	128	15D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CAN	肝炎	肝胆道系障害	119	71D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CAN	骨髄機能不全	血液およびリンパ系障害	221		Grade 4	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/CAN	大腸炎	胃腸障害	327	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 56）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/CAN	大腸炎	胃腸障害	23	34D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/CAN	大腸出血	胃腸障害	41	16D	Grade 4	Is Life Threatening	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	胃炎	胃腸障害	93	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	十二指腸炎	胃腸障害	93	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	大腸炎	胃腸障害	93	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 57）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	肺炎	感染症および寄生虫症	55	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/CAN	副腎抑制	内分泌障害	257	5D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	大腸炎	胃腸障害	54	41D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	起立性低血圧	血管障害	.	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	四肢静脈血栓症	血管障害	77	18D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 58）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	76	102D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/CAN	大腸炎	胃腸障害	18	68D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CAN	下痢	胃腸障害	49	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/CAN	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	86	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/CAN	甲状腺機能亢進症	内分泌障害	23	21D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 59）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	23	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	31	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	355	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	39	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	104	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 60）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/CHE	下痢	胃腸障害	140	48.0H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	肝酵素上昇	臨床検査	138	41D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	肝酵素上昇	臨床検査	198		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/CZE	脱水	代謝および栄養障害	101	14D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/CZE	下痢	胃腸障害	59	14D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 61）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	肺浸潤	呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	12D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	敗血症	感染症および寄生虫症	106	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	処置後血腫	傷害、中毒および処置合併症	122	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	尿細管間質性腎炎	腎および尿路障害	182	12D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ESP	リンパ球性下垂体炎	内分泌障害	72	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 62）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	高トランスアミナーゼ血症	肝胆道系障害	158	6D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	下垂体炎	内分泌障害	91	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	383	18D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	上気道感染	感染症および寄生虫症	368	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/ESP	下痢	胃腸障害	39	7D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 63）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	胃炎	胃腸障害	114	23D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ESP	大腸炎	胃腸障害	51	34D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/ESP	剥脱性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	196	5D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/ESP	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	92	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	下痢	胃腸障害	40	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 64）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	下痢	胃腸障害	112	43D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	大腸炎	胃腸障害	40	13D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	菌血症	感染症および寄生虫症	127	28D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ESP	肺炎	感染症および寄生虫症	139	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ESP	下痢	胃腸障害	27	11D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 65）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/ESP	脳炎	感染症および寄生虫症	111	16D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/ESP	下垂体炎	内分泌障害	111	16D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/ESP	甲状腺機能低下症	内分泌障害	111	16D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	67	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ESP	肝毒性	肝胆道系障害	25	18D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 66）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FIN	肝毒性	肝胆道系障害	78	46D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/FIN	下痢	胃腸障害	110	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FIN	下垂体炎	内分泌障害	71	22D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	39	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	頭痛	神経系障害	60	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 67）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	下垂体炎	内分泌障害	53	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	58	16D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	135	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	大腸炎	胃腸障害	71	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	膵炎	胃腸障害	41	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 68）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	下痢	胃腸障害	36	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	25	25D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	医療機器関連感染	感染症および寄生虫症	60	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	中毒性皮疹	皮膚および皮下組織障害	32	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	下垂体炎	内分泌障害	84	12D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 69）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/FRA	伝染性単核症	感染症および寄生虫症	29	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	126	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	リンパ節症	血液およびリンパ系障害	252	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	大腸炎	胃腸障害	74	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	-13	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 70）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/FRA	肝炎	肝胆道系障害	29	44D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/FRA	脊髄炎	感染症および寄生虫症	202		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/FRA	肝細胞損傷	肝胆道系障害	55	13D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	上腹部痛	胃腸障害	200		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	下垂体炎	内分泌障害	85		Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 71）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/FRA	新生物再発	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）	283	24.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	下痢	胃腸障害	5	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	難聴	耳および迷路障害	126	42D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	神経サルコイドーシス	神経系障害	149	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	多発ニューロパチー	神経系障害	312	48.0H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 72）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	下痢	胃腸障害	19	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	下垂体炎	内分泌障害	41		Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	下痢	胃腸障害	43	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	下痢	胃腸障害	294	16D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/FRA	大腸炎	胃腸障害	281	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 73）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/FRA	下垂体炎	内分泌障害	101	15D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/FRA	新生物再発	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）	100	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	下痢	胃腸障害	51	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	大腸炎	胃腸障害	66	13D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	高熱	一般・全身障害および投与部位の状態	30	15D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 74）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	リンパ節症	血液およびリンパ系障害	35	10D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/FRA	貧血	血液およびリンパ系障害	77	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	胆汁うっ滞	肝胆道系障害	57	15D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/FRA	大腸炎	胃腸障害	43	15D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	敗血症	感染症および寄生虫症	67	12D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 75）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	斑状丘疹状皮疹	皮膚および皮下組織障害	37	10D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	77	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	13	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	36	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	57	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 76）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	62	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/GBR	下痢	胃腸障害	14	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	61	27D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	74	16D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	咽頭炎	感染症および寄生虫症	46	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 77）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	36	20D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	64	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	80	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/GBR	徐脈	心臓障害	42	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/GBR	乳頭様甲状腺癌	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）	64		Grade 3	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 78）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	86	11D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	57	30D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	脱水	代謝および栄養障害	99	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	副腎機能不全	内分泌障害	99	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/GBR	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	8D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 79）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/GBR	脊髄圧迫	神経系障害	253	27D	Grade 3	Involves Cancer, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/GBR	自己免疫性大腸炎	胃腸障害	53	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	85	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	下痢	胃腸障害	132	13D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	下痢	胃腸障害	97	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 80）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	下痢	胃腸障害	110	17D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	42	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	127	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	143	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/GBR	発疹	皮膚および皮下組織障害	6	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 81）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	52	24D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	85	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	大腸炎	胃腸障害	151	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/GBR	薬物性肝障害	肝胆道系障害	42	16D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	自己免疫性大腸炎	胃腸障害	115	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 82）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/GBR	下垂体炎	内分泌障害	42	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	下痢	胃腸障害	82	368D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GBR	心房細動	心臓障害	85	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	下痢	胃腸障害	24	28.6H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	下痢	胃腸障害	74	25.8H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 83）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	腸管穿孔	胃腸障害	138		Grade 2	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	肺真菌症	感染症および寄生虫症	110	33D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/GBR	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	106	45.1H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GRC	下痢	胃腸障害	20	8D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/GRC	大腸炎	胃腸障害	71	19D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 84）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/GRC	咽頭扁桃炎	感染症および寄生虫症	34	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/GRC	肝胆道系疾患	肝胆道系障害	56	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/IRL	発疹	皮膚および皮下組織障害	73	25D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/IRL	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	98	177D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/IRL	発疹	皮膚および皮下組織障害	159		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 85）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/IRL	基底細胞癌	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）	189	24.0H	Grade 1	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	82	25D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	小腸炎	胃腸障害	28	48.0H	Grade 4	Is Life Threatening	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	腸閉塞	胃腸障害	-42	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	創傷感染	感染症および寄生虫症	-33	11D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 86）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	創離開	傷害、中毒および処置合併症	-33	11D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/ITA	ミラー・フィッシャー症候群	神経系障害	39		Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ITA	下痢	胃腸障害	44	10D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ITA	腸炎	胃腸障害	50	215D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ITA	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	176		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 87）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ITA	腎仙痛	腎および尿路障害	146	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	亜イレウス	胃腸障害	85	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	突然死	一般・全身障害および投与部位の状態	159		Grade 5	Results in Death	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	FATAL
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	大腸炎	胃腸障害	91	35D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 88）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	好中球減少症	血液およびリンパ系障害	91	3D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/ITA	毛細血管漏出症候群	血管障害	91	11D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/F/C/ITA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	86	23D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ITA	結腸腺癌	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）	240	8D	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	239	50D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERING/RESOLVING

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 89）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	失神	神経系障害	85	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ITA	悪性新生物進行	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）	214	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/ITA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	57	6D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	大腸炎	胃腸障害	56	19D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/ITA	下痢	胃腸障害	54	38D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 90）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	無力症	一般・全身障害および投与部位の状態	50	21D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/ITA	性腺機能低下	内分泌障害	161	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/ITA	大腸炎	胃腸障害	37	13D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/ITA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	33	11D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/A/KOR	下垂体機能低下症	内分泌障害	50	81D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 91）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/A/KOR	視床下部－下垂体障害	内分泌障害	38	93D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/A/KOR	イレウス	胃腸障害	13	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/A/KOR	胃潰瘍	胃腸障害	374	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/A/KOR	癒痕ヘルニア	傷害、中毒および処置合併症	364	17D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/A/KOR	低ナトリウム血症	代謝および栄養障害	85	48.0H	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 92）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	末梢性感覚ニューロパチー	神経系障害	26	116D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/A/KOR	急性腎障害	腎および尿路障害	103	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/A/NLD	インフルエンザ様疾患	一般・全身障害および投与部位の状態	27	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/NLD	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	35	20D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NLD	丹毒	感染症および寄生虫症	157	27D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 93）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NLD	丹毒	感染症および寄生虫症	318		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NLD	湿疹	皮膚および皮下組織障害	132	23D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/NLD	丹毒	感染症および寄生虫症	125	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/NLD	丹毒	感染症および寄生虫症	321	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/NLD	下垂体炎	内分泌障害	59	14D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 94）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NLD	側頭動脈炎	血管障害	199		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/NOR	下痢	胃腸障害	66	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NOR	下痢	胃腸障害	42	8D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NOR	肺炎	感染症および寄生虫症	92	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/NOR	低カリウム血症	代謝および栄養障害	56		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 95）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/F/C/NOR	尿路感染	感染症および寄生虫症	25	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NOR	大腸炎	胃腸障害	50	17D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/NOR	嘔吐	胃腸障害	30	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/POL	膵炎	胃腸障害	84	7D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/POL	下痢	胃腸障害	27	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 96）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ROU	下痢	胃腸障害	15	11D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/ROU	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	17D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/SWE	肝炎	肝胆道系障害	32	90D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/SWE	毛細血管漏出症候群	血管障害	40	23D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/SWE	小腸炎	胃腸障害	56	24.1H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 97）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/SWE	小腸炎	胃腸障害	58	9D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/SWE	小腸炎	胃腸障害	67	114D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/SWE	大腸炎	胃腸障害	49	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/SWE	大腸炎	胃腸障害	52	9D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	65	14D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 98）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	8[redacted]/M/C/USA	急性胆嚢炎	肝胆道系障害	51	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	大腸穿孔	胃腸障害	51	23D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	悪性新生物進行	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）	128	24D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	自己免疫性大腸炎	胃腸障害	56	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	感染症および寄生虫症	45	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 99）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	下痢	胃腸障害	17	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	顔面神経障害	神経系障害	58		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	肝機能検査値上昇	臨床検査	79		Grade 4	Other Medically Important Serious Event	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	顔面痛	一般・全身障害および投与部位の状態	452		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	第４脳神経障害	神経系障害	288		Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 100）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	自己免疫性肝炎	肝胆道系障害	98	45D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	乳頭様甲状腺癌	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）	212		Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	肝炎	肝胆道系障害	87	4D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	2[redacted]/M/C/USA	閉塞性気道障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	119	48.0H	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	再発黒色腫	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）	334		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 101）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	悪心	胃腸障害	50	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	嘔吐	胃腸障害	50	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	50	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	50	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	低血圧	血管障害	50	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 102）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	高カリウム血症	代謝および栄養障害	68	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	高血糖	代謝および栄養障害	68	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	101	35D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	敗血症	感染症および寄生虫症	101	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	副腎機能不全	内分泌障害	102	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 103）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	消化管穿孔	胃腸障害	85	0S	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	68	73D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	肺炎	感染症および寄生虫症	53	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	27	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/M/C/USA	好中球減少症	血液およびリンパ系障害	37	8D	Grade 4	Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	No	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 104）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	悪心	胃腸障害	54	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	下痢	胃腸障害	48	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	54	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	上気道感染	感染症および寄生虫症	36	7D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	尿路感染	感染症および寄生虫症	48	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 105）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	敗血症	感染症および寄生虫症	36	22D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization, Is Life Threatening	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	低血圧	血管障害	50	24.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	脱水	代謝および栄養障害	48	6D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	低カリウム血症	代謝および栄養障害	56	48.0H	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	低カルシウム血症	代謝および栄養障害	56	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 106）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/F/C/USA	皮膚感染	感染症および寄生虫症	25	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	42	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	扁平上皮癌	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）	71	67D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	扁平上皮癌	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）	134	11D	Grade 3	Involves Cancer	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	肺炎	感染症および寄生虫症	21	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 107）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	血栓性血小板減少性紫斑病	血液およびリンパ系障害	78	85D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	貧血	血液およびリンパ系障害	78	36D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	急性腎障害	腎および尿路障害	78	19D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	脱水	代謝および栄養障害	78	19D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	78	19D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 108）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	小腸炎	胃腸障害	63	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	小腸閉塞	胃腸障害	63	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	腹痛	胃腸障害	2	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	腹痛	胃腸障害	72	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	尿路感染	感染症および寄生虫症	2	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 109）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	尿路性敗血症	感染症および寄生虫症	2	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	出血性膀胱炎	腎および尿路障害	2	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	筋骨格痛	筋骨格系および結合組織障害	96	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	.	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	筋緊張低下	神経系障害	96	9D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 110）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	8[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	210	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	8[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	236	20D	Grade 3	Persist or Signif Disability/Incapacity, Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	8[redacted]/F/C/USA	基底細胞癌	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）	153	24.0H	Grade 2	Involves Cancer	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	末梢性ニューロパチー	神経系障害	56	9D	Grade 2	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	副腎機能不全	内分泌障害	106	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 111）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	薬物性肝障害	肝胆道系障害	211	8D	Grade 3	Other Medically Important Serious Event	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	創傷感染	感染症および寄生虫症	5	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE DELAYED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	頭痛	神経系障害	64	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	副腎機能不全	内分泌障害	70	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	肛門直腸感染	感染症および寄生虫症	80	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 112）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	25	22D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	低ナトリウム血症	代謝および栄養障害	84	3D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	悪心	胃腸障害	43	3D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	下痢	胃腸障害	37	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	下痢	胃腸障害	43	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 113）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	37	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	43	3D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	47	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	腹痛	胃腸障害	37	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	失神	神経系障害	47	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 114）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	33	18D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	33	18D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	サイトカイン放出症候群	免疫系障害	33	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	サイトカイン放出症候群	免疫系障害	39	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	大腸炎	胃腸障害	128		Grade 2	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 115）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/M/C/USA	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	114	7D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	霧視	眼障害	52	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	心房細動	心臓障害	52	4D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	低カルシウム血症	代謝および栄養障害	52	24.0H	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	低カルシウム血症	代謝および栄養障害	53	5D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 116）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	52	4D	Grade 1	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	No	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	高血糖	代謝および栄養障害	85	14D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	リンパ球性下垂体炎	内分泌障害	113	61D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	不明	不明	32	48.0H	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	下痢	胃腸障害	44	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 117）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	胃炎	胃腸障害	52	40D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	31	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	71	3D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	筋骨格系胸痛	筋骨格系および結合組織障害	70	10D	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	3[redacted]/F/C/USA	頭痛	神経系障害	71	6D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 118）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/M/C/USA	脱水	代謝および栄養障害	44	10D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	ウイルス感染	感染症および寄生虫症	12	27.8H	Grade 2	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/M/C/USA	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	84	4D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	5[redacted]/M/C/USA	肺炎	感染症および寄生虫症	106		Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	下痢	胃腸障害	44	9D	Grade 4	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 119）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	低酸素症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	124	3D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	失神	神経系障害	127	4D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	6[redacted]/F/C/USA	トランスアミナーゼ上昇	臨床検査	106	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	7[redacted]/F/C/USA	大腸炎	胃腸障害	120	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted]	4[redacted]/F/C/USA	肺臓炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	RELATED	Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象の一覧表（続き 120）

Arm	Subject ID	Age/Gendar/ Race/Coutry	Preferred Term	System Organ Class	Start Relative Day	Duration of Event	Common Terminology Criteria	Category of Seriousness	Relationship	Treatment Required	Action	Outcome
Ipilimumab 10 mg/kg	[redacted] - [redacted]	4[redacted]/F/C/USA	頭痛	神経系障害	48	5D	Grade 3	Requires or Prolongs Hospitalization	NOT RELATED	Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

Gendar（F：Female，M：Male）
Race（A：Asian，B：Black/African American，C：White，I：American Indian/Alaska Native，O：Other，P：Native Hawaiian/Other Pacific Islander）
MedDRA ver 20.0
CTCAE ver 4.0

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	128 (28.3)	41 (9.1)	0 (0.0)	91 (20.1)	30 (6.6)	0 (0.0)	222 (49.0)	66 (14.6)	0 (0.0)	199 (43.9)	53 (11.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	27 (6.0)	5 (1.1)		3 (0.7)	1 (0.2)		28 (6.2)	8 (1.8)		6 (1.3)	2 (0.4)	
インフルエンザ	4 (0.9)						4 (0.9)					
丹毒	3 (0.7)						3 (0.7)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)	
気管支炎	2 (0.4)						1 (0.2)					
蜂巣炎	2 (0.4)	2 (0.4)										
感染	2 (0.4)			2 (0.4)								
上気道感染	2 (0.4)						3 (0.7)					
尿路感染	2 (0.4)											
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)										
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)											
医療機器関連感染	1 (0.2)											
帯状疱疹	1 (0.2)											
迷路炎	1 (0.2)											
下気道感染	1 (0.2)											
乳腺炎	1 (0.2)											
耳下腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
術後膿瘍	1 (0.2)											
副鼻腔炎	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚感染	1 (0.2)											
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)										
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)										
ウイルス感染	1 (0.2)											
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)											
慢性副鼻腔炎							1 (0.2)					
毛包炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
歯肉炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
伝染性単核症							2 (0.4)	1 (0.2)				
リンパ管炎							1 (0.2)					
中耳炎							2 (0.4)					
扁桃周囲炎							1 (0.2)					
咽頭炎							2 (0.4)	1 (0.2)				
咽頭扁桃炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肺炎							2 (0.4)	1 (0.2)				
鼻炎							1 (0.2)					
敗血症							1 (0.2)	1 (0.2)				
副鼻腔気管支炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
創傷感染							1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
胃腸障害	26 (5.8)	3 (0.7)		20 (4.4)	2 (0.4)		93 (20.5)	8 (1.8)		84 (18.5)	6 (1.3)	
下痢	18 (4.0)	2 (0.4)		15 (3.3)	1 (0.2)		69 (15.2)	3 (0.7)		65 (14.3)	2 (0.4)	
悪心	3 (0.7)			2 (0.4)			9 (2.0)			6 (1.3)		
嘔吐	3 (0.7)			2 (0.4)			7 (1.5)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)	
大腸炎	2 (0.4)			2 (0.4)			8 (1.8)	1 (0.2)		7 (1.5)		
腹痛	1 (0.2)						11 (2.4)	1 (0.2)		9 (2.0)	1 (0.2)	
上腹部痛	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
血便排泄	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
粘液便	1 (0.2)			1 (0.2)								
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
腹部膨満							1 (0.2)			1 (0.2)		
肛門そう痒症							1 (0.2)			1 (0.2)		
自己免疫性大腸炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
セリアック病							1 (0.2)					
便秘							2 (0.4)			1 (0.2)		
口内乾燥							2 (0.4)			2 (0.4)		
消化不良							1 (0.2)					
舌炎							2 (0.4)			2 (0.4)		
イレウス							1 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した.

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
食道炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
直腸出血							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
レッチング							1 (0.2)			1 (0.2)		
口内炎							2 (0.4)			2 (0.4)		
臨床検査	26 (5.8)	14 (3.1)		25 (5.5)	14 (3.1)		44 (9.7)	14 (3.1)		36 (7.9)	12 (2.6)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.9)	4 (0.9)		13 (2.9)	4 (0.9)		24 (5.3)	8 (1.8)		20 (4.4)	7 (1.5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.4)	2 (0.4)		11 (2.4)	2 (0.4)		21 (4.6)	6 (1.3)		19 (4.2)	5 (1.1)	
リパーゼ増加	6 (1.3)	6 (1.3)		6 (1.3)	6 (1.3)		4 (0.9)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.4)	
アミラーゼ増加	5 (1.1)	5 (1.1)		5 (1.1)	4 (0.9)		3 (0.7)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)	
血中ビリルビン増加	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)							
酸素飽和度低下	1 (0.2)			1 (0.2)								
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		4 (0.9)	1 (0.2)		4 (0.9)	1 (0.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加							5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)	
血中クレアチニン増加							4 (0.9)			2 (0.4)		
血中乳酸脱水素酵素増加							1 (0.2)			1 (0.2)		
クロストリジウム検査陽性							1 (0.2)					
駆出率減少							1 (0.2)					
心電図異常							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
好中球数減少							1 (0.2)					
血小板数減少							1 (0.2)			1 (0.2)		
内分泌障害	23 (5.1)	1 (0.2)		22 (4.9)	1 (0.2)		33 (7.3)	4 (0.9)		32 (7.1)	4 (0.9)	
甲状腺機能低下症	9 (2.0)			9 (2.0)			8 (1.8)			8 (1.8)		
甲状腺機能亢進症	8 (1.8)			8 (1.8)			4 (0.9)			3 (0.7)		
甲状腺炎	4 (0.9)			4 (0.9)			5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)	
下垂体炎	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		13 (2.9)	2 (0.4)		13 (2.9)	2 (0.4)	
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.2)											
副腎機能不全							3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)	
下垂体機能低下症							1 (0.2)			1 (0.2)		
リンパ球性下垂体炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.0)	2 (0.4)		9 (2.0)	2 (0.4)		43 (9.5)	3 (0.7)		26 (5.7)	3 (0.7)	
インフルエンザ様疾患	5 (1.1)			1 (0.2)			4 (0.9)					
疲労	4 (0.9)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		10 (2.2)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)	
発熱	4 (0.9)			2 (0.4)			21 (4.6)			12 (2.6)		
粘膜の炎症	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)							
悪寒	1 (0.2)						2 (0.4)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腫瘤	1 (0.2)											
無力症							6 (1.3)	2 (0.4)		5 (1.1)	2 (0.4)	
高熱							1 (0.2)			1 (0.2)		
炎症							1 (0.2)			1 (0.2)		
倦怠感							1 (0.2)			1 (0.2)		
末梢性浮腫							3 (0.7)			2 (0.4)		
疼痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
末梢腫脹							1 (0.2)			1 (0.2)		
筋骨格系および結合組織障害	15 (3.3)	3 (0.7)		13 (2.9)	3 (0.7)		14 (3.1)			13 (2.9)		
関節痛	8 (1.8)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)		5 (1.1)			5 (1.1)		
筋肉痛	3 (0.7)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)			2 (0.4)		
頚部痛	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)			2 (0.4)		
腱炎	2 (0.4)			2 (0.4)								
背部痛	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
軟骨石灰化症	1 (0.2)			1 (0.2)								
関節可動域低下	1 (0.2)			1 (0.2)								
関節硬直	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
関節腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋力低下	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
四肢痛	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
滑膜炎	1 (0.2)											
顎関節症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
関節炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
多発性筋炎							1 (0.2)			1 (0.2)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (3.1)	2 (0.4)		7 (1.5)	1 (0.2)		20 (4.4)	2 (0.4)		12 (2.6)	1 (0.2)	
咳嗽	5 (1.1)			2 (0.4)			10 (2.2)			3 (0.7)		
肺臓炎	4 (0.9)			4 (0.9)			3 (0.7)			3 (0.7)		
喘息	1 (0.2)											
喘息クリーゼ	1 (0.2)											
気管支痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
カタル	1 (0.2)											
呼吸困難	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.7)			3 (0.7)		
鼻閉	1 (0.2)						1 (0.2)			1 (0.2)		
口腔咽頭痛	1 (0.2)						2 (0.4)			1 (0.2)		
湿性咳嗽	1 (0.2)						1 (0.2)					
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
上気道咳症候群	1 (0.2)											
低酸素症							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肺障害							1 (0.2)					
肺浸潤							1 (0.2)	1 (0.2)				
咽頭紅斑							1 (0.2)					
鼻漏							1 (0.2)					
副鼻腔痛							1 (0.2)			1 (0.2)		
神経系障害	10 (2.2)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		32 (7.1)	5 (1.1)		25 (5.5)	2 (0.4)	
頭痛	5 (1.1)			2 (0.4)			16 (3.5)	2 (0.4)		13 (2.9)	2 (0.4)	
浮動性めまい	2 (0.4)						2 (0.4)			2 (0.4)		
軸索型ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
手根管症候群	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
錯感覚	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			2 (0.4)		
注意力障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
顔面神経障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
顔面麻痺							3 (0.7)			3 (0.7)		
末梢性感覚ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
多発ニューロパチー							1 (0.2)			1 (0.2)		
失神寸前の状態							1 (0.2)	1 (0.2)				
坐骨神経痛							1 (0.2)	1 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した.

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
傾眠							1 (0.2)					
会話障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
失神							1 (0.2)	1 (0.2)				
皮膚および皮下組織障害	7 (1.5)	3 (0.7)		6 (1.3)	3 (0.7)		38 (8.4)	18 (4.0)		37 (8.2)	18 (4.0)	
発疹	5 (1.1)	3 (0.7)		4 (0.9)	3 (0.7)		15 (3.3)	9 (2.0)		15 (3.3)	9 (2.0)	
そう痒症	2 (0.4)			1 (0.2)			11 (2.4)	4 (0.9)		11 (2.4)	4 (0.9)	
貨幣状湿疹	1 (0.2)			1 (0.2)								
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)			1 (0.2)			12 (2.6)	7 (1.5)		12 (2.6)	7 (1.5)	
ざ瘡様皮膚炎							2 (0.4)			2 (0.4)		
剥脱性皮膚炎							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
皮膚乾燥							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
湿疹							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
紅斑							1 (0.2)			1 (0.2)		
結節性紅斑							1 (0.2)					
寝汗							1 (0.2)			1 (0.2)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群							1 (0.2)			1 (0.2)		
全身性そう痒症							1 (0.2)			1 (0.2)		
そう痒性皮疹							1 (0.2)			1 (0.2)		
蕁麻疹							2 (0.4)			2 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した.

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
代謝および栄養障害	4 (0.9)	3 (0.7)		1 (0.2)	1 (0.2)		10 (2.2)	6 (1.3)		6 (1.3)	3 (0.7)	
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)										
劇症１型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
低カリウム血症	1 (0.2)						2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)	
食欲減退							3 (0.7)			3 (0.7)		
脱水							2 (0.4)			1 (0.2)		
高アミラーゼ血症							1 (0.2)			1 (0.2)		
高血糖							1 (0.2)					
高リパーゼ血症							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
高尿酸血症							1 (0.2)	1 (0.2)				
低カルシウム血症							1 (0.2)	1 (0.2)				
眼障害	3 (0.7)			3 (0.7)			5 (1.1)			3 (0.7)		
ぶどう膜炎	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)		
霧視	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.4)			1 (0.2)		
複視							1 (0.2)			1 (0.2)		
眼瞼浮腫							1 (0.2)					
肝胆道系障害	3 (0.7)	2 (0.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		5 (1.1)	4 (0.9)		4 (0.9)	3 (0.7)	
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)										

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
肝細胞損傷	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.2)		
急性胆嚢炎							1 (0.2)	1 (0.2)				
肝機能異常							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
肝毒性							2 (0.4)	2 (0.4)		2 (0.4)	2 (0.4)	
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.2)										
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	1 (0.2)										
外傷性骨折	1 (0.2)											
血管偽動脈瘤	1 (0.2)											
腎および尿路障害	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)			2 (0.4)					
急性腎障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
蛋白尿	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎機能障害	1 (0.2)											
排尿困難							1 (0.2)					
腎前性腎不全							1 (0.2)					
血管障害	3 (0.7)	3 (0.7)		2 (0.4)	2 (0.4)		4 (0.9)	1 (0.2)				
低血圧	2 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.7)	1 (0.2)				
高血圧	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)					
心臓障害	2 (0.4)						1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
狭心症	1 (0.2)											
動悸	1 (0.2)											
収縮機能障害							1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	2 (0.4)										
再発黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
悪性新生物	1 (0.2)	1 (0.2)										
耳および迷路障害	1 (0.2)						4 (0.9)			3 (0.7)		
耳鳴	1 (0.2)						2 (0.4)			2 (0.4)		
難聴							1 (0.2)					
回転性めまい							1 (0.2)			1 (0.2)		
血液およびリンパ系障害							4 (0.9)	1 (0.2)		2 (0.4)		
貧血							1 (0.2)					
好酸球増加症							1 (0.2)			1 (0.2)		
白血球増加症							1 (0.2)			1 (0.2)		
好中球減少症							1 (0.2)	1 (0.2)				
免疫系障害							1 (0.2)			1 (0.2)		
サルコイドーシス							1 (0.2)			1 (0.2)		
精神障害							2 (0.4)			2 (0.4)		
抑うつ気分							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-5　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452						Ipilimumab 10 mg/kg N = 453					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
リビドー減退							1 (0.2)			1 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

表 2.7.4.7-6　休薬又は減量に至った有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（日本人）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 18						Ipilimumab 10 mg/kg N = 10					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	7 (70.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
甲状腺機能亢進症	1 (5.6)			1 (5.6)								
甲状腺機能低下症	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
胃腸障害	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
下痢	1 (5.6)			1 (5.6)			1 (10.0)			1 (10.0)		
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6)			1 (5.6)								
斑状丘疹状皮疹	1 (5.6)			1 (5.6)								
一般・全身障害および投与部位の状態							1 (10.0)			1 (10.0)		
発熱							1 (10.0)			1 (10.0)		
肝胆道系障害							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
肝機能異常							1 (10.0)	1 (10.0)		1 (10.0)	1 (10.0)	
感染症および寄生虫症							1 (10.0)			1 (10.0)		
慢性副鼻腔炎							1 (10.0)					
副鼻腔気管支炎							1 (10.0)			1 (10.0)		
臨床検査							3 (30.0)	1 (10.0)		3 (30.0)	1 (10.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							2 (20.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (10.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							2 (20.0)			2 (20.0)		
心電図異常							1 (10.0)			1 (10.0)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (10.0)			1 (10.0)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
治験薬の投与継続の判断が「延期」又は「減量」とされた有害事象を休薬又は減量に至った有害事象として集計した．

出典［5.3.5.1-1.2 表 2.7.4.2-4］

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	438 (96.9)	115 (25.4)	0 (0.0)	385 (85.2)	65 (14.4)	0 (0.0)	1108 (95.6)	512 (44.2)	78 (6.7)	752 (64.9)	174 (15.0)	5 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	302 (66.8)	7 (1.5)		224 (49.6)	5 (1.1)		645 (55.7)	79 (6.8)	2 (0.2)	360 (31.1)	26 (2.2)	1 (0.1)
疲労	193 (42.7)	3 (0.7)		156 (34.5)	2 (0.4)		312 (26.9)	31 (2.7)		203 (17.5)	18 (1.6)	
無力症	72 (15.9)	1 (0.2)		57 (12.6)	1 (0.2)		86 (7.4)	21 (1.8)		31 (2.7)	3 (0.3)	
発熱	32 (7.1)			7 (1.5)			171 (14.8)	8 (0.7)		72 (6.2)	1 (0.1)	
インフルエンザ様疾患	31 (6.9)			9 (2.0)			24 (2.1)	2 (0.2)		10 (0.9)	2 (0.2)	
末梢性浮腫	21 (4.6)			4 (0.9)			111 (9.6)	4 (0.3)		28 (2.4)		
疼痛	14 (3.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		39 (3.4)	9 (0.8)		6 (0.5)	2 (0.2)	
腋窩痛	9 (2.0)			1 (0.2)			2 (0.2)					
非心臓性胸痛	9 (2.0)	1 (0.2)		3 (0.7)			19 (1.6)	1 (0.1)		5 (0.4)		
悪寒	8 (1.8)			3 (0.7)			32 (2.8)			22 (1.9)		
粘膜の炎症	8 (1.8)	1 (0.2)		7 (1.5)	1 (0.2)		25 (2.2)			14 (1.2)		
カテーテル留置部位疼痛	5 (1.1)						4 (0.3)					
胸痛	4 (0.9)			1 (0.2)			19 (1.6)			5 (0.4)		
歩行障害	4 (0.9)			1 (0.2)			3 (0.3)	1 (0.1)				
乾燥症	4 (0.9)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
胸部不快感	3 (0.7)			1 (0.2)			6 (0.5)			3 (0.3)		
顔面浮腫	3 (0.7)			2 (0.4)			18 (1.6)			7 (0.6)		
顔面痛	2 (0.4)						2 (0.2)					
局所腫脹	2 (0.4)						3 (0.3)			1 (0.1)		
倦怠感	2 (0.4)			1 (0.2)			76 (6.6)	2 (0.2)		45 (3.9)		
小結節	2 (0.4)						2 (0.2)					
浮腫	2 (0.4)						17 (1.5)	1 (0.1)		4 (0.3)		
末梢腫脹	2 (0.4)						9 (0.8)			3 (0.3)		
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.2)											
カテーテル留置部位そう痒感	1 (0.2)											
嚢胞	1 (0.2)						3 (0.3)					
不快感	1 (0.2)			1 (0.2)								
滲出液	1 (0.2)											
異常感	1 (0.2)						1 (0.1)					
冷感	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.3)					
熱感	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異物反応	1 (0.2)											
全身性浮腫	1 (0.2)						2 (0.2)			1 (0.1)		
ヘルニア痛	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)					
注入部位内出血	1 (0.2)											
注入部位血管外漏出	1 (0.2)						4 (0.3)			1 (0.1)		
注射部位紅斑	1 (0.2)											
腫瘤	1 (0.2)						1 (0.1)					
腫脹	1 (0.2)											
温度変化不耐症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
体温調節障害	1 (0.2)											
カテーテル留置部位内出血							1 (0.1)					
カテーテル留置部位皮膚炎							1 (0.1)					
カテーテル留置部位出血							1 (0.1)					
カテーテル留置部位炎症							1 (0.1)					
カテーテル留置部位損傷							1 (0.1)					
死亡							1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
活動性低下							1 (0.1)					
疾患進行							1 (0.1)	1 (0.1)				
早期満腹							1 (0.1)					
全身健康状態低下							8 (0.7)	5 (0.4)		3 (0.3)	2 (0.2)	
ヘルニア							1 (0.1)					
異常高熱							1 (0.1)					
高熱							3 (0.3)			1 (0.1)		
治癒不良							1 (0.1)					
硬結							1 (0.1)			1 (0.1)		
炎症							1 (0.1)	1 (0.1)				
注入部位発疹							1 (0.1)			1 (0.1)		
注入部位反応							1 (0.1)					
注射部位反応							4 (0.3)			2 (0.2)		
限局性浮腫							12 (1.0)	1 (0.1)		2 (0.2)		
医療機器による疼痛							1 (0.1)					
粘膜変色							1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
粘膜乾燥							4 (0.3)			1 (0.1)		
多臓器障害							1 (0.1)					
多臓器機能不全症候群							1 (0.1)		1 (0.1)			
活動状態低下							3 (0.3)					
先行疾患の改善							1 (0.1)			1 (0.1)		
穿刺部位疼痛							1 (0.1)					
穿刺部位反応							1 (0.1)					
分泌物分泌							2 (0.2)					
異物感							2 (0.2)					
口渇							2 (0.2)			2 (0.2)		
潰瘍性出血							1 (0.1)	1 (0.1)				
胃腸障害	289 (63.9)	20 (4.4)		181 (40.0)	12 (2.7)		700 (60.4)	106 (9.1)		275 (23.7)	24 (2.1)	
下痢	167 (36.9)	11 (2.4)		110 (24.3)	7 (1.5)		213 (18.4)	12 (1.0)		101 (8.7)	8 (0.7)	
悪心	104 (23.0)	1 (0.2)		68 (15.0)	1 (0.2)		260 (22.4)	7 (0.6)		108 (9.3)	2 (0.2)	
腹痛	53 (11.7)			29 (6.4)			119 (10.3)	19 (1.6)		12 (1.0)		
便秘	46 (10.2)			11 (2.4)			197 (17.0)	5 (0.4)		37 (3.2)	1 (0.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
嘔吐	37 (8.2)	2 (0.4)		12 (2.7)	1 (0.2)		154 (13.3)	9 (0.8)		45 (3.9)	1 (0.1)	
上腹部痛	33 (7.3)	1 (0.2)		10 (2.2)			43 (3.7)	3 (0.3)		9 (0.8)		
口内乾燥	32 (7.1)			24 (5.3)			39 (3.4)	1 (0.1)		21 (1.8)	1 (0.1)	
消化不良	21 (4.6)			11 (2.4)			37 (3.2)			6 (0.5)		
腹部膨満	15 (3.3)			8 (1.8)			36 (3.1)	5 (0.4)		7 (0.6)		
胃食道逆流性疾患	14 (3.1)			3 (0.7)			15 (1.3)			3 (0.3)		
腹部不快感	12 (2.7)			5 (1.1)			10 (0.9)			1 (0.1)		
口内炎	11 (2.4)			7 (1.5)			51 (4.4)	3 (0.3)		24 (2.1)	1 (0.1)	
大腸炎	10 (2.2)	3 (0.7)		9 (2.0)	3 (0.7)		12 (1.0)	6 (0.5)		11 (0.9)	6 (0.5)	
鼓腸	10 (2.2)			5 (1.1)			9 (0.8)			5 (0.4)		
下腹部痛	8 (1.8)			1 (0.2)			5 (0.4)					
痔核	6 (1.3)						4 (0.3)					
口腔内痛	6 (1.3)			2 (0.4)			4 (0.3)					
歯痛	6 (1.3)						12 (1.0)			1 (0.1)		
嚥下障害	4 (0.9)						44 (3.8)	12 (1.0)		4 (0.3)	1 (0.1)	
排便回数増加	4 (0.9)			4 (0.9)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
膵炎	4 (0.9)	3 (0.7)		3 (0.7)	2 (0.4)		2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
直腸出血	4 (0.9)						3 (0.3)					
軟便	3 (0.7)			3 (0.7)			1 (0.1)					
胃炎	3 (0.7)			2 (0.4)			3 (0.3)			1 (0.1)		
血便排泄	3 (0.7)			2 (0.4)			3 (0.3)					
痔出血	3 (0.7)						2 (0.2)					
嚥下痛	3 (0.7)						5 (0.4)					
肛門そう痒症	2 (0.4)											
アフタ性潰瘍	2 (0.4)			1 (0.2)			4 (0.3)			3 (0.3)		
齲歯	2 (0.4)						9 (0.8)	1 (0.1)				
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)			1 (0.2)			3 (0.3)			1 (0.1)		
口腔扁平苔癬	2 (0.4)			2 (0.4)								
肛門周囲痛	2 (0.4)						1 (0.1)					
直腸しぶり	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.1)					
歯の知覚過敏	2 (0.4)						1 (0.1)			1 (0.1)		
腹部ヘルニア	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹部腫瘤	1 (0.2)											
裂肛	1 (0.2)						2 (0.2)					
肛門直腸不快感	1 (0.2)						2 (0.2)					
口唇のひび割れ	1 (0.2)											
顕微鏡的大腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
便意切迫	1 (0.2)											
小腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
腸炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			2 (0.2)		
便量増加	1 (0.2)	1 (0.2)										
変色便	1 (0.2)						2 (0.2)					
食中毒	1 (0.2)						2 (0.2)					
胃障害	1 (0.2)						3 (0.3)			1 (0.1)		
びらん性胃炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃腸障害	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
消化管運動障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
胃腸音異常	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
舌炎	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)					
舌痛	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			1 (0.1)		
口の感覚鈍麻	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
イレウス	1 (0.2)						10 (0.9)	8 (0.7)				
口唇浮腫	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
口唇腫脹	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
吸収不良	1 (0.2)			1 (0.2)								
口腔内出血	1 (0.2)						5 (0.4)					
粘液便	1 (0.2)			1 (0.2)								
口腔粘膜びらん	1 (0.2)			1 (0.2)								
直腸分泌物	1 (0.2)											
唾液腺腫瘤	1 (0.2)	1 (0.2)										
臍ヘルニア	1 (0.2)						1 (0.1)					
肛門びらん							1 (0.1)					
肛門出血							1 (0.1)					
肛門失禁							2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肛門の炎症							1 (0.1)					
腹水							26 (2.2)	14 (1.2)		1 (0.1)	1 (0.1)	
呼気臭							1 (0.1)					
頬粘膜のあれ							1 (0.1)					
口唇炎							5 (0.4)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
糖尿病性胃不全麻痺							1 (0.1)	1 (0.1)				
憩室							1 (0.1)					
十二指腸潰瘍							1 (0.1)					
胃瘻							1 (0.1)					
胃出血							3 (0.3)	1 (0.1)				
胃潰瘍							3 (0.3)			1 (0.1)		
胃腸出血							2 (0.2)	1 (0.1)				
胃腸管閉塞							1 (0.1)	1 (0.1)				
消化器痛							1 (0.1)					
歯肉萎縮							1 (0.1)					
歯肉出血							2 (0.2)			2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
歯肉痛							1 (0.1)					
歯肉退縮							1 (0.1)			1 (0.1)		
吐血							3 (0.3)	1 (0.1)				
血性腹水							1 (0.1)					
鼠径ヘルニア							1 (0.1)					
腸閉塞							2 (0.2)	2 (0.2)				
大腸閉塞							1 (0.1)	1 (0.1)				
大腸穿孔							2 (0.2)	2 (0.2)				
口唇乾燥							2 (0.2)					
口唇潰瘍							1 (0.1)					
下部消化管出血							1 (0.1)	1 (0.1)				
機械的イレウス							1 (0.1)	1 (0.1)				
メレナ							4 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
胃閉塞							2 (0.2)	2 (0.2)				
食道閉塞症							2 (0.2)	2 (0.2)				
食道痛							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
食道痙攣							1 (0.1)					
食道狭窄							1 (0.1)	1 (0.1)				
食道炎							4 (0.3)					
口腔瘻							1 (0.1)	1 (0.1)				
口腔障害							3 (0.3)			2 (0.2)		
口腔知覚不全							4 (0.3)			3 (0.3)		
口腔粘膜紅斑							2 (0.2)			1 (0.1)		
経口毒性							1 (0.1)			1 (0.1)		
膵不全							1 (0.1)			1 (0.1)		
口の錯感覚							1 (0.1)					
耳下腺腫大							1 (0.1)			1 (0.1)		
耳下腺出血							1 (0.1)					
歯周病							3 (0.3)	1 (0.1)				
気腹							1 (0.1)					
直腸閉塞							2 (0.2)	2 (0.2)				
吐き戻し							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
流涎過多							5 (0.4)	1 (0.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
小腸閉塞							2 (0.2)	2 (0.2)				
脂肪便							1 (0.1)					
舌腫脹							2 (0.2)	1 (0.1)				
舌出血							2 (0.2)					
歯の障害							1 (0.1)					
上部消化管出血							4 (0.3)	3 (0.3)		1 (0.1)	1 (0.1)	
食道静脈瘤							1 (0.1)					
皮膚および皮下組織障害	280 (61.9)	8 (1.8)		228 (50.4)	5 (1.1)		440 (38.0)	12 (1.0)		303 (26.1)	6 (0.5)	
そう痒症	127 (28.1)			105 (23.2)			180 (15.5)	1 (0.1)		132 (11.4)	1 (0.1)	
発疹	115 (25.4)	5 (1.1)		90 (19.9)	5 (1.1)		141 (12.2)	3 (0.3)		101 (8.7)	2 (0.2)	
紅斑	32 (7.1)			20 (4.4)			27 (2.3)			15 (1.3)		
斑状丘疹状皮疹	26 (5.8)			24 (5.3)			40 (3.5)	2 (0.2)		35 (3.0)	1 (0.1)	
尋常性白斑	21 (4.6)			19 (4.2)								
湿疹	18 (4.0)			11 (2.4)			19 (1.6)			8 (0.7)		
皮膚乾燥	15 (3.3)			8 (1.8)			64 (5.5)	1 (0.1)		39 (3.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
そう痒性皮疹	12 (2.7)			11 (2.4)			6 (0.5)			3 (0.3)		
皮膚病変	12 (2.7)			1 (0.2)			9 (0.8)	1 (0.1)		4 (0.3)		
脱毛症	11 (2.4)			8 (1.8)			14 (1.2)			8 (0.7)		
ざ瘡様皮膚炎	10 (2.2)			9 (2.0)			25 (2.2)			24 (2.1)		
多汗症	8 (1.8)	1 (0.2)		3 (0.7)			12 (1.0)			5 (0.4)		
全身性そう痒症	8 (1.8)			8 (1.8)			4 (0.3)			3 (0.3)		
光線角化症	6 (1.3)			1 (0.2)								
過角化	6 (1.3)			1 (0.2)			1 (0.1)					
斑状皮疹	5 (1.1)			5 (1.1)			8 (0.7)	1 (0.1)		4 (0.3)	1 (0.1)	
丘疹性皮疹	5 (1.1)			3 (0.7)			3 (0.3)			1 (0.1)		
皮膚炎	4 (0.9)			2 (0.4)			7 (0.6)			3 (0.3)		
寝汗	4 (0.9)			2 (0.4)			13 (1.1)			4 (0.3)		
丘疹	4 (0.9)			2 (0.4)			3 (0.3)			2 (0.2)		
光線過敏性反応	4 (0.9)			1 (0.2)			1 (0.1)					
乾癬	4 (0.9)			4 (0.9)			3 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
皮膚腫瘤	4 (0.9)			1 (0.2)			3 (0.3)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
日光黒子	4 (0.9)											
蕁麻疹	4 (0.9)			1 (0.2)			14 (1.2)	1 (0.1)		8 (0.7)		
間擦疹	3 (0.7)											
苔癬様角化症	3 (0.7)			2 (0.4)			4 (0.3)			4 (0.3)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.7)			2 (0.4)			13 (1.1)			6 (0.5)		
乾皮症	3 (0.7)			2 (0.4)								
ざ瘡	2 (0.4)	1 (0.2)					3 (0.3)					
血管浮腫	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.1)					
皮膚嚢腫	2 (0.4)						1 (0.1)			1 (0.1)		
貨幣状湿疹	2 (0.4)			2 (0.4)								
白斑症	2 (0.4)			1 (0.2)								
扁平苔癬	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.1)			1 (0.1)		
斑	2 (0.4)			1 (0.2)								
紅斑性皮疹	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
酒さ	2 (0.4)			1 (0.2)								
表皮肥厚	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血性水疱	1 (0.2)											
皮膚サルコイドーシス	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚症状	1 (0.2)											
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
水疱性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			2 (0.2)		
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚症	1 (0.2)											
毛孔拡大腫	1 (0.2)											
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.2)	1 (0.2)										
斑状出血	1 (0.2)						1 (0.1)					
全身紅斑	1 (0.2)			1 (0.2)								
毛髪成長異常	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
嵌入爪	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)					
黒子	1 (0.2)											
白斑	1 (0.2)			1 (0.2)			11 (0.9)			11 (0.9)		
青藍色状態	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
汗疹	1 (0.2)											
爪床圧痛	1 (0.2)											
爪変色	1 (0.2)						1 (0.1)					
爪の障害	1 (0.2)						4 (0.3)			1 (0.1)		
爪成長異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
色素沈着障害	1 (0.2)											
紫斑	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
痂皮	1 (0.2)											
瘢痕痛	1 (0.2)											
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (0.4)			3 (0.3)		
皮膚色素脱失	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚変色	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)					
皮膚障害	1 (0.2)						1 (0.1)					
皮膚剥脱	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (0.4)			4 (0.3)		
皮膚亀裂	1 (0.2)						1 (0.1)					
皮膚硬結	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
皮膚毒性	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
皮膚潰瘍	1 (0.2)						10 (0.9)	1 (0.1)				
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.2)			1 (0.2)								
水疱							1 (0.1)					
冷汗							1 (0.1)					
褥瘡性潰瘍							6 (0.5)					
接触皮膚炎							5 (0.4)			2 (0.2)		
乾癬様皮膚炎							1 (0.1)					
薬疹							2 (0.2)			1 (0.1)		
皮脂欠乏性湿疹							5 (0.4)			1 (0.1)		
雀卵斑							1 (0.1)			1 (0.1)		
多形紅斑							4 (0.3)			3 (0.3)		
過剰肉芽組織							1 (0.1)					
剥脱性発疹							1 (0.1)			1 (0.1)		
腫瘍自潰創							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
環状肉芽腫							1 (0.1)					
毛髪変色							2 (0.2)			2 (0.2)		
毛質異常							1 (0.1)			1 (0.1)		
男性型多毛症							1 (0.1)			1 (0.1)		
爪痛							1 (0.1)					
爪破損							3 (0.3)			2 (0.2)		
爪甲脱落症							1 (0.1)					
皮膚疼痛							3 (0.3)			1 (0.1)		
脂肪織炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
陰茎潰瘍形成							1 (0.1)					
痒疹							2 (0.2)			1 (0.1)		
老人性紫斑							1 (0.1)					
全身性皮疹							5 (0.4)			4 (0.3)		
小水疱性皮疹							3 (0.3)					
皮膚色素過剰							3 (0.3)			3 (0.3)		
皮膚色素減少							6 (0.5)			6 (0.5)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚刺激							2 (0.2)			1 (0.1)		
皮膚浮腫							1 (0.1)			1 (0.1)		
皮膚局面							1 (0.1)					
皮膚反応							2 (0.2)			1 (0.1)		
日光皮膚炎							1 (0.1)					
顔面腫脹							2 (0.2)			1 (0.1)		
中毒性皮疹							3 (0.3)			2 (0.2)		
感染症および寄生虫症	208 (46.0)	12 (2.7)		21 (4.6)	2 (0.4)		398 (34.3)	93 (8.0)	3 (0.3)	65 (5.6)	10 (0.9)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	52 (11.5)						77 (6.6)			3 (0.3)		
上気道感染	41 (9.1)			1 (0.2)			50 (4.3)			3 (0.3)		
蜂巣炎	17 (3.8)	6 (1.3)					8 (0.7)	3 (0.3)		2 (0.2)		
副鼻腔炎	17 (3.8)			3 (0.7)			10 (0.9)					
尿路感染	17 (3.8)			2 (0.4)			39 (3.4)	13 (1.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
インフルエンザ	13 (2.9)						13 (1.1)	1 (0.1)				
気管支炎	7 (1.5)	1 (0.2)		1 (0.2)			16 (1.4)	2 (0.2)		3 (0.3)	1 (0.1)	
鼻炎	7 (1.5)						19 (1.6)			3 (0.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
感染	6 (1.3)			3 (0.7)			5 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)			
口腔ヘルペス	6 (1.3)						5 (0.4)					
結膜炎	5 (1.1)			1 (0.2)			11 (0.9)			1 (0.1)		
歯感染	5 (1.1)						7 (0.6)					
ウイルス感染	5 (1.1)						1 (0.1)					
胃腸炎	4 (0.9)			1 (0.2)			7 (0.6)	1 (0.1)		1 (0.1)		
歯肉炎	4 (0.9)						5 (0.4)			3 (0.3)		
帯状疱疹	4 (0.9)						18 (1.6)	1 (0.1)		2 (0.2)		
爪真菌症	4 (0.9)						1 (0.1)					
カンジダ感染	3 (0.7)			1 (0.2)			8 (0.7)			1 (0.1)		
膀胱炎	3 (0.7)			1 (0.2)			12 (1.0)	1 (0.1)				
耳感染	3 (0.7)						2 (0.2)					
丹毒	3 (0.7)						1 (0.1)					
下気道感染	3 (0.7)						10 (0.9)	1 (0.1)				
鼻咽頭炎	3 (0.7)						3 (0.3)					
皮膚感染	3 (0.7)						11 (0.9)	2 (0.2)		1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
扁桃炎	3 (0.7)						1 (0.1)					
毛包炎	2 (0.4)			2 (0.4)			5 (0.4)			1 (0.1)		
真菌感染	2 (0.4)						2 (0.2)					
皮膚真菌感染	2 (0.4)						1 (0.1)					
せつ	2 (0.4)						2 (0.2)			1 (0.1)		
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)						1 (0.1)	1 (0.1)				
口腔カンジダ症	2 (0.4)			1 (0.2)			11 (0.9)			1 (0.1)		
直腸周囲膿瘍	2 (0.4)											
咽頭炎	2 (0.4)			1 (0.2)			11 (0.9)					
肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)					49 (4.2)	23 (2.0)	2 (0.2)	10 (0.9)	1 (0.1)	1 (0.1)
膿疱性皮疹	2 (0.4)			1 (0.2)			5 (0.4)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
ブドウ球菌感染	2 (0.4)	2 (0.4)					1 (0.1)					
外陰膣真菌感染	2 (0.4)											
四肢膿瘍	1 (0.2)											
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)	1 (0.1)				
無症候性細菌尿	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
ブラストシスティス感染	1 (0.2)											
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
皮膚糸状菌症	1 (0.2)											
医療機器関連感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
外耳蜂巣炎	1 (0.2)											
硬膜外膿瘍	1 (0.2)											
真菌性性器感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
ヘルペス眼感染	1 (0.2)			1 (0.2)								
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)						3 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
麦粒腫	1 (0.2)											
感染性漿液腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
迷路炎	1 (0.2)											
限局性感染	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
乳腺炎	1 (0.2)											
乳様突起炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
無菌性髄膜炎	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
粘膜感染	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
鼻膿瘍	1 (0.2)											
爪囲炎	1 (0.2)						4 (0.3)			2 (0.2)		
耳下腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.1)					
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)											
処置後感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
術後膿瘍	1 (0.2)											
気道感染	1 (0.2)						11 (0.9)	3 (0.3)		1 (0.1)		
軟部組織感染	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)				
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)	1 (0.1)				
股部白癬	1 (0.2)											
白癬感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
真菌性舌感染	1 (0.2)						1 (0.1)					
歯膿瘍	1 (0.2)						3 (0.3)					
気管炎	1 (0.2)						2 (0.2)	1 (0.1)				
腟感染	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
ウイルス性鼻炎	1 (0.2)											
膿瘍							2 (0.2)					
頚部膿瘍							1 (0.1)					
軟部組織膿瘍							1 (0.1)					
口角口唇炎							3 (0.3)			3 (0.3)		
非定型マイコバクテリア感染							1 (0.1)					
非定型マイコバクテリア肺炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
細菌感染							1 (0.1)					
胆道感染							1 (0.1)	1 (0.1)				
体部白癬							1 (0.1)			1 (0.1)		
脳膿瘍							1 (0.1)	1 (0.1)				
細気管支炎							1 (0.1)	1 (0.1)				
気管支肺アスペルギルス症							1 (0.1)	1 (0.1)				
熱傷部感染							1 (0.1)					
よう							1 (0.1)			1 (0.1)		
カテーテル留置部位感染							2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
慢性副鼻腔炎							1 (0.1)					
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎							1 (0.1)					
涙嚢炎							1 (0.1)					
憩室炎							3 (0.3)			1 (0.1)		
感染性腸炎							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
感染性小腸結腸炎							1 (0.1)					
喉頭蓋炎							1 (0.1)					
眼瞼感染							2 (0.2)			1 (0.1)		
熱性感染症							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
ノミ寄生							1 (0.1)					
真菌性気管炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
性器カンジダ症							1 (0.1)					
陰部ヘルペス							1 (0.1)					
女性性器感染							1 (0.1)					
歯肉膿瘍							1 (0.1)	1 (0.1)				
肛径部膿瘍							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
蜂窩織炎							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
A型肝炎							1 (0.1)					
単純ヘルペス							2 (0.2)					
膿痂疹							1 (0.1)					
感染性皮膚嚢腫							2 (0.2)					
感染性皮膚潰瘍							1 (0.1)					
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪							1 (0.1)	1 (0.1)				
喉頭炎							3 (0.3)	1 (0.1)				
肺感染							16 (1.4)	7 (0.6)		2 (0.2)		
リンパ管炎							2 (0.2)	1 (0.1)				
爪感染							1 (0.1)			1 (0.1)		
好中球減少性敗血症							1 (0.1)	1 (0.1)				
口腔真菌感染							1 (0.1)					
中咽頭カンジダ症							1 (0.1)					
骨髄炎							1 (0.1)					
外耳炎							4 (0.3)			2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
中耳炎							3 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
急性中耳炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
歯周炎							5 (0.4)			3 (0.3)		
眼窩周囲蜂巣炎							1 (0.1)	1 (0.1)				
腹膜炎							2 (0.2)	2 (0.2)				
感染性静脈炎							1 (0.1)					
肺炎球菌性菌血症							1 (0.1)	1 (0.1)				
細菌性肺炎							2 (0.2)	2 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.1)	
クレブシエラ菌性肺炎							1 (0.1)					
シュードモナス感染							1 (0.1)					
肺結核							1 (0.1)					
化膿性分泌物							1 (0.1)					
腎盂腎炎							1 (0.1)	1 (0.1)				
急性腎盂腎炎							1 (0.1)					
膿尿							1 (0.1)					
敗血症							12 (1.0)	11 (0.9)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
敗血症性ショック							1 (0.1)	1 (0.1)				
脊髄感染							2 (0.2)	2 (0.2)				
脾感染							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
ストーマ部感染							1 (0.1)					
頭部白癬							1 (0.1)			1 (0.1)		
足部白癬							5 (0.4)					
尿路性敗血症							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
ウイルス性下痢							1 (0.1)					
創傷感染							4 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
筋骨格系および結合組織障害	200 (44.2)	4 (0.9)		94 (20.8)	3 (0.7)		405 (34.9)	53 (4.6)	1 (0.1)	113 (9.7)	10 (0.9)	
関節痛	87 (19.2)	2 (0.4)		57 (12.6)	1 (0.2)		109 (9.4)	4 (0.3)		42 (3.6)	1 (0.1)	
筋肉痛	63 (13.9)	1 (0.2)		35 (7.7)	1 (0.2)		59 (5.1)	1 (0.1)		37 (3.2)	1 (0.1)	
背部痛	44 (9.7)			8 (1.8)			130 (11.2)	21 (1.8)		8 (0.7)	1 (0.1)	
四肢痛	38 (8.4)			7 (1.5)			61 (5.3)	7 (0.6)		10 (0.9)		
筋骨格痛	22 (4.9)			4 (0.9)			57 (4.9)	4 (0.3)		6 (0.5)	1 (0.1)	
頚部痛	12 (2.7)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		32 (2.8)	1 (0.1)		2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
筋痙縮	9 (2.0)			1 (0.2)			28 (2.4)			10 (0.9)		
関節炎	7 (1.5)			3 (0.7)			12 (1.0)			8 (0.7)		
筋骨格系胸痛	7 (1.5)			1 (0.2)			34 (2.9)	1 (0.1)				
筋骨格硬直	7 (1.5)			5 (1.1)			11 (0.9)	1 (0.1)		4 (0.3)	1 (0.1)	
関節腫脹	6 (1.3)			4 (0.9)			12 (1.0)			8 (0.7)		
筋力低下	6 (1.3)			2 (0.4)			26 (2.2)	7 (0.6)		6 (0.5)	2 (0.2)	
腱炎	6 (1.3)			5 (1.1)			4 (0.3)			1 (0.1)		
関節硬直	5 (1.1)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.3)					
筋骨格不快感	5 (1.1)			2 (0.4)			5 (0.4)					
側腹部痛	4 (0.9)						27 (2.3)			2 (0.2)		
単径部痛	4 (0.9)						9 (0.8)					
骨痛	3 (0.7)						25 (2.2)	5 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)		
関節可動域低下	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.1)					
腱痛	3 (0.7)											
滑液包炎	2 (0.4)											
四肢不快感	2 (0.4)			1 (0.2)			2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
筋拘縮	2 (0.4)											
筋緊張	2 (0.4)			1 (0.2)								
変形性関節症	2 (0.4)						2 (0.2)					
顎痛	2 (0.4)			1 (0.2)			8 (0.7)					
脊椎痛	2 (0.4)						5 (0.4)					
顎関節症候群	2 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
骨嚢腫	1 (0.2)											
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.2)											
軟骨石灰化症	1 (0.2)			1 (0.2)								
肋軟骨炎	1 (0.2)											
椎間板突出	1 (0.2)						1 (0.1)					
神経障害性関節症	1 (0.2)											
関節周囲炎	1 (0.2)						3 (0.3)					
多発性関節炎	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.3)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
リウマチ性多発筋痛	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
変形性脊椎症	1 (0.2)						1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
脊椎炎	1 (0.2)											
滑膜炎	1 (0.2)											
腱鞘炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
筋萎縮症							1 (0.1)					
骨障害							1 (0.1)					
尾骨痛							1 (0.1)					
筋膜炎							1 (0.1)					
痛風性関節炎							1 (0.1)					
関節滲出液							1 (0.1)					
脊柱後弯症							1 (0.1)	1 (0.1)				
腰部脊柱管狭窄症							1 (0.1)					
筋固縮							1 (0.1)			1 (0.1)		
筋攣縮							1 (0.1)					
肋間筋肉痛							1 (0.1)					
筋炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
頚部腫瘤							2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
骨溶解							1 (0.1)	1 (0.1)				
顎骨壊死							3 (0.3)	1 (0.1)				
骨粗鬆症							2 (0.2)					
病的骨折							7 (0.6)	3 (0.3)				
足底筋膜炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
乾癬性関節症							1 (0.1)			1 (0.1)		
シェーグレン症候群							2 (0.2)	1 (0.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
滑液嚢腫							1 (0.1)					
狭窄性腱鞘炎							1 (0.1)					
弾発指							2 (0.2)			1 (0.1)		
開口障害							5 (0.4)	1 (0.1)		2 (0.2)		
神経系障害	182 (40.3)	9 (2.0)		83 (18.4)	2 (0.4)		296 (25.5)	40 (3.5)	2 (0.2)	92 (7.9)	2 (0.2)	
頭痛	106 (23.5)	2 (0.4)		44 (9.7)	1 (0.2)		100 (8.6)	2 (0.2)		31 (2.7)	1 (0.1)	
浮動性めまい	43 (9.5)			15 (3.3)			62 (5.3)	2 (0.2)		17 (1.5)	1 (0.1)	
錯感覚	20 (4.4)			12 (2.7)			20 (1.7)	1 (0.1)		2 (0.2)		
味覚異常	13 (2.9)			12 (2.7)			31 (2.7)			23 (2.0)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
感覚鈍麻	7 (1.5)						11 (0.9)			2 (0.2)		
坐骨神経痛	7 (1.5)						8 (0.7)	1 (0.1)		1 (0.1)		
記憶障害	5 (1.1)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
異常感覚	4 (0.9)			2 (0.4)			1 (0.1)			1 (0.1)		
嗜眠	4 (0.9)			4 (0.9)			2 (0.2)					
手根管症候群	3 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.1)					
頭蓋内動脈瘤	3 (0.7)			1 (0.2)								
片頭痛	3 (0.7)											
失神寸前の状態	3 (0.7)	1 (0.2)					4 (0.3)	3 (0.3)				
健忘	2 (0.4)						4 (0.3)			2 (0.2)		
注意力障害	2 (0.4)						3 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
神経痛	2 (0.4)						7 (0.6)	1 (0.1)				
末梢性ニューロパチー	2 (0.4)			2 (0.4)			24 (2.1)	1 (0.1)		7 (0.6)		
神経毒性	2 (0.4)			1 (0.2)								
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.4)						16 (1.4)	1 (0.1)		9 (0.8)		
振戦	2 (0.4)						5 (0.4)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
自律神経失調	1 (0.2)											
軸索型ニューロパチー	1 (0.2)			1 (0.2)								
頚動脈硬化症	1 (0.2)											
頚動脈閉塞	1 (0.2)											
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)					4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)			
体位性めまい	1 (0.2)											
構語障害	1 (0.2)	1 (0.2)										
起立障害	1 (0.2)			1 (0.2)								
頭蓋内出血	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		3 (0.3)			1 (0.1)		
同名性半盲	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
不全片麻痺	1 (0.2)											
知覚過敏	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)					
意識消失	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)					
運動障害	1 (0.2)											
不全麻痺	1 (0.2)											
部分発作	1 (0.2)						1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
下肢静止不能症候群	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
感覚障害	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
傾眠	1 (0.2)						20 (1.7)			4 (0.3)		
失神	1 (0.2)	1 (0.2)					5 (0.4)	5 (0.4)				
緊張性頭痛	1 (0.2)											
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)					
三叉神経障害	1 (0.2)											
椎骨動脈閉塞	1 (0.2)											
アカシジア							1 (0.1)					
意識変容状態							1 (0.1)					
失語症							1 (0.1)					
運動失調							1 (0.1)					
平衡障害							3 (0.3)					
脳浮腫							2 (0.2)					
灼熱感							3 (0.3)					
頚動脈狭窄							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
中枢神経系出血							1 (0.1)	1 (0.1)				
脳出血							2 (0.2)		1 (0.1)			
脳梗塞							1 (0.1)	1 (0.1)				
脳虚血							2 (0.2)	1 (0.1)				
頚髄圧迫							1 (0.1)					
頚腕症候群							1 (0.1)					
認知障害							4 (0.3)					
協調運動異常							1 (0.1)	1 (0.1)				
脳神経麻痺							1 (0.1)					
意識レベルの低下							2 (0.2)	1 (0.1)				
硬膜動静脈瘻							1 (0.1)					
ジスキネジア							3 (0.3)			1 (0.1)		
脳症							1 (0.1)	1 (0.1)				
顔面神経障害							1 (0.1)	1 (0.1)				
認知障害発作							1 (0.1)					
頭部不快感							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
水頭症							1 (0.1)	1 (0.1)				
味覚減退							1 (0.1)			1 (0.1)		
筋緊張低下							1 (0.1)					
第３脳神経障害							1 (0.1)	1 (0.1)				
第３脳神経麻痺							1 (0.1)					
脳室内出血							1 (0.1)					
虚血性脳卒中							1 (0.1)	1 (0.1)				
前兆を伴う片頭痛							1 (0.1)					
不全単麻痺							1 (0.1)					
単麻痺							1 (0.1)					
神経系障害							1 (0.1)					
視神経炎							1 (0.1)					
麻痺							1 (0.1)	1 (0.1)				
対麻痺							1 (0.1)	1 (0.1)				
嗅覚錯誤							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
末梢性運動ニューロパチー							1 (0.1)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
多発ニューロパチー							1 (0.1)			1 (0.1)		
ヘルペス後神経痛							1 (0.1)					
精神運動亢進							1 (0.1)			1 (0.1)		
神経根障害							1 (0.1)			1 (0.1)		
逆行性健忘							1 (0.1)					
坐骨神経麻痺							1 (0.1)					
痙攣発作							3 (0.3)	2 (0.2)				
副鼻腔炎に伴う頭痛							2 (0.2)					
会話障害							3 (0.3)	2 (0.2)				
脊髄圧迫							9 (0.8)	9 (0.8)				
第６脳神経麻痺							2 (0.2)					
血管原性脳浮腫							1 (0.1)	1 (0.1)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	178 (39.4)	6 (1.3)		44 (9.7)	3 (0.7)		466 (40.2)	90 (7.8)	3 (0.3)	147 (12.7)	25 (2.2)	1 (0.1)
咳嗽	82 (18.1)			9 (2.0)			191 (16.5)	1 (0.1)		44 (3.8)	1 (0.1)	
呼吸困難	36 (8.0)	2 (0.4)		15 (3.3)	2 (0.4)		154 (13.3)	28 (2.4)	1 (0.1)	34 (2.9)	5 (0.4)	
口腔咽頭痛	29 (6.4)			1 (0.2)			29 (2.5)			5 (0.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
鼻閉	23 (5.1)			2 (0.4)			32 (2.8)			5 (0.4)		
鼻漏	13 (2.9)			1 (0.2)			23 (2.0)			5 (0.4)		
湿性咳嗽	12 (2.7)			1 (0.2)			36 (3.1)			7 (0.6)		
カタル	10 (2.2)						3 (0.3)	1 (0.1)				
労作性呼吸困難	10 (2.2)			4 (0.9)			23 (2.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻出血	8 (1.8)			1 (0.2)			18 (1.6)			4 (0.3)		
アレルギー性鼻炎	8 (1.8)			2 (0.4)			6 (0.5)			2 (0.2)		
肺臓炎	6 (1.3)			6 (1.3)			29 (2.5)	10 (0.9)		23 (2.0)	9 (0.8)	
上気道咳症候群	6 (1.3)						7 (0.6)			1 (0.1)		
発声障害	5 (1.1)			3 (0.7)			42 (3.6)			13 (1.1)		
咽喉乾燥	3 (0.7)						1 (0.1)					
気管支分泌増加	3 (0.7)											
肺塞栓症	3 (0.7)	2 (0.4)					9 (0.8)	8 (0.7)		1 (0.1)	1 (0.1)	
気道うっ血	3 (0.7)						2 (0.2)					
副鼻腔うっ血	3 (0.7)						3 (0.3)					
咽喉刺激感	3 (0.7)			1 (0.2)			1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴	3 (0.7)			2 (0.4)			10 (0.9)	1 (0.1)		4 (0.3)		
喘息	2 (0.4)	1 (0.2)					1 (0.1)					
ラ音	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.1)					
くしゃみ	2 (0.4)						2 (0.2)					
頻呼吸	2 (0.4)						2 (0.2)			1 (0.1)		
アレルギー性咳嗽	1 (0.2)											
喘息クリーゼ	1 (0.2)											
気管支拡張症	1 (0.2)											
気管支痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)						4 (0.3)					
喀血	1 (0.2)						38 (3.3)	3 (0.3)		3 (0.3)	1 (0.1)	
しゃっくり	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.3)			1 (0.1)		
過換気	1 (0.2)			1 (0.2)								
鼻部不快感	1 (0.2)											
鼻乾燥	1 (0.2)						2 (0.2)			1 (0.1)		
口腔咽頭不快感	1 (0.2)						1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副鼻腔不快感	1 (0.2)											
咽頭浮腫	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
肺腫瘤	1 (0.2)											
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)						2 (0.2)					
扁桃肥大	1 (0.2)											
上気道の炎症	1 (0.2)						5 (0.4)	1 (0.1)		1 (0.1)		
急性呼吸不全							1 (0.1)		1 (0.1)			
無呼吸							1 (0.1)					
無呼吸発作							1 (0.1)					
無気肺							9 (0.8)			1 (0.1)		
気管支閉塞							1 (0.1)	1 (0.1)				
気管支分泌物貯留							1 (0.1)					
気管支狭窄							2 (0.2)					
低酸素症							10 (0.9)	4 (0.3)		3 (0.3)	1 (0.1)	
間質性肺疾患							15 (1.3)	4 (0.3)		15 (1.3)	4 (0.3)	
喉頭不快感							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喉頭出血							1 (0.1)					
喉頭浮腫							3 (0.3)	1 (0.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
喉頭痛							2 (0.2)			1 (0.1)		
喉頭狭窄							1 (0.1)	1 (0.1)				
肺障害							3 (0.3)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
肺浸潤							4 (0.3)					
上咽頭逆流							1 (0.1)					
夜間呼吸困難							1 (0.1)					
閉塞性気道障害							1 (0.1)					
器質化肺炎							2 (0.2)			1 (0.1)		
起坐呼吸							1 (0.1)			1 (0.1)		
咽頭の炎症							1 (0.1)					
胸水							40 (3.5)	19 (1.6)		5 (0.4)	3 (0.3)	
胸膜炎							1 (0.1)	1 (0.1)				
胸膜痛							5 (0.4)			1 (0.1)		
気縦隔症							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
誤嚥性肺炎							12 (1.0)	9 (0.8)		1 (0.1)	1 (0.1)	
気胸							6 (0.5)	1 (0.1)		1 (0.1)		
自然気胸							1 (0.1)	1 (0.1)				
肺うっ血							1 (0.1)					
肺出血							7 (0.6)			3 (0.3)		
肺高血圧症							1 (0.1)					
肺水腫							1 (0.1)					
呼吸障害							2 (0.2)					
呼吸窮迫							1 (0.1)	1 (0.1)				
呼吸不全							6 (0.5)	5 (0.4)				
気道の炎症							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
副鼻腔障害							2 (0.2)					
副鼻腔痛							1 (0.1)					
変色痰							1 (0.1)					
上気道性喘鳴							3 (0.3)	2 (0.2)				
気管痛							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
臨床検査	129 (28.5)	36 (8.0)		92 (20.4)	31 (6.9)		447 (38.6)	126 (10.9)		224 (19.3)	45 (3.9)	
リパーゼ増加	35 (7.7)	22 (4.9)		30 (6.6)	19 (4.2)		14 (1.2)	8 (0.7)		6 (0.5)	4 (0.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (7.3)	5 (1.1)		28 (6.2)	5 (1.1)		71 (6.1)	22 (1.9)		33 (2.8)	10 (0.9)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (6.2)	2 (0.4)		25 (5.5)	2 (0.4)		93 (8.0)	28 (2.4)		41 (3.5)	10 (0.9)	
アミラーゼ増加	26 (5.8)	11 (2.4)		25 (5.5)	9 (2.0)		16 (1.4)	9 (0.8)		8 (0.7)	3 (0.3)	
血中クレアチニン増加	9 (2.0)			4 (0.9)			79 (6.8)	4 (0.3)		34 (2.9)	1 (0.1)	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (2.0)	1 (0.2)		8 (1.8)	1 (0.2)		22 (1.9)			18 (1.6)		
体重減少	9 (2.0)			5 (1.1)			103 (8.9)	4 (0.3)		27 (2.3)	2 (0.2)	
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8 (1.8)			7 (1.5)			10 (0.9)			8 (0.7)		
血中ビリルビン増加	7 (1.5)			5 (1.1)			26 (2.2)	16 (1.4)		8 (0.7)	1 (0.1)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.9)	4 (0.9)		4 (0.9)	4 (0.9)		23 (2.0)	7 (0.6)		10 (0.9)	4 (0.3)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.9)			2 (0.4)			41 (3.5)	17 (1.5)		14 (1.2)	6 (0.5)	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.7)			2 (0.4)			78 (6.7)	17 (1.5)		30 (2.6)	3 (0.3)	
コルチゾール減少	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
リンパ球数減少	3 (0.7)			2 (0.4)			43 (3.7)	18 (1.6)		27 (2.3)	10 (0.9)	
血小板数減少	3 (0.7)			2 (0.4)			24 (2.1)	7 (0.6)		12 (1.0)	2 (0.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		5 (0.4)	2 (0.2)		4 (0.3)	2 (0.2)	
体重増加	3 (0.7)						31 (2.7)	4 (0.3)		8 (0.7)		
血中コレステロール増加	2 (0.4)						7 (0.6)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		7 (0.6)	2 (0.2)		2 (0.2)		
血圧上昇	2 (0.4)	1 (0.2)					4 (0.3)	1 (0.1)		2 (0.2)		
血中尿素増加	2 (0.4)			1 (0.2)			8 (0.7)			3 (0.3)		
体温上昇	2 (0.4)						1 (0.1)			1 (0.1)		
好中球数減少	2 (0.4)			1 (0.2)			8 (0.7)	2 (0.2)		6 (0.5)	1 (0.1)	
白血球数減少	2 (0.4)			1 (0.2)			23 (2.0)			18 (1.6)		
肺生検	1 (0.2)											
血中クレアチニン減少	1 (0.2)											
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)						20 (1.7)	3 (0.3)		5 (0.4)	1 (0.1)	
血圧低下	1 (0.2)						1 (0.1)					
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)						3 (0.3)					
カンピロバクター検査陽性	1 (0.2)											
心雑音	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2)											
コルチゾール増加	1 (0.2)											
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.2)			1 (0.2)								
心電図異常	1 (0.2)											
心拍数増加	1 (0.2)											
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.2)											
リパーゼ	1 (0.2)			1 (0.2)								
肝機能検査異常	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
酸素飽和度低下	1 (0.2)			1 (0.2)			6 (0.5)	1 (0.1)		3 (0.3)		
総蛋白減少	1 (0.2)						8 (0.7)					
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.2)											
甲状腺機能検査異常	1 (0.2)			1 (0.2)			4 (0.3)			4 (0.3)		
サイロキシン減少	1 (0.2)			1 (0.2)								
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)			1 (0.2)			8 (0.7)			6 (0.5)		
遊離サイロキシン増加	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			2 (0.2)		
サイロキシン増加	1 (0.2)			1 (0.2)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)			2 (0.2)		
ビタミンD減少	1 (0.2)											
活性化部分トロンボプラスチン時間延長							4 (0.3)					
抗甲状腺抗体陽性							4 (0.3)			3 (0.3)		
抗核抗体増加							2 (0.2)			2 (0.2)		
抗リン脂質抗体陽性							1 (0.1)			1 (0.1)		
細菌検査陽性							1 (0.1)					
抱合ビリルビン増加							1 (0.1)					
血中アルブミン減少							9 (0.8)	2 (0.2)		2 (0.2)		
血中カルシウム増加							4 (0.3)	1 (0.1)				
血中クロール減少							3 (0.3)			2 (0.2)		
血中コレステロール減少							1 (0.1)					
血中コルチコトロピン異常							1 (0.1)					
血中コルチコトロピン減少							1 (0.1)			1 (0.1)		
血中クレアチンホスホキナーゼ減少							4 (0.3)			2 (0.2)		
血液培養陽性							2 (0.2)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中鉄減少							2 (0.2)					
血中マグネシウム減少							1 (0.1)			1 (0.1)		
血中リン減少							1 (0.1)	1 (0.1)				
血中リン増加							2 (0.2)			1 (0.1)		
血中カリウム減少							3 (0.3)	2 (0.2)		1 (0.1)		
血中カリウム増加							3 (0.3)					
血中ナトリウム減少							3 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
血中尿素減少							1 (0.1)					
血中尿酸減少							2 (0.2)					
血中尿酸増加							2 (0.2)					
尿中血陽性							10 (0.9)			3 (0.3)		
呼吸音異常							1 (0.1)					
Ｃ－反応性蛋白増加							28 (2.4)	3 (0.3)		7 (0.6)	1 (0.1)	
細胞マーカー増加							5 (0.4)			4 (0.3)		
補体成分Ｃ３増加							1 (0.1)			1 (0.1)		
補体成分Ｃ４増加							1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
補体因子増加							1 (0.1)			1 (0.1)		
心電図ＱＴ延長							4 (0.3)			4 (0.3)		
心電図Ｔ波振幅増加							1 (0.1)					
好酸球数増加							7 (0.6)			7 (0.6)		
尿中ブドウ糖							4 (0.3)			2 (0.2)		
尿中ブドウ糖陽性							1 (0.1)			1 (0.1)		
ヘマトクリット減少							8 (0.7)	4 (0.3)		1 (0.1)	1 (0.1)	
ヘモグロビン減少							16 (1.4)	8 (0.7)		7 (0.6)	3 (0.3)	
肝酵素上昇							3 (0.3)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性							1 (0.1)					
国際標準比増加							4 (0.3)					
肝機能検査値上昇							3 (0.3)	2 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.1)	
リンパ球百分率減少							1 (0.1)					
平均赤血球容積異常							2 (0.2)					
単球数増加							1 (0.1)			1 (0.1)		
好中球数増加							6 (0.5)	1 (0.1)		2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 50）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
好中球百分率増加							1 (0.1)					
血小板数増加							2 (0.2)					
総蛋白増加							1 (0.1)					
尿蛋白							3 (0.3)			2 (0.2)		
尿中蛋白陽性							2 (0.2)					
赤血球数減少							8 (0.7)	4 (0.3)		2 (0.2)	1 (0.1)	
尿中赤血球陽性							1 (0.1)					
リウマチ因子増加							3 (0.3)			3 (0.3)		
ブドウ球菌検査							1 (0.1)					
サーファクタントプロテイン増加							4 (0.3)			4 (0.3)		
トリヨードチロニン減少							1 (0.1)			1 (0.1)		
遊離トリヨードチロニン減少							11 (0.9)			9 (0.8)		
トロポニン増加							1 (0.1)	1 (0.1)				
尿沈渣異常							3 (0.3)			1 (0.1)		
尿中ケトン体陽性							1 (0.1)					
尿量減少							2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 51）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
尿量増加							1 (0.1)					
視野検査異常							1 (0.1)					
白血球数増加							9 (0.8)			2 (0.2)		
尿中白血球陽性							4 (0.3)					
内分泌障害	93 (20.6)	5 (1.1)		88 (19.5)	5 (1.1)		108 (9.3)	6 (0.5)		88 (7.6)	5 (0.4)	
甲状腺機能低下症	52 (11.5)	1 (0.2)		49 (10.8)	1 (0.2)		78 (6.7)	1 (0.1)		64 (5.5)	1 (0.1)	
甲状腺機能亢進症	37 (8.2)	1 (0.2)		36 (8.0)	1 (0.2)		17 (1.5)			14 (1.2)		
甲状腺炎	9 (2.0)			9 (2.0)			3 (0.3)			3 (0.3)		
下垂体炎	7 (1.5)	2 (0.4)		7 (1.5)	2 (0.4)		3 (0.3)	2 (0.2)		3 (0.3)	2 (0.2)	
副腎機能不全	5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)		7 (0.6)	3 (0.3)		6 (0.5)	2 (0.2)	
尿崩症	3 (0.7)			2 (0.4)								
急性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.2)			1 (0.2)								
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			1 (0.2)								
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			3 (0.3)		
バセドウ病	1 (0.2)			1 (0.2)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 52）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.2)											
甲状腺腫	1 (0.2)											
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)											
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.2)			1 (0.2)								
甲状腺障害	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
クッシング症候群							1 (0.1)					
クッシング様症状							1 (0.1)					
性腺機能低下							1 (0.1)					
副甲状腺機能低下症							1 (0.1)					
下垂体機能低下症							3 (0.3)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
下垂体過形成							1 (0.1)			1 (0.1)		
続発性副腎皮質機能不全							3 (0.3)	1 (0.1)		3 (0.3)	1 (0.1)	
続発性甲状腺機能低下症							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
慢性甲状腺炎							3 (0.3)			3 (0.3)		
代謝および栄養障害	85 (18.8)	4 (0.9)		35 (7.7)	2 (0.4)		453 (39.1)	144 (12.4)	1 (0.1)	168 (14.5)	35 (3.0)	1 (0.1)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 53）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
食欲減退	38 (8.4)			18 (4.0)			239 (20.6)	25 (2.2)		101 (8.7)	7 (0.6)	
低ナトリウム血症	10 (2.2)	1 (0.2)		5 (1.1)			62 (5.3)	36 (3.1)		17 (1.5)	10 (0.9)	
高血糖	8 (1.8)			4 (0.9)			52 (4.5)	20 (1.7)		12 (1.0)	7 (0.6)	
脱水	5 (1.1)			1 (0.2)			33 (2.8)	12 (1.0)		4 (0.3)	3 (0.3)	
高カルシウム血症	5 (1.1)						48 (4.1)	18 (1.6)	1 (0.1)	4 (0.3)		1 (0.1)
低カリウム血症	5 (1.1)			1 (0.2)			31 (2.7)	7 (0.6)		7 (0.6)	1 (0.1)	
低カルシウム血症	4 (0.9)			1 (0.2)			13 (1.1)			2 (0.2)		
低リン酸血症	3 (0.7)			2 (0.4)			21 (1.8)	10 (0.9)		6 (0.5)	3 (0.3)	
ビタミンD欠乏	3 (0.7)											
コントロール不良の糖尿病	2 (0.4)	1 (0.2)										
痛風	2 (0.4)						7 (0.6)			1 (0.1)		
低マグネシウム血症	2 (0.4)						12 (1.0)			3 (0.3)		
食欲亢進	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.1)					
鉄欠乏	2 (0.4)											
糖尿病	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			1 (0.1)		
食物渇望	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 54）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
劇症 1 型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
耐糖能障害	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
高クロール血症	1 (0.2)											
高コレステロール血症	1 (0.2)						2 (0.2)			2 (0.2)		
高カリウム血症	1 (0.2)						46 (4.0)	8 (0.7)		6 (0.5)	1 (0.1)	
高マグネシウム血症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)					
高ナトリウム血症	1 (0.2)			1 (0.2)			5 (0.4)	2 (0.2)		1 (0.1)		
高トリグリセリド血症	1 (0.2)						22 (1.9)	3 (0.3)		5 (0.4)		
高尿酸血症	1 (0.2)						26 (2.2)	6 (0.5)		7 (0.6)		
低アルブミン血症	1 (0.2)			1 (0.2)			56 (4.8)	14 (1.2)		6 (0.5)	1 (0.1)	
低血糖	1 (0.2)						5 (0.4)	2 (0.2)		1 (0.1)		
過小食	1 (0.2)						8 (0.7)	1 (0.1)				
ラクトース不耐性	1 (0.2)			1 (0.2)								
代謝性アシドーシス	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)				
悪液質							2 (0.2)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 55）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
糖尿病性ケトアシドーシス							3 (0.3)	3 (0.3)		3 (0.3)	3 (0.3)	
脂質異常症							2 (0.2)			2 (0.2)		
体液貯留							1 (0.1)					
高アルブミン血症							1 (0.1)					
異化亢進							1 (0.1)					
高脂血症							1 (0.1)	1 (0.1)				
高リン酸塩血症							1 (0.1)					
高アルカリホスファターゼ血症							1 (0.1)			1 (0.1)		
高蛋白血症							1 (0.1)					
低クロール血症							1 (0.1)			1 (0.1)		
栄養障害							4 (0.3)	3 (0.3)				
肥満							1 (0.1)					
１型糖尿病							4 (0.3)	2 (0.2)		3 (0.3)	2 (0.2)	
ビタミンＢ１２欠乏							1 (0.1)					
血管障害	77 (17.0)	10 (2.2)		15 (3.3)	4 (0.9)		142 (12.3)	28 (2.4)	1 (0.1)	33 (2.8)	5 (0.4)	
高血圧	33 (7.3)	8 (1.8)		4 (0.9)	3 (0.7)		62 (5.3)	20 (1.7)		13 (1.1)	5 (0.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 56）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
リンパ浮腫	16 (3.5)						5 (0.4)			1 (0.1)		
ほてり	12 (2.7)			5 (1.1)			11 (0.9)			6 (0.5)		
低血圧	9 (2.0)	2 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.2)		31 (2.7)	2 (0.2)		8 (0.7)		
潮紅	4 (0.9)			2 (0.4)			7 (0.6)			5 (0.4)		
血腫	3 (0.7)						4 (0.3)					
深部静脈血栓症	2 (0.4)						6 (0.5)	1 (0.1)		1 (0.1)		
出血	2 (0.4)						5 (0.4)	1 (0.1)				
起立性低血圧	2 (0.4)			1 (0.2)								
動脈瘤	1 (0.2)			1 (0.2)								
虚血	1 (0.2)											
末梢静脈疾患	1 (0.2)											
レイノー現象	1 (0.2)			1 (0.2)								
動脈硬化症							1 (0.1)					
動静脈瘻							1 (0.1)					
腕頭静脈血栓症							1 (0.1)					
塞栓症							2 (0.2)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 57）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高血圧クリーゼ							2 (0.2)	1 (0.1)				
血液量減少性ショック							1 (0.1)	1 (0.1)				
末梢性虚血							1 (0.1)					
静脈穿刺不良							1 (0.1)					
出血性ショック							1 (0.1)		1 (0.1)			
鎖骨下静脈血栓症							1 (0.1)					
上大静脈症候群							2 (0.2)	1 (0.1)				
表在性血栓性静脈炎							1 (0.1)					
血栓症							3 (0.3)			1 (0.1)		
血管炎							3 (0.3)			1 (0.1)		
大静脈塞栓症							1 (0.1)					
大静脈血栓症							1 (0.1)					
静脈血栓症							1 (0.1)	1 (0.1)				
精神障害	76 (16.8)	2 (0.4)		17 (3.8)	1 (0.2)		158 (13.6)	8 (0.7)	2 (0.2)	13 (1.1)		
不眠症	35 (7.7)			8 (1.8)			71 (6.1)	1 (0.1)		6 (0.5)		
不安	24 (5.3)			1 (0.2)			37 (3.2)			2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 58）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
うつ病	11 (2.4)			2 (0.4)			30 (2.6)			2 (0.2)		
易刺激性	4 (0.9)			3 (0.7)			4 (0.3)			1 (0.1)		
錯乱状態	3 (0.7)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)		8 (0.7)			1 (0.1)		
抑うつ気分	3 (0.7)			1 (0.2)			2 (0.2)	1 (0.1)				
激越	2 (0.4)			1 (0.2)			6 (0.5)	1 (0.1)				
睡眠障害	2 (0.4)						3 (0.3)					
異常な夢	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
アルコール乱用	1 (0.2)											
不安障害	1 (0.2)						1 (0.1)					
依存	1 (0.2)	1 (0.2)										
気分変化	1 (0.2)						1 (0.1)					
パニック発作	1 (0.2)						1 (0.1)					
精神運動制止遅滞	1 (0.2)											
落ち着きのなさ	1 (0.2)						3 (0.3)			1 (0.1)		
ストレス	1 (0.2)											
精神活動過多	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 59）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
無為							1 (0.1)			1 (0.1)		
感情障害							2 (0.2)			2 (0.2)		
自殺既遂							2 (0.2)		2 (0.2)			
譫妄							11 (0.9)	3 (0.3)				
抑うつ症状							1 (0.1)					
失見当識							2 (0.2)					
睡眠異常							1 (0.1)					
摂食障害							1 (0.1)	1 (0.1)				
多幸気分							1 (0.1)			1 (0.1)		
幻覚							8 (0.7)	1 (0.1)				
幻視							1 (0.1)					
リビドー減退							3 (0.3)			2 (0.2)		
精神障害							1 (0.1)					
精神状態変化							5 (0.4)	1 (0.1)				
気分動揺							1 (0.1)			1 (0.1)		
神経過敏							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 60）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
人格変化							1 (0.1)			1 (0.1)		
社会逃避行動							1 (0.1)					
傷害、中毒および処置合併症	68 (15.0)	1 (0.2)		9 (2.0)			118 (10.2)	16 (1.4)	1 (0.1)	26 (2.2)	1 (0.1)	
転倒	11 (2.4)						11 (0.9)	1 (0.1)				
注入に伴う反応	10 (2.2)			9 (2.0)			21 (1.8)			21 (1.8)		
挫傷	6 (1.3)						10 (0.9)			1 (0.1)		
節足動物咬傷	5 (1.1)						1 (0.1)					
処置による疼痛	5 (1.1)						7 (0.6)	1 (0.1)				
靭帯捻挫	3 (0.7)						2 (0.2)					
四肢損傷	2 (0.4)						2 (0.2)					
肉離れ	2 (0.4)											
外傷後疼痛	2 (0.4)											
漿液腫	2 (0.4)											
外傷性骨折	2 (0.4)											
創傷	2 (0.4)						1 (0.1)					
創部分泌	2 (0.4)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 61）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肛門損傷	1 (0.2)											
動物咬傷	1 (0.2)											
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	1 (0.2)										
上顎炎	1 (0.2)						2 (0.2)					
眼挫傷	1 (0.2)											
足骨折	1 (0.2)						1 (0.1)					
消化管ストーマ合併症	1 (0.2)											
手骨折	1 (0.2)											
頭部損傷	1 (0.2)											
切開部位紅斑	1 (0.2)											
切開部位痛	1 (0.2)						1 (0.1)					
関節損傷	1 (0.2)						1 (0.1)					
裂傷	1 (0.2)						9 (0.8)					
筋断裂	1 (0.2)											
処置部位反応	1 (0.2)											
網膜損傷	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 62）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚損傷	1 (0.2)											
脊椎骨折	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)				
サンバーン	1 (0.2)						1 (0.1)					
血管偽動脈瘤	1 (0.2)											
創離開	1 (0.2)											
偶発的過量投与							1 (0.1)					
術後貧血							1 (0.1)					
吻合部出血							1 (0.1)					
足関節部骨折							1 (0.1)					
節足動物刺傷							3 (0.3)					
鎖骨骨折							3 (0.3)	1 (0.1)				
薬剤誤投与							1 (0.1)	1 (0.1)				
耳擦過傷							1 (0.1)					
気管内挿管合併症							2 (0.2)					
擦過傷							2 (0.2)					
骨折							3 (0.3)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 63）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
放射線胃腸炎							1 (0.1)					
胃腸吻合合併症							1 (0.1)					
移植片合併症							1 (0.1)			1 (0.1)		
上腕骨骨折							3 (0.3)	1 (0.1)				
関節脱臼							1 (0.1)					
頚部損傷							1 (0.1)					
眼窩周囲血腫							1 (0.1)					
処置後合併症							1 (0.1)	1 (0.1)				
処置後分泌物							1 (0.1)					
処置後血尿							1 (0.1)					
処置後出血							3 (0.3)	1 (0.1)				
処置による悪心							1 (0.1)					
恥骨骨折							1 (0.1)	1 (0.1)				
放射線性肺臓炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
放射線皮膚損傷							2 (0.2)					
肋骨骨折							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 64）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
交通事故							1 (0.1)		1 (0.1)			
引っかき傷							1 (0.1)					
皮膚擦過傷							2 (0.2)					
皮膚創傷							1 (0.1)					
脊椎圧迫骨折							1 (0.1)	1 (0.1)				
ストーマ部出血							1 (0.1)					
硬膜下血腫							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
熱傷							1 (0.1)					
歯牙破折							3 (0.3)					
各種物質毒性							1 (0.1)	1 (0.1)				
気管出血							2 (0.2)			2 (0.2)		
気管閉塞							1 (0.1)					
気管切開後の機能障害							1 (0.1)	1 (0.1)				
血管偽動脈瘤破裂							1 (0.1)	1 (0.1)				
創合併症							5 (0.4)	1 (0.1)				
創傷出血							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 65）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼障害	67 (14.8)	1 (0.2)		27 (6.0)			95 (8.2)	7 (0.6)		33 (2.8)	1 (0.1)	
眼乾燥	15 (3.3)			9 (2.0)			15 (1.3)	1 (0.1)		8 (0.7)	1 (0.1)	
霧視	13 (2.9)			6 (1.3)			14 (1.2)			5 (0.4)		
流涙増加	6 (1.3)			3 (0.7)			10 (0.9)			5 (0.4)		
眼そう痒症	5 (1.1)			2 (0.4)			3 (0.3)			1 (0.1)		
視力障害	5 (1.1)						9 (0.8)	1 (0.1)		5 (0.4)		
結膜出血	4 (0.9)			1 (0.2)			2 (0.2)					
眼充血	4 (0.9)			3 (0.7)			1 (0.1)			1 (0.1)		
白内障	3 (0.7)	1 (0.2)					5 (0.4)	1 (0.1)				
眼窩周囲浮腫	3 (0.7)						2 (0.2)			1 (0.1)		
ぶどう膜炎	3 (0.7)			2 (0.4)			1 (0.1)			1 (0.1)		
加齢黄斑変性	2 (0.4)											
眼瞼炎	2 (0.4)						1 (0.1)					
眼瞼痙攣	2 (0.4)											
結膜充血	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.1)					
眼刺激	2 (0.4)						1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 66）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼部不快感	2 (0.4)											
羞明	2 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.1)					
視力低下	2 (0.4)						2 (0.2)			2 (0.2)		
眼精疲労	1 (0.2)						1 (0.1)					
失明	1 (0.2)						1 (0.1)					
霰粒腫	1 (0.2)						1 (0.1)					
糖尿病網膜症	1 (0.2)											
上強膜炎	1 (0.2)			1 (0.2)								
眼脂	1 (0.2)						2 (0.2)					
眼球浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
眼瞼浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
光視症	1 (0.2)											
眼球乾燥症	1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.1)			1 (0.1)		
片側失明							1 (0.1)	1 (0.1)				
角膜障害							2 (0.2)			2 (0.2)		
複視							9 (0.8)			2 (0.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 67）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼瞼内反							1 (0.1)					
眼瞼紅斑							1 (0.1)			1 (0.1)		
眼の障害							3 (0.3)			1 (0.1)		
眼出血							1 (0.1)					
眼痛							5 (0.4)			1 (0.1)		
眼部腫脹							1 (0.1)					
眼瞼出血							1 (0.1)					
眼瞼下垂							1 (0.1)					
緑内障							2 (0.2)			1 (0.1)		
虹彩毛様体炎							1 (0.1)			1 (0.1)		
角膜炎							1 (0.1)					
涙器障害							1 (0.1)			1 (0.1)		
黄斑円孔							1 (0.1)	1 (0.1)				
視神経障害							1 (0.1)	1 (0.1)				
眼傍結合織炎							1 (0.1)					
瞼裂斑							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 68）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
翼状片							1 (0.1)					
網膜剥離							1 (0.1)	1 (0.1)				
網膜出血							2 (0.2)					
網膜静脈閉塞							1 (0.1)					
斜視							1 (0.1)					
硝子体剥離							2 (0.2)					
硝子体浮遊物							3 (0.3)			1 (0.1)		
硝子体出血							2 (0.2)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	48 (10.6)	15 (3.3)		3 (0.7)			175 (15.1)	69 (6.0)	57 (4.9)	4 (0.3)		
メラノサイト性母斑	9 (2.0)			1 (0.2)			1 (0.1)					
再発黒色腫	8 (1.8)	4 (0.9)										
基底細胞癌	7 (1.5)	1 (0.2)					3 (0.3)					
脂漏性角化症	6 (1.3)						1 (0.1)					
扁平上皮癌	4 (0.9)	2 (0.4)					2 (0.2)					
悪性黒色腫	3 (0.7)	3 (0.7)					4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)			
悪性新生物	3 (0.7)	2 (0.4)					2 (0.2)	2 (0.2)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 69）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
線維性組織球腫	2 (0.4)											
皮膚乳頭腫	2 (0.4)			1 (0.2)								
良性腺腫	1 (0.2)											
ボーエン病	1 (0.2)	1 (0.2)										
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)										
慢性リンパ性白血病	1 (0.2)											
異形成母斑	1 (0.2)											
血管腫	1 (0.2)											
ケラトアカントーマ	1 (0.2)			1 (0.2)								
脂肪腫	1 (0.2)						1 (0.1)					
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (0.2)										
前立腺新生物	1 (0.2)											
新生物再発	1 (0.2)	1 (0.2)										
皮膚癌	1 (0.2)											
良性新生物							1 (0.1)	1 (0.1)				
癌疼痛							18 (1.6)	10 (0.9)	1 (0.1)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 70）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
真珠腫							1 (0.1)			1 (0.1)		
頭頚部癌							1 (0.1)					
感染性新生物							2 (0.2)					
頭蓋内腫瘍出血							1 (0.1)	1 (0.1)				
口唇扁平上皮癌							1 (0.1)					
肺腺癌							1 (0.1)					
悪性腹水							1 (0.1)	1 (0.1)				
表皮内悪性黒色腫							1 (0.1)					
悪性新生物進行							89 (7.7)	29 (2.5)	54 (4.7)			
悪性胸水							2 (0.2)	2 (0.2)				
副腎転移							1 (0.1)	1 (0.1)				
骨転移							1 (0.1)	1 (0.1)				
中枢神経系転移							9 (0.8)	8 (0.7)				
肺転移							2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)			
膵転移							2 (0.2)	2 (0.2)				
遠隔転移を伴う腎細胞癌							4 (0.3)	4 (0.3)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 71）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
新生物							1 (0.1)					
新生物進行							1 (0.1)					
新生物腫脹							1 (0.1)					
前立腺癌							1 (0.1)	1 (0.1)				
皮膚有棘細胞癌							1 (0.1)			1 (0.1)		
腫瘍熱							1 (0.1)					
腫瘍出血							12 (1.0)	4 (0.3)	1 (0.1)			
腫瘍壊死							1 (0.1)			1 (0.1)		
腫瘍疼痛							27 (2.3)	6 (0.5)		1 (0.1)		
腫瘍の潰瘍形成							1 (0.1)					
血液およびリンパ系障害	26 (5.8)	1 (0.2)		12 (2.7)			207 (17.9)	91 (7.9)		64 (5.5)	15 (1.3)	
貧血	11 (2.4)			5 (1.1)			174 (15.0)	80 (6.9)		48 (4.1)	11 (0.9)	
リンパ節症	6 (1.3)			1 (0.2)			3 (0.3)			2 (0.2)		
リンパ球減少症	2 (0.4)			2 (0.4)			13 (1.1)	7 (0.6)		8 (0.7)	4 (0.3)	
好中球減少症	2 (0.4)			1 (0.2)			4 (0.3)			3 (0.3)		
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 72）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
好酸球増加症	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)			1 (0.1)		
著明な白血球増多	1 (0.2)											
リンパ節痛	1 (0.2)						2 (0.2)			1 (0.1)		
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
小赤血球症	1 (0.2)											
血小板減少症	1 (0.2)			1 (0.2)			10 (0.9)	1 (0.1)		6 (0.5)		
赤芽球癆							1 (0.1)	1 (0.1)				
出血性障害							1 (0.1)					
内出血発生の増加傾向							1 (0.1)			1 (0.1)		
鉄欠乏性貧血							2 (0.2)					
白血球増加症							9 (0.8)	1 (0.1)				
白血球減少症							2 (0.2)	1 (0.1)		1 (0.1)		
小球性貧血							2 (0.2)					
好中球増加症							1 (0.1)					
免疫系障害	26 (5.8)	1 (0.2)		6 (1.3)	1 (0.2)		29 (2.5)	2 (0.2)		12 (1.0)	2 (0.2)	
季節性アレルギー	12 (2.7)						6 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 73）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
サルコイドーシス	5 (1.1)	1 (0.2)		5 (1.1)	1 (0.2)							
造影剤反応	3 (0.7)						1 (0.1)					
過敏症	3 (0.7)			1 (0.2)			18 (1.6)			10 (0.9)		
造影剤アレルギー	2 (0.4)						2 (0.2)					
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.2)											
アナフィラキシー反応							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症							1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
食物アレルギー							1 (0.1)					
心臓障害	25 (5.5)	1 (0.2)		8 (1.8)			70 (6.0)	21 (1.8)	5 (0.4)	11 (0.9)	1 (0.1)	1 (0.1)
動悸	13 (2.9)			6 (1.3)			8 (0.7)			2 (0.2)		
心房細動	6 (1.3)			3 (0.7)			10 (0.9)	3 (0.3)		2 (0.2)		
洞性頻脈	2 (0.4)						3 (0.3)					
狭心症	1 (0.2)						7 (0.6)	2 (0.2)				
不整脈	1 (0.2)											
右脚ブロック	1 (0.2)											
心障害	1 (0.2)											

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 74）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
期外収縮	1 (0.2)						1 (0.1)					
心筋虚血	1 (0.2)	1 (0.2)										
洞性徐脈	1 (0.2)						4 (0.3)					
頻脈	1 (0.2)						10 (0.9)	1 (0.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
急性冠動脈症候群							2 (0.2)	2 (0.2)				
急性心筋梗塞							2 (0.2)	1 (0.1)				
心房粗動							3 (0.3)	1 (0.1)				
心房頻脈							1 (0.1)	1 (0.1)				
心房血栓症							1 (0.1)					
房室ブロック							1 (0.1)	1 (0.1)				
徐脈							7 (0.6)			3 (0.3)		
心停止							2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)
心不全							8 (0.7)	5 (0.4)	1 (0.1)			
うっ血性心不全							1 (0.1)					
心粗動							1 (0.1)					
心タンポナーデ							1 (0.1)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 75）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
心肺停止							1 (0.1)		1 (0.1)			
心肺不全							1 (0.1)		1 (0.1)			
伝導障害							1 (0.1)			1 (0.1)		
心臓内血栓							1 (0.1)					
左室機能不全							1 (0.1)	1 (0.1)				
心筋梗塞							6 (0.5)	5 (0.4)	1 (0.1)			
心嚢液貯留							1 (0.1)					
心膜炎							2 (0.2)					
上室性頻脈							1 (0.1)					
頻脈性不整脈							1 (0.1)					
心室性期外収縮							2 (0.2)			1 (0.1)		
腎および尿路障害	25 (5.5)	3 (0.7)		5 (1.1)			116 (10.0)	27 (2.3)		22 (1.9)	6 (0.5)	
排尿困難	6 (1.3)						10 (0.9)	1 (0.1)				
急性腎障害	3 (0.7)			3 (0.7)			15 (1.3)	9 (0.8)		4 (0.3)	3 (0.3)	
尿失禁	3 (0.7)			1 (0.2)			4 (0.3)					
頻尿	2 (0.4)						15 (1.3)			4 (0.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 76）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
糖尿病性腎症	1 (0.2)											
血尿	1 (0.2)						8 (0.7)	3 (0.3)		1 (0.1)		
白血球尿	1 (0.2)											
尿意切迫	1 (0.2)						1 (0.1)					
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.2)	1 (0.1)				
多尿	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
蛋白尿	1 (0.2)	1 (0.2)					15 (1.3)	1 (0.1)		3 (0.3)		
腎仙痛	1 (0.2)	1 (0.2)										
腎障害	1 (0.2)											
腎不全	1 (0.2)						7 (0.6)	4 (0.3)		1 (0.1)		
腎機能障害	1 (0.2)						6 (0.5)	2 (0.2)		2 (0.2)	2 (0.2)	
尿路閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)					2 (0.2)					
尿臭異常	1 (0.2)			1 (0.2)								
急性腎前性腎不全							2 (0.2)	1 (0.1)				
高窒素血症							1 (0.1)					
膀胱痛							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 77）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
膀胱痙縮							1 (0.1)					
着色尿							1 (0.1)					
慢性腎臓病							2 (0.2)					
水腎症							5 (0.4)	2 (0.2)				
失禁							2 (0.2)					
中毒性ネフロパシー							1 (0.1)			1 (0.1)		
夜間頻尿							5 (0.4)					
閉塞性尿路疾患							2 (0.2)					
腎損傷							3 (0.3)					
腎腫瘤							1 (0.1)	1 (0.1)				
腎臓痛							1 (0.1)					
腎静脈血栓症							1 (0.1)			1 (0.1)		
有痛性排尿困難							1 (0.1)					
尿細管間質性腎炎							2 (0.2)	1 (0.1)		2 (0.2)	1 (0.1)	
尿道出血							1 (0.1)					
切迫性尿失禁							1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 78）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
排尿躊躇							3 (0.3)					
尿閉							8 (0.7)			1 (0.1)		
尿路障害							4 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)		
尿流量減少							2 (0.2)					
生殖系および乳房障害	22 (4.9)	2 (0.4)		7 (1.5)	1 (0.2)		36 (3.1)	2 (0.2)		5 (0.4)		
勃起不全	2 (0.4)						4 (0.3)			1 (0.1)		
月経障害	2 (0.4)			1 (0.2)								
無月経	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	1 (0.2)					3 (0.3)					
乳房硬結	1 (0.2)											
乳房痛	1 (0.2)						1 (0.1)					
子宮頚部の炎症	1 (0.2)											
性交困難	1 (0.2)			1 (0.2)								
子宮内膜肥厚	1 (0.2)											
性器発疹	1 (0.2)						1 (0.1)					
女性化乳房	1 (0.2)						1 (0.1)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 79）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
不正子宮出血	1 (0.2)			1 (0.2)								
乳頭浮腫	1 (0.2)											
性器浮腫	1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.2)					
骨盤痛	1 (0.2)						6 (0.5)	2 (0.2)				
陰茎紅斑	1 (0.2)											
陰茎腫脹	1 (0.2)			1 (0.2)								
陰部そう痒症	1 (0.2)			1 (0.2)			3 (0.3)			1 (0.1)		
自発陰茎勃起	1 (0.2)											
精巣痛	1 (0.2)											
外陰腟乾燥	1 (0.2)			1 (0.2)								
外陰腟痛	1 (0.2)											
亀頭包皮炎							1 (0.1)					
乳房不快感							1 (0.1)					
乳房うっ滞							1 (0.1)					
乳房圧痛							2 (0.2)					
性器不快感							1 (0.1)			1 (0.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 80）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器潰瘍形成							1 (0.1)					
月経過多							1 (0.1)					
乳頭障害							1 (0.1)			1 (0.1)		
乳頭痛							2 (0.2)			2 (0.2)		
卵巣嚢胞							1 (0.1)					
陰茎痛							1 (0.1)					
前立腺障害							1 (0.1)					
前立腺炎							1 (0.1)					
前立腺腫大							1 (0.1)					
陰嚢浮腫							1 (0.1)					
陰嚢痛							1 (0.1)					
精巣浮腫							1 (0.1)					
腟出血							2 (0.2)					
耳および迷路障害	19 (4.2)			3 (0.7)			38 (3.3)			9 (0.8)		
回転性めまい	6 (1.3)			1 (0.2)			10 (0.9)			3 (0.3)		
耳痛	3 (0.7)						4 (0.3)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 81）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
耳鳴	3 (0.7)			1 (0.2)			11 (0.9)			1 (0.1)		
耳垢栓塞	1 (0.2)											
片耳難聴	1 (0.2)			1 (0.2)								
耳閉	1 (0.2)						1 (0.1)					
耳不快感	1 (0.2)						3 (0.3)			1 (0.1)		
耳そう痒症	1 (0.2)						2 (0.2)			2 (0.2)		
聴力低下	1 (0.2)						1 (0.1)			1 (0.1)		
中耳の炎症	1 (0.2)						1 (0.1)					
耳漏	1 (0.2)											
難聴							2 (0.2)			1 (0.1)		
乗物酔い							1 (0.1)					
鼓膜穿孔							1 (0.1)					
頭位性回転性めまい							1 (0.1)					
肝胆道系障害	11 (2.4)	5 (1.1)		7 (1.5)	4 (0.9)		34 (2.9)	19 (1.6)	1 (0.1)	10 (0.9)	6 (0.5)	
肝炎	2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.4)	1 (0.2)							
肝細胞損傷	2 (0.4)			2 (0.4)			1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 82）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)					1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
胆石症	1 (0.2)											
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
脂肪肝	1 (0.2)						2 (0.2)					
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	1 (0.1)	
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)							
黄疸	1 (0.2)						1 (0.1)	1 (0.1)				
胆管炎							6 (0.5)	4 (0.3)				
胆嚢炎							3 (0.3)					
胆汁うっ滞							1 (0.1)	1 (0.1)				
肝不全							1 (0.1)		1 (0.1)			
肝機能異常							8 (0.7)	2 (0.2)		3 (0.3)		
肝臓痛							1 (0.1)	1 (0.1)				
高ビリルビン血症							2 (0.2)			1 (0.1)		
胆汁うっ滞性黄疸							4 (0.3)	4 (0.3)				
肝障害							3 (0.3)	3 (0.3)		3 (0.3)	3 (0.3)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-7　Nivolumab 群における有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-4538-21/CA209238 試験 vs 02，03，05，06，08，11，12，15 試験併合）（続き 83）

解析対象集団：All Treated Subjects（ONO-4538-03，11，21），SAF（ONO-4538-02，05，06，08，12，15）

項目	ONO-4538-21 N = 452						ONO-4538-02,03,05,06,08,11,12,15 N = 1159					
因果関係	有害事象			副作用			有害事象			副作用		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
門脈圧亢進症							1 (0.1)	1 (0.1)				
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.4)						3 (0.3)					
あざ	1 (0.2)											
ジルベール症候群	1 (0.2)											
表皮母斑							1 (0.1)					
包茎							2 (0.2)					
製品の問題	1 (0.2)						3 (0.3)	1 (0.1)				
医療機器のゆるみ	1 (0.2)											
医療機器位置異常							1 (0.1)					
医療機器リーク							1 (0.1)					
医療機器閉塞							2 (0.2)	1 (0.1)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
ONO-4538-03，11，21試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-02試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期終了日までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．
ONO-4538-05，06，08，12，15試験：有害事象及び副作用の発現頻度は，治療期開始から治験薬最終投与後28日又は治験薬最終投与後の後治療開始日の早い時点までに発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-8　免疫介在性有害事象の定義

カテゴリー		PT名	
ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	副腎機能不全
		ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY ACUTE	急性副腎皮質機能不全
		HYPOTHALAMIC PITUITARY ADRENAL AXIS SUPPRESSION	視床下部－下垂体－副腎系抑制
		PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY	原発性副腎機能不全
		SECONDARY ADRENOCORTICAL INSUFFICIENCY	続発性副腎皮質機能不全
HYPOPHYSITIS	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	下垂体炎
		HYPOPITUITARISM	下垂体機能低下症
		LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS	リンパ球性下垂体炎
HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS	甲状腺機能低下症／甲状腺炎	ATROPHIC THYROIDITIS	萎縮性甲状腺炎
		AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM	自己免疫性甲状腺機能低下症
		AUTOIMMUNE THYROIDITIS	自己免疫性甲状腺炎
		HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下症
		PRIMARY HYPOTHYROIDISM	原発性甲状腺機能低下症
		SILENT THYROIDITIS	無痛性甲状腺炎
		THYROIDITIS	甲状腺炎
		THYROIDITIS ACUTE	急性甲状腺炎
HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症	BASEDOW'S DISEASE	バセドウ病
		HYPERTHYROIDISM	甲状腺機能亢進症
		PRIMARY HYPERTHYROIDISM	原発性甲状腺機能亢進症
DIABETES MELLITUS	糖尿病	DIABETES MELLITUS	糖尿病
		DIABETIC KETOACIDOSIS	糖尿病性ケトアシドーシス
		FULMINANT TYPE 1 DIABETES MELLITUS	劇症１型糖尿病
		LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS	成人潜在性自己免疫性糖尿病
		TYPE 1 DIABETES MELLITUS	１型糖尿病
DIARRHEA/COLITIS	下痢／大腸炎	AUTOIMMUNE COLITIS	自己免疫性大腸炎

MedDRA ver. 20.0J

出典［5.3.5.1-1.1 Appendix 6.201］

表 2.7.4.7-8　免疫介在性有害事象の定義（続き 1）

カテゴリー		PT名	
		COLITIS	大腸炎
		COLITIS ULCERATIVE	潰瘍性大腸炎
		DIARRHOEA	下痢
		ENTERITIS	小腸炎
		ENTEROCOLITIS	腸炎
HEPATITIS	肝炎	ACUTE HEPATIC FAILURE	急性肝不全
		ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE	慢性肝不全の急性増悪
		ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
		AUTOIMMUNE HEPATITIS	自己免疫性肝炎
		BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加
		DRUG-INDUCED LIVER INJURY	薬物性肝障害
		HEPATIC FAILURE	肝不全
		HEPATITIS	肝炎
		HEPATITIS ACUTE	急性肝炎
		HEPATOTOXICITY	肝毒性
		HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症
		TRANSAMINASES INCREASED	トランスアミナーゼ上昇
PNEUMONITIS	肺臓炎	IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA	特発性間質性肺炎
		INTERSTITIAL LUNG DISEASE	間質性肺疾患
		PNEUMONITIS	肺臓炎
NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION	腎炎／腎機能障害	ACUTE KIDNEY INJURY	急性腎障害
		AUTOIMMUNE NEPHRITIS	自己免疫性腎炎
		BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加
		CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	腎クレアチニン・クリアランス減少

MedDRA ver. 20.0J

表 2.7.4.7-8　免疫介在性有害事象の定義（続き 2）

カテゴリー		PT名	
		HYPERCREATININAEMIA	高クレアチニン血症
		NEPHRITIS	腎炎
		NEPHRITIS ALLERGIC	アレルギー性腎炎
		PARANEOPLASTIC GLOMERULONEPHRITIS	腫瘍随伴性糸球体腎炎
		RENAL FAILURE	腎不全
		RENAL TUBULAR NECROSIS	腎尿細管壊死
		TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS	尿細管間質性腎炎
RASH	発疹	AUTOIMMUNE DERMATITIS	自己免疫性皮膚炎
		DERMATITIS	皮膚炎
		DERMATITIS ALLERGIC	アレルギー性皮膚炎
		DERMATITIS EXFOLIATIVE	剥脱性皮膚炎
		DRUG ERUPTION	薬疹
		ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑
		EXFOLIATIVE RASH	剥脱性発疹
		FIXED ERUPTION	固定疹
		NODULAR RASH	結節性発疹
		PEMPHIGOID	類天疱瘡
		RASH	発疹
		RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性皮疹
		RASH GENERALISED	全身性皮疹
		RASH MACULAR	斑状皮疹
		RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹
		RASH MORBILLIFORM	麻疹様発疹
		RASH PAPULAR	丘疹性皮疹
		RASH PRURITIC	そう痒性皮疹

MedDRA ver. 20.0J

表 2.7.4.7-8　免疫介在性有害事象の定義（続き 3）

カテゴリー		PT名	
		RASH VESICULAR	小水疱性皮疹
		STEVENS-JOHNSON SYNDROME	スティーブンス・ジョンソン症候群
		TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS	中毒性表皮壊死融解症
		TOXIC SKIN ERUPTION	中毒性皮疹
HYPERSENSITIVITY	過敏症	ANAPHYLACTIC REACTION	アナフィラキシー反応
		ANAPHYLACTIC SHOCK	アナフィラキシーショック
		HYPERSENSITIVITY	過敏症
		INFUSION RELATED REACTION	注入に伴う反応

MedDRA ver. 20.0J

表 2.7.4.7-9　その他の留意すべき有害事象の定義

カテゴリー		PT名	
DEMYELINATION EVENT	脱髄事象	ANTI-MYELIN-ASSOCIATED GLYCOPROTEIN ASSOCIATED POLYNEUROPATHY	抗ＭＡＧ抗体関連多発ニューロパチー
		AUTOIMMUNE DEMYELINATING DISEASE	自己免疫性脱髄性疾患
		DEMYELINATION	脱髄
ENCEPHALITIS EVENT	脳炎事象	ACUTE ENCEPHALITIS WITH REFRACTORY, REPETITIVE PARTIAL SEIZURES	難治頻回部分発作重積型急性脳炎
		BICKERSTAFF'S ENCEPHALITIS	ビッカースタッフ型脳炎
		ENCEPHALITIS	脳炎
		ENCEPHALITIS ALLERGIC	アレルギー性脳炎
		ENCEPHALITIS AUTOIMMUNE	自己免疫性脳炎
		ENCEPHALITIS BRAIN STEM	脳幹脳炎
		ENCEPHALITIS HAEMORRHAGIC	出血性脳炎
		ENCEPHALITIS LETHARGICA	嗜眠性脳炎
		ENCEPHALITIS TOXIC	中毒性脳炎
		LIMBIC ENCEPHALITIS	辺縁系脳炎
		LUPUS ENCEPHALITIS	ループス脳炎
		NONINFECTIVE ENCEPHALITIS	非感染性脳炎
		PANENCEPHALITIS	汎脳炎
		RASMUSSEN ENCEPHALITIS	ラスムッセン脳炎
		SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS	亜急性硬化性全脳炎
GUILLAIN-BARRE SYNDROME	ギラン・バレー症候群	GUILLAIN-BARRE SYNDROME	ギラン・バレー症候群
		MILLER FISHER SYNDROME	ミラー・フィッシャー症候群
MYASTHENIC SYNDROME	筋無力症候群	MYASTHENIA GRAVIS	重症筋無力症
		MYASTHENIA GRAVIS CRISIS	重症筋無力症クリーゼ
		MYASTHENIC SYNDROME	筋無力症候群
		OCULAR MYASTHENIA	眼筋無力症
MYOCARDITIS EVENT	心筋炎事象	ALLERGIC MYOCARDITIS	アレルギー性心筋炎
		AUTOIMMUNE MYOCARDITIS	自己免疫性心筋炎

MedDRA ver. 20.0J
出典［5.3.5.1-1.1 Appendix 6.301］

表 2.7.4.7-9　その他の留意すべき有害事象の定義（続き）

カテゴリー		PT名	
		EOSINOPHILIC MYOCARDITIS	好酸球性心筋炎
		MYOCARDITIS	心筋炎
MYOSITIS EVENT	筋炎事象	DERMATOMYOSITIS	皮膚筋炎
		INCLUSION BODY MYOSITIS	封入体筋炎
		MYOSITIS	筋炎
		NECROTISING MYOSITIS	壊死性筋炎
		PARANEOPLASTIC DERMATOMYOSITIS	腫瘍随伴性皮膚筋炎
		POLYMYOSITIS	多発性筋炎
PANCREATITIS EVENT	膵炎事象	AUTOIMMUNE PANCREATITIS	自己免疫性膵炎
		HAEMORRHAGIC NECROTIC PANCREATITIS	出血性壊死性膵炎
		PANCREATITIS	膵炎
		PANCREATITIS ACUTE	急性膵炎
		PANCREATITIS NECROTISING	壊死性膵炎
RHABDOMYOLYSIS EVENT	横紋筋融解症事象	RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解症
UVEITIS EVENT	ぶどう膜炎事象	AUTOIMMUNE UVEITIS	自己免疫性ぶどう膜炎
		CHORIORETINITIS	脈絡網膜炎
		CYCLITIS	毛様体炎
		IRIDOCYCLITIS	虹彩毛様体炎
		IRITIS	虹彩炎
		KERATOUVEITIS	角膜ぶどう膜炎
		UVEITIS	ぶどう膜炎

MedDRA ver. 20.0J

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 452

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	280 (71.6)	103 (26.3)	4 (1.0)	0	N.A.	4 (1.0)	391
	GRADE 1	5 (8.3)	47 (78.3)	7 (11.7)	0	N.A.	1 (1.7)	60
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	N.A.	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	407 (92.9)	26 (5.9)	1 (0.2)	0	0	4 (0.9)	438
	GRADE 1	3 (21.4)	10 (71.4)	0	0	0	1 (7.1)	14
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	369 (85.4)	57 (13.2)	1 (0.2)	0	0	5 (1.2)	432
	GRADE 1	7 (35.0)	9 (45.0)	4 (20.0)	0	0	0	20
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	287 (72.3)	79 (19.9)	27 (6.8)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	397
	GRADE 1	6 (12.2)	30 (61.2)	11 (22.4)	0	0	2 (4.1)	49
	GRADE 2	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0	0	1 (20.0)	5
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

出典［5.3.5.1-1.1 Table S.7.3-SI］

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 1）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 452

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	377 (87.1)	42 (9.7)	9 (2.1)	0	0	5 (1.2)	433
	GRADE 1	5 (26.3)	9 (47.4)	5 (26.3)	0	0	0	19
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	398 (90.5)	34 (7.7)	0	1 (0.2)	0	7 (1.6)	440
	GRADE 1	2 (25.0)	6 (75.0)	0	0	0	0	8
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	4 (100.0)	0	0	0	0	0	4
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	325 (75.1)	94 (21.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.2)	433
	GRADE 1	2 (11.8)	13 (76.5)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	17
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	301 (72.5)	94 (22.7)	9 (2.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	5 (1.2)	415
	GRADE 1	8 (21.6)	25 (67.6)	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.7)	0	37
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 2）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 452

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	399 (93.2)	21 (4.9)	3 (0.7)	0	0	5 (1.2)	428
	GRADE 1	2 (11.8)	6 (35.3)	9 (52.9)	0	0	0	17
	GRADE 2	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	0	0	6
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
CREATININE	GRADE 0	374 (87.2)	45 (10.5)	6 (1.4)	0	0	4 (0.9)	429
	GRADE 1	3 (15.0)	14 (70.0)	3 (15.0)	0	0	0	20
	GRADE 2	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
AMYLASE, TOTAL	GRADE 0	316 (81.2)	45 (11.6)	9 (2.3)	8 (2.1)	1 (0.3)	10 (2.6)	389
	GRADE 1	2 (10.5)	12 (63.2)	1 (5.3)	3 (15.8)	0	1 (5.3)	19
	GRADE 2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 3	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	6 (14.6)	2 (4.9)	1 (2.4)	0	0	32 (78.0)	41
LIPASE, TOTAL	GRADE 0	312 (74.6)	67 (16.0)	10 (2.4)	17 (4.1)	7 (1.7)	5 (1.2)	418
	GRADE 1	6 (42.9)	5 (35.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	14
	GRADE 2	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (40.0)	0	5
	GRADE 3	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	9

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 3）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 452

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	407 (91.1)	35 (7.8)	0	0	0	5 (1.1)	447
	GRADE 1	4 (100.0)	0	0	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
HYPONATREMIA	GRADE 0	364 (82.7)	67 (15.2)	0	4 (0.9)	0	5 (1.1)	440
	GRADE 1	1 (10.0)	8 (80.0)	0	1 (10.0)	0	0	10
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
HYPERKALEMIA	GRADE 0	380 (86.6)	46 (10.5)	8 (1.8)	1 (0.2)	0	4 (0.9)	439
	GRADE 1	4 (44.4)	4 (44.4)	0	0	0	1 (11.1)	9
	GRADE 2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
HYPOKALEMIA	GRADE 0	403 (90.6)	32 (7.2)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)	445
	GRADE 1	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	0	5
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 4）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 452

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	410 (95.6)	14 (3.3)	0	0	0	5 (1.2)	429
	GRADE 1	7 (70.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (7.7)	0	0	0	0	12 (92.3)	13
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	382 (88.2)	42 (9.7)	1 (0.2)	0	3 (0.7)	5 (1.2)	433
	GRADE 1	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (7.7)	0	0	0	0	12 (92.3)	13
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	417 (94.3)	18 (4.1)	0	2 (0.5)	0	5 (1.1)	442
	GRADE 1	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	392 (90.1)	35 (8.0)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	5 (1.1)	435
	GRADE 1	1 (9.1)	9 (81.8)	1 (9.1)	0	0	0	11
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted]

[redacted]20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 5）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 453

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	251 (62.6)	132 (32.9)	6 (1.5)	2 (0.5)	N.A.	10 (2.5)	401
	GRADE 1	5 (10.2)	33 (67.3)	8 (16.3)	0	N.A.	3 (6.1)	49
	GRADE 2	0	0	3 (100.0)	0	N.A.	0	3
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	409 (91.5)	22 (4.9)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	13 (2.9)	447
	GRADE 1	0	6 (100.0)	0	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	408 (94.4)	10 (2.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	12 (2.8)	432
	GRADE 1	14 (66.7)	6 (28.6)	0	0	0	1 (4.8)	21
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	340 (84.6)	36 (9.0)	12 (3.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	11 (2.7)	402
	GRADE 1	21 (46.7)	20 (44.4)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)	45
	GRADE 2	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	5
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 6）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 453

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	401 (91.3)	22 (5.0)	2 (0.5)	0	1 (0.2)	13 (3.0)	439
	GRADE 1	10 (71.4)	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	14
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	354 (81.9)	52 (12.0)	13 (3.0)	3 (0.7)	0	10 (2.3)	432
	GRADE 1	1 (6.7)	13 (86.7)	1 (6.7)	0	0	0	15
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	3 (50.0)	0	0	0	0	3 (50.0)	6
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	275 (64.7)	90 (21.2)	14 (3.3)	30 (7.1)	6 (1.4)	10 (2.4)	425
	GRADE 1	5 (19.2)	16 (61.5)	2 (7.7)	2 (7.7)	0	1 (3.8)	26
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	240 (57.4)	109 (26.1)	13 (3.1)	35 (8.4)	12 (2.9)	9 (2.2)	418
	GRADE 1	10 (29.4)	18 (52.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	2 (5.9)	0	34
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 7）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 453

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	384 (88.7)	24 (5.5)	9 (2.1)	4 (0.9)	0	12 (2.8)	433
	GRADE 1	6 (37.5)	3 (18.8)	5 (31.3)	0	0	2 (12.5)	16
	GRADE 2	0	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	4
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	375 (84.7)	50 (11.3)	5 (1.1)	0	0	13 (2.9)	443
	GRADE 1	2 (20.0)	7 (70.0)	1 (10.0)	0	0	0	10
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
AMYLASE, TOTAL	GRADE 0	324 (82.2)	27 (6.9)	9 (2.3)	8 (2.0)	1 (0.3)	25 (6.3)	394
	GRADE 1	3 (13.6)	11 (50.0)	4 (18.2)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	22
	GRADE 2	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 3	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	5 (14.7)	0	0	0	0	29 (85.3)	34
LIPASE, TOTAL	GRADE 0	308 (74.4)	45 (10.9)	16 (3.9)	24 (5.8)	5 (1.2)	16 (3.9)	414
	GRADE 1	4 (20.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	0	1 (5.0)	20
	GRADE 2	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	0	7
	GRADE 3	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	3
	GRADE 4	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	NOT REPORTED	7 (87.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	8

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 8）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 453

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	412 (92.6)	20 (4.5)	0	0	0	13 (2.9)	445
	GRADE 1	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
HYPONATREMIA	GRADE 0	328 (75.4)	81 (18.6)	0	10 (2.3)	3 (0.7)	13 (3.0)	435
	GRADE 1	4 (26.7)	10 (66.7)	0	1 (6.7)	0	0	15
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
HYPERKALEMIA	GRADE 0	391 (88.7)	33 (7.5)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	13 (2.9)	441
	GRADE 1	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	10
	GRADE 2	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1
HYPOKALEMIA	GRADE 0	386 (86.9)	36 (8.1)	0	7 (1.6)	2 (0.5)	13 (2.9)	444
	GRADE 1	5 (62.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	8
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	1 (100.0)	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:11:17

表 2.7.4.7-10　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（続き 9）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 453

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	398 (92.6)	18 (4.2)	0	0	0	14 (3.3)	430
	GRADE 1	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	6
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	17 (100.0)	17
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	341 (80.0)	60 (14.1)	11 (2.6)	2 (0.5)	0	12 (2.8)	426
	GRADE 1	2 (22.2)	5 (55.6)	0	0	0	2 (22.2)	9
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	17 (100.0)	17
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	424 (94.6)	6 (1.3)	0	1 (0.2)	0	17 (3.8)	448
	GRADE 1	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	393 (89.1)	32 (7.3)	0	0	0	16 (3.6)	441
	GRADE 1	3 (27.3)	7 (63.6)	0	0	0	1 (9.1)	11
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted] 08:11:17

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	9 (60.0)	5 (33.3)	0	0	N.A.	1 (6.7)	15
	GRADE 1	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	N.A.	0	3
	GRADE 2	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	17 (100.0)	0	0	0	0	0	17
	GRADE 1	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	13 (76.5)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	2 (22.2)	6 (66.7)	1 (11.1)	0	0	0	9
	GRADE 1	1 (11.1)	6 (66.7)	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	9
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

出典［5.3.5.1-1.2 Table S.7.3-SI-J］

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 1）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	11 (68.8)	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	1 (6.3)	16
	GRADE 1	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	11 (64.7)	5 (29.4)	0	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	12 (75.0)	3 (18.8)	0	0	0	1 (6.3)	16
	GRADE 1	0	2 (100.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	13 (86.7)	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	15
	GRADE 1	0	3 (100.0)	0	0	0	0	3
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted]

[redacted]20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 2）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	17 (94.4)	0	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	13 (76.5)	3 (17.6)	0	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
AMYLASE, TOTAL	GRADE 0	12 (70.6)	3 (17.6)	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LIPASE, TOTAL	GRADE 0	13 (76.5)	2 (11.8)	1 (5.9)	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	1 (100.0)	0	0	1
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 3）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERNATREMIA	GRADE 0	17 (94.4)	0	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPONATREMIA	GRADE 0	12 (66.7)	5 (27.8)	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERKALEMIA	GRADE 0	14 (77.8)	3 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALEMIA	GRADE 0	16 (88.9)	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 4）

Treatment Group: Nivolumab 3 mg/kg N = 18

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	16 (94.1)	0	0	0	0	1 (5.9)	17
	GRADE 1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	13 (72.2)	4 (22.2)	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	17 (94.4)	0	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	14 (77.8)	3 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)	18
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 5）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 10

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HEMOGLOBIN (A)	GRADE 0	4 (44.4)	5 (55.6)	0	0	N.A.	0	9
	GRADE 1	0	0	1 (100.0)	0	N.A.	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	N.A.	0	0
	GRADE 4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	NOT REPORTED	0	0	0	0	N.A.	0	0
PLATELET COUNT	GRADE 0	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LEUKOCYTES	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)	GRADE 0	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6
	GRADE 1	0	4 (100.0)	0	0	0	0	4
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 6）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 10

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT	GRADE 0	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALKALINE PHOSPHATASE	GRADE 0	8 (80.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	3 (30.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE	GRADE 0	0	6 (75.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	8
	GRADE 1	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 7）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 10

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade						
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
BILIRUBIN, TOTAL	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
CREATININE	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
AMYLASE, TOTAL	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
LIPASE, TOTAL	GRADE 0	8 (88.9)	1 (11.1)	0	0	0	0	9
	GRADE 1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 8）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 10

Lab Test Description	Baseline	Worst Toxicity Grade					Not Reported	Total
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4		
HYPERNATREMIA	GRADE 0	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPONATREMIA	GRADE 0	3 (33.3)	5 (55.6)	0	1 (11.1)	0	0	9
	GRADE 1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERKALEMIA	GRADE 0	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	0	0	9
	GRADE 1	0	1 (100.0)	0	0	0	0	1
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALEMIA	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted] 20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-11　臨床検査のベースラインからの変動の要約（国際単位）（日本人）（続き 9）

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg N = 10

		Worst Toxicity Grade						
Lab Test Description	Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Not Reported	Total
HYPERCALCEMIA	GRADE 0	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOCALCEMIA	GRADE 0	5 (62.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	8
	GRADE 1	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	0	0	2
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPERMAGNESEMIA	GRADE 0	10 (100.0)	0	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	GRADE 0	6 (60.0)	4 (40.0)	0	0	0	0	10
	GRADE 1	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 2	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 3	0	0	0	0	0	0	0
	GRADE 4	0	0	0	0	0	0	0
	NOT REPORTED	0	0	0	0	0	0	0

Toxicity Scale: CTC Version 4.0
Includes laboratory results reported after the first dose and within 30 days of last dose of study therapy.
(A) Per Anemia criteria in CTC version 4.0 there is no grade 4 for hemoglobin. N.A. : not applicable.

[redacted]

[redacted]20[redacted]:08:23:05

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	180 (96.3)	50 (26.7)	0 (0.0)	189 (96.4)	52 (26.5)	0 (0.0)	69 (100.0)	13 (18.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	121 (64.7)	4 (2.1)		135 (68.9)	3 (1.5)		46 (66.7)		
疲労	74 (39.6)	3 (1.6)		88 (44.9)			31 (44.9)		
無力症	33 (17.6)			31 (15.8)	1 (0.5)		8 (11.6)		
発熱	10 (5.3)			16 (8.2)			6 (8.7)		
インフルエンザ様疾患	7 (3.7)			17 (8.7)			7 (10.1)		
末梢性浮腫	8 (4.3)			11 (5.6)			2 (2.9)		
疼痛	6 (3.2)	1 (0.5)		6 (3.1)			2 (2.9)		
腋窩痛	5 (2.7)			2 (1.0)			2 (2.9)		
非心臓性胸痛	3 (1.6)			2 (1.0)	1 (0.5)		4 (5.8)		
悪寒	4 (2.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
粘膜の炎症	3 (1.6)	1 (0.5)		4 (2.0)			1 (1.4)		
カテーテル留置部位疼痛	3 (1.6)			2 (1.0)					
胸痛	4 (2.1)								
歩行障害	3 (1.6)			1 (0.5)					
乾燥症	1 (0.5)			3 (1.5)	1 (0.5)				
胸部不快感				2 (1.0)			1 (1.4)		
顔面浮腫	2 (1.1)						1 (1.4)		
顔面痛	1 (0.5)			1 (0.5)					
局所腫脹	2 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
倦怠感				2 (1.0)					
小結節	1 (0.5)			1 (0.5)					
浮腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
末梢腫脹	1 (0.5)			1 (0.5)					
カテーテル留置部位紅斑				1 (0.5)					
カテーテル留置部位そう痒感				1 (0.5)					
嚢胞	1 (0.5)								
不快感	1 (0.5)								
滲出液	1 (0.5)								
異常感	1 (0.5)								
冷感	1 (0.5)								
熱感				1 (0.5)					
異物反応				1 (0.5)					
全身性浮腫				1 (0.5)					
ヘルニア痛							1 (1.4)		
注入部位内出血							1 (1.4)		
注入部位血管外漏出				1 (0.5)					
注射部位紅斑				1 (0.5)					
腫瘤				1 (0.5)					
腫脹	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
温度変化不耐症	1 (0.5)								
体温調節障害	1 (0.5)								
カテーテル留置部位硬結									
カテーテル留置部位丘疹									
カテーテル留置部位発疹									
早期満腹									
びくびく感									
肉芽腫									
ヘルニア									
高熱									
炎症									
注射部位肉芽腫									
限局性浮腫									
医療機器による疼痛									
医療機器使用部位そう痒感									
粘膜乾燥									
潰瘍									
胃腸障害	111 (59.4)	7 (3.7)		131 (66.8)	11 (5.6)		47 (68.1)	2 (2.9)	
下痢	58 (31.0)	3 (1.6)		78 (39.8)	7 (3.6)		31 (44.9)	1 (1.4)	
悪心	35 (18.7)	1 (0.5)		53 (27.0)			16 (23.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹痛	22 (11.8)			23 (11.7)			8 (11.6)		
便秘	19 (10.2)			21 (10.7)			6 (8.7)		
嘔吐	10 (5.3)	1 (0.5)		20 (10.2)	1 (0.5)		7 (10.1)		
上腹部痛	14 (7.5)			13 (6.6)	1 (0.5)		6 (8.7)		
口内乾燥	14 (7.5)			14 (7.1)			4 (5.8)		
消化不良	5 (2.7)			11 (5.6)			5 (7.2)		
腹部膨満	3 (1.6)			10 (5.1)			2 (2.9)		
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)			10 (5.1)			2 (2.9)		
腹部不快感	7 (3.7)			1 (0.5)			4 (5.8)		
口内炎	3 (1.6)			3 (1.5)			5 (7.2)		
大腸炎	3 (1.6)	1 (0.5)		6 (3.1)	1 (0.5)		1 (1.4)	1 (1.4)	
鼓腸				8 (4.1)			2 (2.9)		
下腹部痛	4 (2.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
痔核	3 (1.6)			2 (1.0)			1 (1.4)		
口腔内痛	3 (1.6)			3 (1.5)					
歯痛	2 (1.1)			2 (1.0)			2 (2.9)		
嚥下障害	1 (0.5)			2 (1.0)			1 (1.4)		
排便回数増加	2 (1.1)			2 (1.0)					
膵炎	2 (1.1)	2 (1.1)		1 (0.5)	1 (0.5)		1 (1.4)		
直腸出血	2 (1.1)			2 (1.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軟便	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
胃炎	1 (0.5)			2 (1.0)					
血便排泄	1 (0.5)			2 (1.0)					
痔出血	2 (1.1)						1 (1.4)		
嚥下痛	1 (0.5)						2 (2.9)		
肛門そう痒症	1 (0.5)			1 (0.5)					
アフタ性潰瘍	2 (1.1)								
齲歯				1 (0.5)			1 (1.4)		
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)								
口腔扁平苔癬	1 (0.5)			1 (0.5)					
肛門周囲痛				1 (0.5)			1 (1.4)		
直腸しぶり	1 (0.5)			1 (0.5)					
歯の知覚過敏	2 (1.1)								
腹部ヘルニア				1 (0.5)					
腹部腫瘤				1 (0.5)					
裂肛	1 (0.5)								
肛門直腸不快感	1 (0.5)								
口唇のひび割れ				1 (0.5)					
顕微鏡的大腸炎							1 (1.4)		
便意切迫	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
小腸炎	1 (0.5)								
腸炎	1 (0.5)								
便量増加				1 (0.5)	1 (0.5)				
変色便	1 (0.5)								
食中毒	1 (0.5)								
胃障害	1 (0.5)								
びらん性胃炎				1 (0.5)					
胃腸障害				1 (0.5)					
消化管運動障害				1 (0.5)					
胃腸音異常	1 (0.5)								
舌炎	1 (0.5)								
舌痛	1 (0.5)								
口の感覚鈍麻							1 (1.4)		
イレウス	1 (0.5)								
口唇浮腫				1 (0.5)					
口唇腫脹				1 (0.5)					
吸収不良				1 (0.5)					
口腔内出血				1 (0.5)					
粘液便				1 (0.5)					
口腔粘膜びらん	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
直腸分泌物	1 (0.5)								
唾液腺腫瘤	1 (0.5)	1 (0.5)							
臍ヘルニア				1 (0.5)					
腹部圧痛									
肛門出血									
肛門潰瘍									
自己免疫性大腸炎									
便習慣変化									
口唇炎									
セリアック病									
潰瘍性大腸炎									
十二指腸潰瘍									
十二指腸炎									
出血性腸炎									
心窩部不快感									
びらん性食道炎									
おくび									
胃潰瘍									
消化管運動過剰									
消化器痛									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
歯肉出血									
歯肉痛									
大腸出血									
大腸穿孔									
大腸ポリープ									
口唇乾燥									
口唇痛									
メレナ									
食道炎									
口腔障害									
膵不全									
口の錯感覚									
肛門周囲紅斑									
直腸炎									
直腸攣縮									
レッチング									
小腸閉塞									
亜イレウス									
舌腫脹									
舌苔									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚および皮下組織障害	102 (54.5)	1 (0.5)		133 (67.9)	3 (1.5)		45 (65.2)	4 (5.8)	
そう痒症	47 (25.1)			58 (29.6)			22 (31.9)		
発疹	44 (23.5)			54 (27.6)	2 (1.0)		17 (24.6)	3 (4.3)	
紅斑	12 (6.4)			14 (7.1)			6 (8.7)		
斑状丘疹状皮疹	6 (3.2)			13 (6.6)			7 (10.1)		
尋常性白斑	11 (5.9)			8 (4.1)			2 (2.9)		
湿疹	10 (5.3)			5 (2.6)			3 (4.3)		
皮膚乾燥	6 (3.2)			7 (3.6)			2 (2.9)		
そう痒性皮疹	6 (3.2)			4 (2.0)			2 (2.9)		
皮膚病変	2 (1.1)			7 (3.6)			3 (4.3)		
脱毛症	4 (2.1)			2 (1.0)			5 (7.2)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)			4 (2.0)			5 (7.2)		
多汗症	2 (1.1)			5 (2.6)			1 (1.4)	1 (1.4)	
全身性そう痒症	3 (1.6)			1 (0.5)			4 (5.8)		
光線角化症				4 (2.0)			2 (2.9)		
過角化	2 (1.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
斑状皮疹	2 (1.1)			3 (1.5)					
丘疹性皮疹				4 (2.0)			1 (1.4)		
皮膚炎	3 (1.6)			1 (0.5)					
寝汗				2 (1.0)			2 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
丘疹	1 (0.5)			3 (1.5)					
光線過敏性反応	3 (1.6)			1 (0.5)					
乾癬	1 (0.5)			3 (1.5)					
皮膚腫瘤	1 (0.5)			3 (1.5)					
日光黒子	3 (1.6)			1 (0.5)					
蕁麻疹	1 (0.5)			2 (1.0)			1 (1.4)		
間擦疹	2 (1.1)			1 (0.5)					
苔癬様角化症				2 (1.0)			1 (1.4)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群				2 (1.0)			1 (1.4)		
乾皮症				3 (1.5)					
ざ瘡	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				
血管浮腫				1 (0.5)			1 (1.4)		
皮膚嚢腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
貨幣状湿疹				2 (1.0)					
白斑症	1 (0.5)						1 (1.4)		
扁平苔癬	1 (0.5)			1 (0.5)					
斑	1 (0.5)			1 (0.5)					
紅斑性皮疹				2 (1.0)					
酒さ				1 (0.5)			1 (1.4)		
表皮肥厚	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血性水疱				1 (0.5)					
皮膚サルコイドーシス				1 (0.5)					
皮膚症状	1 (0.5)								
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)								
水疱性皮膚炎	1 (0.5)								
剥脱性皮膚炎				1 (0.5)					
皮膚症	1 (0.5)								
毛孔拡大腫	1 (0.5)								
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1 (0.5)	1 (0.5)							
斑状出血	1 (0.5)								
全身紅斑	1 (0.5)								
毛髪成長異常							1 (1.4)		
嵌入爪	1 (0.5)								
黒子				1 (0.5)					
白斑				1 (0.5)					
青藍色状態							1 (1.4)		
汗疹							1 (1.4)		
爪床圧痛				1 (0.5)					
爪変色	1 (0.5)								
爪の障害	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
爪成長異常							1 (1.4)		
色素沈着障害							1 (1.4)		
紫斑	1 (0.5)								
痂皮				1 (0.5)					
瘢痕痛				1 (0.5)					
脂漏性皮膚炎				1 (0.5)					
皮膚色素脱失							1 (1.4)		
皮膚変色				1 (0.5)					
皮膚障害	1 (0.5)								
皮膚剥脱							1 (1.4)		
皮膚亀裂				1 (0.5)					
皮膚硬結				1 (0.5)					
皮膚腫脹				1 (0.5)					
皮膚毒性	1 (0.5)								
皮膚潰瘍	1 (0.5)								
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.5)								
円形脱毛症									
水疱									
蝶形皮疹									
接触皮膚炎									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異汗性湿疹									
多形紅斑									
結節性紅斑									
皮下出血									
毛髪変色									
爪色素沈着									
神経皮膚炎									
皮膚疼痛									
天疱瘡									
全身性皮疹									
皮膚灼熱感									
皮膚色素過剰									
皮膚色素減少									
皮膚刺激									
日光皮膚炎									
顔面腫脹									
中毒性皮疹									
感染症および寄生虫症	87 (46.5)	7 (3.7)		89 (45.4)	4 (2.0)		32 (46.4)	1 (1.4)	
ウイルス性上気道感染	22 (11.8)			24 (12.2)			6 (8.7)		
上気道感染	13 (7.0)			17 (8.7)			11 (15.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
蜂巣炎	9 (4.8)	5 (2.7)		8 (4.1)	1 (0.5)				
副鼻腔炎	6 (3.2)			9 (4.6)			2 (2.9)		
尿路感染	7 (3.7)			9 (4.6)			1 (1.4)		
インフルエンザ	5 (2.7)			7 (3.6)			1 (1.4)		
気管支炎	2 (1.1)			4 (2.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
鼻炎	4 (2.1)			1 (0.5)			2 (2.9)		
感染				5 (2.6)			1 (1.4)		
口腔ヘルペス	3 (1.6)			2 (1.0)			1 (1.4)		
結膜炎	4 (2.1)			1 (0.5)					
歯感染	3 (1.6)			1 (0.5)			1 (1.4)		
ウイルス感染	3 (1.6)			1 (0.5)			1 (1.4)		
胃腸炎	2 (1.1)			1 (0.5)			1 (1.4)		
歯肉炎	1 (0.5)			3 (1.5)					
帯状疱疹	3 (1.6)			1 (0.5)					
爪真菌症							4 (5.8)		
カンジダ感染				2 (1.0)			1 (1.4)		
膀胱炎	2 (1.1)			1 (0.5)					
耳感染	2 (1.1)						1 (1.4)		
丹毒	1 (0.5)			2 (1.0)					
下気道感染	2 (1.1)			1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
鼻咽頭炎	2 (1.1)			1 (0.5)					
皮膚感染				2 (1.0)			1 (1.4)		
扁桃炎	2 (1.1)			1 (0.5)					
毛包炎	2 (1.1)								
真菌感染				2 (1.0)					
皮膚真菌感染	1 (0.5)			1 (0.5)					
せつ	1 (0.5)						1 (1.4)		
ウイルス性胃腸炎				2 (1.0)					
口腔カンジダ症	2 (1.1)								
直腸周囲膿瘍	1 (0.5)			1 (0.5)					
咽頭炎	2 (1.1)								
肺炎	2 (1.1)	1 (0.5)							
膿疱性皮疹	1 (0.5)			1 (0.5)					
ブドウ球菌感染				2 (1.0)	2 (1.0)				
外陰腟真菌感染				2 (1.0)					
四肢膿瘍	1 (0.5)								
虫垂炎				1 (0.5)	1 (0.5)				
無症候性細菌尿				1 (0.5)					
ブラストシスティス感染				1 (0.5)					
クロストリジウム・ディフィシレ感染				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚糸状菌症	1 (0.5)								
医療機器関連感染				1 (0.5)					
外耳蜂巣炎				1 (0.5)					
硬膜外膿瘍				1 (0.5)					
真菌性性器感染				1 (0.5)					
ヘルペス眼感染	1 (0.5)								
ヘルペスウイルス感染				1 (0.5)					
麦粒腫				1 (0.5)					
感染性漿液腫	1 (0.5)	1 (0.5)							
迷路炎	1 (0.5)								
限局性感染				1 (0.5)					
乳腺炎	1 (0.5)								
乳様突起炎							1 (1.4)	1 (1.4)	
無菌性髄膜炎							1 (1.4)		
粘膜感染							1 (1.4)		
鼻膿瘍	1 (0.5)								
爪囲炎	1 (0.5)								
耳下腺炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
レンサ球菌性咽頭炎				1 (0.5)					
処置後感染							1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
術後膿瘍							1 (1.4)		
気道感染				1 (0.5)					
軟部組織感染	1 (0.5)								
ブドウ球菌性菌血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
股部白癬				1 (0.5)					
白癬感染	1 (0.5)								
真菌性舌感染				1 (0.5)					
歯膿瘍	1 (0.5)								
気管炎	1 (0.5)								
腟感染				1 (0.5)					
ウイルス性鼻炎				1 (0.5)					
急性副鼻腔炎									
カンピロバクター胃腸炎									
カテーテル留置部位感染									
慢性副鼻腔炎									
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎									
脳炎									
精巣上体炎									
眼感染									
性器カンジダ症									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
陰部ヘルペス									
ヘリコバクター性胃炎									
伝染性単核症									
リンパ管炎									
髄膜炎									
脊髄炎									
爪感染									
口腔真菌感染									
精巣炎									
外耳炎									
中耳炎									
会陰膿瘍									
扁桃周囲炎									
細菌性咽頭炎									
咽頭扁桃炎									
偽膜性大腸炎									
化膿									
敗血症									
副鼻腔気管支炎									
皮下組織膿瘍									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
足部白癬									
細菌性尿路感染									
腸球菌性尿路感染									
尿路性敗血症									
水痘帯状疱疹ウイルス感染									
創傷感染									
筋骨格系および結合組織障害	76 (40.6)			93 (47.4)	4 (2.0)		31 (44.9)		
関節痛	30 (16.0)			41 (20.9)	2 (1.0)		16 (23.2)		
筋肉痛	26 (13.9)			26 (13.3)	1 (0.5)		11 (15.9)		
背部痛	14 (7.5)			21 (10.7)			9 (13.0)		
四肢痛	19 (10.2)			15 (7.7)			4 (5.8)		
筋骨格痛	13 (7.0)			7 (3.6)			2 (2.9)		
頚部痛	5 (2.7)			7 (3.6)	1 (0.5)				
筋痙縮	3 (1.6)			4 (2.0)			2 (2.9)		
関節炎	2 (1.1)			4 (2.0)			1 (1.4)		
筋骨格系胸痛	3 (1.6)			3 (1.5)			1 (1.4)		
筋骨格硬直	3 (1.6)			4 (2.0)					
関節腫脹	4 (2.1)			2 (1.0)					
筋力低下	4 (2.1)			2 (1.0)					
腱炎	4 (2.1)			2 (1.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節硬直	1 (0.5)			3 (1.5)	1 (0.5)		1 (1.4)		
筋骨格不快感	1 (0.5)			2 (1.0)			2 (2.9)		
側腹部痛	2 (1.1)			2 (1.0)					
鼡径部痛	2 (1.1)			2 (1.0)					
骨痛	1 (0.5)			2 (1.0)					
関節可動域低下				3 (1.5)					
腱痛	2 (1.1)			1 (0.5)					
滑液包炎	2 (1.1)								
四肢不快感	1 (0.5)			1 (0.5)					
筋拘縮	2 (1.1)								
筋緊張				1 (0.5)			1 (1.4)		
変形性関節症				2 (1.0)					
顎痛				1 (0.5)			1 (1.4)		
脊椎痛	1 (0.5)			1 (0.5)					
顎関節症候群				2 (1.0)	1 (0.5)				
骨嚢腫	1 (0.5)								
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.5)								
軟骨石灰化症				1 (0.5)					
肋軟骨炎				1 (0.5)					
椎間板突出	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
神経障害性関節症				1 (0.5)					
関節周囲炎	1 (0.5)								
多発性関節炎	1 (0.5)								
リウマチ性多発筋痛				1 (0.5)					
変形性脊椎症	1 (0.5)								
脊椎炎	1 (0.5)								
滑膜炎				1 (0.5)					
腱鞘炎				1 (0.5)					
関節障害									
尾骨痛									
デュプイトラン拘縮									
外骨腫									
顎骨嚢胞									
四肢腫瘤									
膝蓋大腿関節痛症候群									
多発性筋炎									
滑液嚢腫									
斜頚									
神経系障害	75 (40.1)	5 (2.7)		83 (42.3)	3 (1.5)		24 (34.8)	1 (1.4)	
頭痛	45 (24.1)	2 (1.1)		50 (25.5)			11 (15.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
浮動性めまい	17 (9.1)			23 (11.7)			3 (4.3)		
錯感覚	4 (2.1)			13 (6.6)			3 (4.3)		
味覚異常	4 (2.1)			8 (4.1)			1 (1.4)		
感覚鈍麻	4 (2.1)			2 (1.0)			1 (1.4)		
坐骨神経痛	4 (2.1)			2 (1.0)			1 (1.4)		
記憶障害	1 (0.5)			1 (0.5)			3 (4.3)		
異常感覚	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (2.9)		
嗜眠	3 (1.6)			1 (0.5)					
手根管症候群	3 (1.6)	1 (0.5)							
頭蓋内動脈瘤				2 (1.0)			1 (1.4)		
片頭痛	1 (0.5)						2 (2.9)		
失神寸前の状態	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (1.0)					
健忘	2 (1.1)								
注意力障害	1 (0.5)						1 (1.4)		
神経痛	1 (0.5)						1 (1.4)		
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)			1 (0.5)					
神経毒性	1 (0.5)						1 (1.4)		
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)			1 (0.5)					
振戦				2 (1.0)					
自律神経失調	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軸索型ニューロパチー				1 (0.5)					
頚動脈硬化症				1 (0.5)					
頚動脈閉塞				1 (0.5)					
脳血管発作				1 (0.5)	1 (0.5)				
体位性めまい							1 (1.4)		
構語障害				1 (0.5)	1 (0.5)				
起立障害				1 (0.5)					
頭蓋内出血	1 (0.5)	1 (0.5)							
同名性半盲	1 (0.5)	1 (0.5)							
不全片麻痺				1 (0.5)					
知覚過敏							1 (1.4)		
意識消失	1 (0.5)	1 (0.5)							
運動障害	1 (0.5)								
不全麻痺				1 (0.5)					
部分発作				1 (0.5)					
下肢静止不能症候群				1 (0.5)					
感覚障害	1 (0.5)								
傾眠				1 (0.5)					
失神							1 (1.4)	1 (1.4)	
緊張性頭痛				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
一過性脳虚血発作				1 (0.5)	1 (0.5)				
三叉神経障害	1 (0.5)								
椎骨動脈閉塞				1 (0.5)					
無嗅覚									
運動失調									
平衡障害									
意識レベルの低下									
顔面神経障害									
顔面麻痺									
顔面不全麻痺									
筋緊張亢進									
筋緊張低下									
第４脳神経障害									
ミラー・フィッシャー症候群									
単麻痺									
神経サルコイドーシス									
多発ニューロパチー									
睡眠の質低下									
副鼻腔炎に伴う頭痛									
会話障害									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	75 (40.1)	4 (2.1)		74 (37.8)	1 (0.5)		29 (42.0)	1 (1.4)	
咳嗽	33 (17.6)			33 (16.8)			16 (23.2)		
呼吸困難	17 (9.1)	1 (0.5)		15 (7.7)	1 (0.5)		4 (5.8)		
口腔咽頭痛	13 (7.0)			13 (6.6)			3 (4.3)		
鼻閉	10 (5.3)			9 (4.6)			4 (5.8)		
鼻漏	6 (3.2)			6 (3.1)			1 (1.4)		
湿性咳嗽	6 (3.2)			5 (2.6)			1 (1.4)		
カタル	6 (3.2)			2 (1.0)			2 (2.9)		
労作性呼吸困難	3 (1.6)			3 (1.5)			4 (5.8)		
鼻出血	3 (1.6)			3 (1.5)			2 (2.9)		
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)			3 (1.5)			3 (4.3)		
肺臓炎	2 (1.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
上気道咳症候群	1 (0.5)			5 (2.6)					
発声障害	2 (1.1)			3 (1.5)					
咽喉乾燥	1 (0.5)			2 (1.0)					
気管支分泌増加	3 (1.6)								
肺塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)			1 (1.4)	1 (1.4)	
気道うっ血	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
副鼻腔うっ血	1 (0.5)			2 (1.0)					
咽喉刺激感	1 (0.5)			2 (1.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴	1 (0.5)			2 (1.0)					
喘息	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
ラ音	1 (0.5)						1 (1.4)		
くしゃみ	2 (1.1)								
頻呼吸	2 (1.1)								
アレルギー性咳嗽	1 (0.5)								
喘息クリーゼ	1 (0.5)								
気管支拡張症				1 (0.5)					
気管支痙攣	1 (0.5)	1 (0.5)							
慢性閉塞性肺疾患							1 (1.4)		
喀血	1 (0.5)								
しゃっくり				1 (0.5)					
過換気							1 (1.4)		
鼻部不快感				1 (0.5)					
鼻乾燥				1 (0.5)					
口腔咽頭不快感							1 (1.4)		
副鼻腔不快感							1 (1.4)		
咽頭浮腫				1 (0.5)					
肺腫瘤				1 (0.5)					
睡眠時無呼吸症候群							1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
扁桃肥大							1 (1.4)		
上気道の炎症				1 (0.5)					
アレルギー性気管支炎									
無気肺									
気管支狭窄									
低酸素症									
喉頭の炎症									
喉頭痛									
肺障害									
肺浸潤									
咽頭紅斑									
肺線維症									
肺毒性									
呼吸障害									
気道の炎症									
副鼻腔痛									
扁桃結石									
臨床検査	46 (24.6)	15 (8.0)		65 (33.2)	15 (7.7)		18 (26.1)	6 (8.7)	
リパーゼ増加	9 (4.8)	7 (3.7)		18 (9.2)	11 (5.6)		8 (11.6)	4 (5.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.3)	1 (0.5)		20 (10.2)	3 (1.5)		3 (4.3)	1 (1.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.3)			15 (7.7)	1 (0.5)		3 (4.3)	1 (1.4)	
アミラーゼ増加	8 (4.3)	4 (2.1)		14 (7.1)	5 (2.6)		4 (5.8)	2 (2.9)	
血中クレアチニン増加	4 (2.1)			4 (2.0)			1 (1.4)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (2.1)	1 (0.5)		3 (1.5)			2 (2.9)		
体重減少	4 (2.1)			5 (2.6)					
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.6)			4 (2.0)			1 (1.4)		
血中ビリルビン増加	2 (1.1)			3 (1.5)			2 (2.9)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2 (1.1)		2 (1.0)	2 (1.0)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)			1 (0.5)					
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)			2 (1.0)					
コルチゾール減少				2 (1.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
リンパ球数減少	1 (0.5)			2 (1.0)					
血小板数減少				2 (1.0)			1 (1.4)		
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.1)	1 (0.5)		1 (0.5)					
体重増加	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
血中コレステロール増加	1 (0.5)			1 (0.5)					
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
血中尿素増加	1 (0.5)			1 (0.5)					
体温上昇	2 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
好中球数減少				2 (1.0)					
白血球数減少	1 (0.5)			1 (0.5)					
肺生検				1 (0.5)					
血中クレアチニン減少	1 (0.5)								
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (0.5)					
血圧低下				1 (0.5)					
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)								
カンピロバクター検査陽性				1 (0.5)					
心雑音	1 (0.5)								
クロストリジウム検査陽性	1 (0.5)								
コルチゾール増加				1 (0.5)					
腎クレアチニン・クリアランス増加				1 (0.5)					
心電図異常				1 (0.5)					
心拍数増加				1 (0.5)					
ヘリコバクター検査陽性							1 (1.4)		
リパーゼ				1 (0.5)					
肝機能検査異常	1 (0.5)								
酸素飽和度低下	1 (0.5)								
総蛋白減少				1 (0.5)					
ブドウ球菌検査陽性				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
甲状腺機能検査異常							1 (1.4)		
サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン増加				1 (0.5)					
サイロキシン増加	1 (0.5)								
遊離トリヨードチロニン増加				1 (0.5)					
ビタミンD減少				1 (0.5)					
アスペルギルス検査陽性									
好塩基球数増加									
血中カリウム減少									
血中テストステロン減少									
Ｃ－反応性蛋白増加									
サイトメガロウイルス検査陽性									
駆出率減少									
好酸球数増加									
真菌検査陽性									
ヘマトクリット減少									
ヘモグロビン減少									
ヘモグロビン増加									
肝酵素上昇									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肝機能検査値上昇									
好中球数増加									
トリヨードチロニン減少									
遊離トリヨードチロニン減少									
トリヨードチロニン増加									
白血球数増加									
内分泌障害	36 (19.3)	2 (1.1)		45 (23.0)	3 (1.5)		12 (17.4)		
甲状腺機能低下症	21 (11.2)			23 (11.7)	1 (0.5)		8 (11.6)		
甲状腺機能亢進症	15 (8.0)			19 (9.7)	1 (0.5)		3 (4.3)		
甲状腺炎	3 (1.6)			5 (2.6)			1 (1.4)		
下垂体炎	2 (1.1)	1 (0.5)		3 (1.5)	1 (0.5)		2 (2.9)		
副腎機能不全	3 (1.6)	1 (0.5)		2 (1.0)					
尿崩症	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
急性副腎皮質機能不全				1 (0.5)	1 (0.5)				
副腎皮質刺激ホルモン欠損症				1 (0.5)					
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.5)								
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.5)								
バセドウ病	1 (0.5)								
グルココルチコイド欠乏症	1 (0.5)								
甲状腺腫	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副甲状腺機能亢進症				1 (0.5)					
リンパ球性下垂体炎				1 (0.5)					
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.5)								
甲状腺障害	1 (0.5)								
副腎抑制									
性腺機能低下									
下垂体機能低下症									
視床下部－下垂体障害									
続発性性腺機能低下									
代謝および栄養障害	28 (15.0)	2 (1.1)		47 (24.0)	2 (1.0)		10 (14.5)		
食欲減退	14 (7.5)			20 (10.2)			4 (5.8)		
低ナトリウム血症	3 (1.6)	1 (0.5)		5 (2.6)			2 (2.9)		
高血糖	2 (1.1)			4 (2.0)			2 (2.9)		
脱水	2 (1.1)			2 (1.0)			1 (1.4)		
高カルシウム血症				5 (2.6)					
低カリウム血症	2 (1.1)			3 (1.5)					
低カルシウム血症	1 (0.5)			2 (1.0)			1 (1.4)		
低リン酸血症	1 (0.5)			2 (1.0)					
ビタミンD欠乏				2 (1.0)			1 (1.4)		
コントロール不良の糖尿病	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
痛風	2 (1.1)								
低マグネシウム血症	1 (0.5)			1 (0.5)					
食欲亢進	2 (1.1)								
鉄欠乏				2 (1.0)					
糖尿病				1 (0.5)					
食物渇望							1 (1.4)		
劇症 1 型糖尿病	1 (0.5)	1 (0.5)							
耐糖能障害				1 (0.5)					
高アミラーゼ血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
高クロール血症				1 (0.5)					
高コレステロール血症	1 (0.5)								
高カリウム血症				1 (0.5)					
高マグネシウム血症				1 (0.5)					
高ナトリウム血症				1 (0.5)					
高トリグリセリド血症				1 (0.5)					
高尿酸血症				1 (0.5)					
低アルブミン血症							1 (1.4)		
低血糖				1 (0.5)					
過小食				1 (0.5)					
ラクトース不耐性	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
代謝性アシドーシス				1 (0.5)					
細胞死									
高リパーゼ血症									
高脂血症									
過食									
低蛋白血症									
栄養障害									
血管障害	34 (18.2)	6 (3.2)		27 (13.8)	4 (2.0)		16 (23.2)		
高血圧	13 (7.0)	5 (2.7)		14 (7.1)	3 (1.5)		6 (8.7)		
リンパ浮腫	7 (3.7)			5 (2.6)			4 (5.8)		
ほてり	5 (2.7)			3 (1.5)			4 (5.8)		
低血圧	5 (2.7)	1 (0.5)		2 (1.0)	1 (0.5)		2 (2.9)		
潮紅	2 (1.1)			1 (0.5)			1 (1.4)		
血腫	2 (1.1)			1 (0.5)					
深部静脈血栓症	1 (0.5)			1 (0.5)					
出血	1 (0.5)			1 (0.5)					
起立性低血圧	1 (0.5)			1 (0.5)					
動脈瘤							1 (1.4)		
虚血				1 (0.5)					
末梢静脈疾患	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
レイノー現象				1 (0.5)					
毛細血管漏出症候群									
塞栓症									
間欠性跛行									
頚静脈血栓症									
リンパ嚢腫									
静脈炎									
側頭動脈炎									
血栓性静脈炎									
静脈瘤									
四肢静脈血栓症									
精神障害	34 (18.2)	1 (0.5)		31 (15.8)	1 (0.5)		11 (15.9)		
不眠症	15 (8.0)			14 (7.1)			6 (8.7)		
不安	12 (6.4)			6 (3.1)			6 (8.7)		
うつ病	4 (2.1)			7 (3.6)					
易刺激性	1 (0.5)			3 (1.5)					
錯乱状態	2 (1.1)	1 (0.5)		1 (0.5)					
抑うつ気分	3 (1.6)								
激越				2 (1.0)					
睡眠障害	1 (0.5)			1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異常な夢				1 (0.5)					
アルコール乱用				1 (0.5)					
不安障害				1 (0.5)					
依存				1 (0.5)	1 (0.5)				
気分変化				1 (0.5)					
パニック発作	1 (0.5)								
精神運動制止遅滞	1 (0.5)								
落ち着きのなさ	1 (0.5)								
ストレス							1 (1.4)		
精神活動過多							1 (1.4)		
リビドー減退									
リビドー障害									
気分動揺									
音恐怖症									
涙ぐむ									
傷害、中毒および処置合併症	25 (13.4)			35 (17.9)	1 (0.5)		8 (11.6)		
転倒	4 (2.1)			6 (3.1)			1 (1.4)		
注入に伴う反応	6 (3.2)			3 (1.5)			1 (1.4)		
挫傷	3 (1.6)						3 (4.3)		
節足動物咬傷	1 (0.5)			4 (2.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
処置による疼痛	3 (1.6)			2 (1.0)					
靭帯捻挫				2 (1.0)			1 (1.4)		
四肢損傷				2 (1.0)					
肉離れ				1 (0.5)			1 (1.4)		
外傷後疼痛				1 (0.5)			1 (1.4)		
漿液腫				2 (1.0)					
外傷性骨折	1 (0.5)			1 (0.5)					
創傷	2 (1.1)								
創部分泌	1 (0.5)			1 (0.5)					
肛門損傷	1 (0.5)								
動物咬傷							1 (1.4)		
頭蓋脳損傷				1 (0.5)	1 (0.5)				
上顎炎				1 (0.5)					
眼挫傷							1 (1.4)		
足骨折	1 (0.5)								
消化管ストーマ合併症				1 (0.5)					
手骨折	1 (0.5)								
頭部損傷	1 (0.5)								
切開部位紅斑				1 (0.5)					
切開部位痛				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節損傷	1 (0.5)								
裂傷				1 (0.5)					
筋断裂	1 (0.5)								
処置部位反応				1 (0.5)					
網膜損傷				1 (0.5)					
皮膚損傷	1 (0.5)								
脊椎骨折				1 (0.5)					
サンバーン				1 (0.5)					
血管偽動脈瘤							1 (1.4)		
創離開				1 (0.5)					
節足動物刺傷									
鎖骨骨折									
角膜擦過傷									
擦過傷									
骨折									
切開部位浮腫									
切開部位そう痒感									
瘢痕ヘルニア									
半月板損傷									
神経損傷									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肋骨骨折									
引っかき傷									
軟部組織損傷									
歯牙損傷									
血管確保合併症									
創合併症									
創傷出血									
眼障害	31 (16.6)			26 (13.3)	1 (0.5)		10 (14.5)		
眼乾燥	6 (3.2)			6 (3.1)			3 (4.3)		
霧視	6 (3.2)			6 (3.1)			1 (1.4)		
流涙増加	2 (1.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
眼そう痒症	3 (1.6)			1 (0.5)			1 (1.4)		
視力障害	2 (1.1)			2 (1.0)			1 (1.4)		
結膜出血	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (2.9)		
眼充血	3 (1.6)			1 (0.5)					
白内障				2 (1.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
眼窩周囲浮腫	2 (1.1)			1 (0.5)					
ぶどう膜炎	2 (1.1)						1 (1.4)		
加齢黄斑変性				2 (1.0)					
眼瞼炎	1 (0.5)						1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼瞼痙攣	1 (0.5)			1 (0.5)					
結膜充血	1 (0.5)			1 (0.5)					
眼刺激				2 (1.0)					
眼部不快感				2 (1.0)					
羞明	1 (0.5)						1 (1.4)		
視力低下	1 (0.5)			1 (0.5)					
眼精疲労	1 (0.5)								
失明				1 (0.5)					
霰粒腫				1 (0.5)					
糖尿病網膜症	1 (0.5)								
上強膜炎	1 (0.5)								
眼脂				1 (0.5)					
眼球浮腫	1 (0.5)								
眼瞼浮腫				1 (0.5)					
光視症							1 (1.4)		
眼球乾燥症	1 (0.5)								
調節障害									
結膜血管障害									
アレルギー性結膜炎									
複視									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼の障害									
眼混濁									
眼痛									
眼部腫脹									
眼瞼嚢胞									
遠視									
涙器障害									
黄斑円孔									
近視									
高眼圧症									
網膜動脈閉塞									
硝子体剥離									
硝子体浮遊物									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17 (9.1)	7 (3.7)		22 (11.2)	8 (4.1)		9 (13.0)		
メラノサイト性母斑	2 (1.1)			4 (2.0)			3 (4.3)		
再発黒色腫	4 (2.1)	1 (0.5)		4 (2.0)	3 (1.5)				
基底細胞癌	2 (1.1)			3 (1.5)	1 (0.5)		2 (2.9)		
脂漏性角化症	2 (1.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
扁平上皮癌				3 (1.5)	2 (1.0)		1 (1.4)		
悪性黒色腫	3 (1.6)	3 (1.6)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
悪性新生物	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (1.0)	1 (0.5)				
線維性組織球腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
皮膚乳頭腫							2 (2.9)		
良性腺腫	1 (0.5)								
ボーエン病				1 (0.5)	1 (0.5)				
乳癌				1 (0.5)	1 (0.5)				
慢性リンパ性白血病				1 (0.5)					
異形成母斑	1 (0.5)								
血管腫				1 (0.5)					
ケラトアカントーマ				1 (0.5)					
脂肪腫	1 (0.5)								
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.5)	1 (0.5)							
前立腺新生物							1 (1.4)		
新生物再発	1 (0.5)	1 (0.5)							
皮膚癌				1 (0.5)					
良性毛包腫瘍									
乳頭様甲状腺癌									
下垂体の良性腫瘍									
肉腫症									
舌扁平上皮癌									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血液およびリンパ系障害	9 (4.8)	1 (0.5)		14 (7.1)			3 (4.3)		
貧血	3 (1.6)			6 (3.1)			2 (2.9)		
リンパ節症	1 (0.5)			4 (2.0)			1 (1.4)		
リンパ球減少症	2 (1.1)								
好中球減少症				2 (1.0)					
播種性血管内凝固	1 (0.5)	1 (0.5)							
好酸球増加症				1 (0.5)					
著明な白血球増多	1 (0.5)								
リンパ節痛	1 (0.5)								
縦隔リンパ節腫脹				1 (0.5)					
小赤血球症	1 (0.5)								
血小板減少症	1 (0.5)								
腹部リンパ節腫脹									
白血球増加症									
白血球減少症									
リンパ球増加症									
リンパ組織過形成									
血栓性血小板減少性紫斑病									
免疫系障害	13 (7.0)			10 (5.1)	1 (0.5)		3 (4.3)		
季節性アレルギー	5 (2.7)			6 (3.1)			1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
サルコイドーシス	2 (1.1)			2 (1.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
造影剤反応	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
過敏症	2 (1.1)			1 (0.5)					
造影剤アレルギー	2 (1.1)								
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.5)								
サイトカイン放出症候群									
薬物過敏症									
ハシトキシコーシス									
心臓障害	9 (4.8)			16 (8.2)	1 (0.5)				
動悸	5 (2.7)			8 (4.1)					
心房細動	1 (0.5)			5 (2.6)					
洞性頻脈				2 (1.0)					
狭心症				1 (0.5)					
不整脈	1 (0.5)								
右脚ブロック	1 (0.5)								
心障害				1 (0.5)					
期外収縮				1 (0.5)					
心筋虚血				1 (0.5)	1 (0.5)				
洞性徐脈				1 (0.5)					
頻脈	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
心房粗動									
徐脈									
心臓内血栓									
左室機能不全									
収縮機能障害									
腎および尿路障害	10 (5.3)	2 (1.1)		11 (5.6)	1 (0.5)		4 (5.8)		
排尿困難	3 (1.6)			2 (1.0)			1 (1.4)		
急性腎障害	2 (1.1)			1 (0.5)					
尿失禁	2 (1.1)			1 (0.5)					
頻尿				2 (1.0)					
糖尿病性腎症				1 (0.5)					
血尿							1 (1.4)		
白血球尿				1 (0.5)					
尿意切迫							1 (1.4)		
腎結石症	1 (0.5)	1 (0.5)							
多尿							1 (1.4)		
蛋白尿				1 (0.5)	1 (0.5)				
腎仙痛	1 (0.5)	1 (0.5)							
腎障害				1 (0.5)					
腎不全	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腎機能障害				1 (0.5)					
尿路閉塞	1 (0.5)	1 (0.5)							
尿臭異常				1 (0.5)					
膀胱痛									
着色尿									
出血性膀胱炎									
非感染性膀胱炎									
緊張性膀胱									
夜間頻尿									
腎前性腎不全									
腎臓痛									
尿閉									
尿路障害									
尿路痛									
生殖系および乳房障害	9 (4.8)			10 (5.1)	2 (1.0)		3 (4.3)		
勃起不全	1 (0.5)			1 (0.5)					
月経障害	1 (0.5)			1 (0.5)					
無月経				1 (0.5)	1 (0.5)				
良性前立腺肥大症				1 (0.5)	1 (0.5)				
乳房硬結	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
乳房痛							1 (1.4)		
子宮頚部の炎症							1 (1.4)		
性交困難				1 (0.5)					
子宮内膜肥厚	1 (0.5)								
性器発疹				1 (0.5)					
女性化乳房	1 (0.5)								
不正子宮出血				1 (0.5)					
乳頭浮腫	1 (0.5)								
性器浮腫				1 (0.5)					
骨盤痛				1 (0.5)					
陰茎紅斑	1 (0.5)								
陰茎腫脹							1 (1.4)		
陰部そう痒症	1 (0.5)								
自発陰茎勃起	1 (0.5)								
精巣痛							1 (1.4)		
外陰腟乾燥				1 (0.5)					
外陰腟痛				1 (0.5)					
後天性包茎									
乳房腫瘤									
月経困難症									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器出血									
不規則月経									
卵巣嚢胞									
骨盤不快感									
腟分泌物									
外陰腟そう痒症									
耳および迷路障害	4 (2.1)			11 (5.6)			4 (5.8)		
回転性めまい	1 (0.5)			4 (2.0)			1 (1.4)		
耳痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
耳鳴				2 (1.0)			1 (1.4)		
耳垢栓塞				1 (0.5)					
片耳難聴							1 (1.4)		
耳閉	1 (0.5)								
耳不快感				1 (0.5)					
耳そう痒症				1 (0.5)					
聴力低下							1 (1.4)		
中耳の炎症				1 (0.5)					
耳漏	1 (0.5)								
難聴									
耳異常感覚									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
頭位性回転性めまい									
肝胆道系障害	5 (2.7)	3 (1.6)		6 (3.1)	2 (1.0)				
肝炎				2 (1.0)	1 (0.5)				
肝細胞損傷	1 (0.5)			1 (0.5)					
自己免疫性肝炎				1 (0.5)	1 (0.5)				
胆石症	1 (0.5)								
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (0.5)							
脂肪肝				1 (0.5)					
急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)							
黄疸				1 (0.5)					
胆嚢炎									
急性胆嚢炎									
胆汁うっ滞									
肝機能異常									
肝胆道系疾患									
肝毒性									
先天性、家族性および遺伝性障害				2 (1.0)					
あざ				1 (0.5)					
ジルベール症候群				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-12　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における有害事象の発現頻度（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
製品の問題				1 (0.5)					
医療機器のゆるみ				1 (0.5)					
不明									
不明									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	190 (97.9)	116 (59.8)	0 (0.0)	211 (98.6)	110 (51.4)	0 (0.0)	45 (100.0)	24 (53.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	135 (69.6)	7 (3.6)		150 (70.1)	10 (4.7)		35 (77.8)	1 (2.2)	
疲労	81 (41.8)	1 (0.5)		86 (40.2)	2 (0.9)		18 (40.0)	1 (2.2)	
無力症	30 (15.5)	2 (1.0)		31 (14.5)	5 (2.3)		9 (20.0)		
発熱	42 (21.6)	3 (1.5)		43 (20.1)	2 (0.9)		11 (24.4)		
インフルエンザ様疾患	24 (12.4)	1 (0.5)		14 (6.5)					
末梢性浮腫	11 (5.7)			9 (4.2)			3 (6.7)		
疼痛	5 (2.6)			7 (3.3)			2 (4.4)		
腋窩痛	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
非心臓性胸痛				4 (1.9)			1 (2.2)		
悪寒	12 (6.2)			15 (7.0)			2 (4.4)		
粘膜の炎症	1 (0.5)			5 (2.3)					
カテーテル留置部位疼痛									
胸痛	3 (1.5)			1 (0.5)					
歩行障害	1 (0.5)								
乾燥症	3 (1.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
胸部不快感	4 (2.1)			3 (1.4)			1 (2.2)		
顔面浮腫				3 (1.4)					
顔面痛									
局所腫脹	1 (0.5)			1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
倦怠感	5 (2.6)	1 (0.5)		5 (2.3)	1 (0.5)				
小結節				2 (0.9)					
浮腫	1 (0.5)								
末梢腫脹	3 (1.5)								
カテーテル留置部位紅斑									
カテーテル留置部位そう痒感							1 (2.2)		
嚢胞				1 (0.5)					
不快感									
滲出液									
異常感	1 (0.5)								
冷感									
熱感				2 (0.9)					
異物反応									
全身性浮腫									
ヘルニア痛									
注入部位内出血									
注入部位血管外漏出									
注射部位紅斑									
腫瘤									
腫脹									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
温度変化不耐症				1 (0.5)					
体温調節障害				1 (0.5)					
カテーテル留置部位硬結	1 (0.5)								
カテーテル留置部位丘疹							1 (2.2)		
カテーテル留置部位発疹				1 (0.5)					
早期満腹				1 (0.5)					
びくびく感				1 (0.5)					
肉芽腫	1 (0.5)								
ヘルニア				1 (0.5)					
高熱	2 (1.0)								
炎症	1 (0.5)			1 (0.5)					
注射部位肉芽腫							1 (2.2)		
限局性浮腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
医療機器による疼痛	1 (0.5)								
医療機器使用部位そう痒感	1 (0.5)								
粘膜乾燥							1 (2.2)		
潰瘍							1 (2.2)		
胃腸障害	146 (75.3)	36 (18.6)		157 (73.4)	46 (21.5)		34 (75.6)	10 (22.2)	
下痢	108 (55.7)	19 (9.8)		115 (53.7)	25 (11.7)		24 (53.3)	4 (8.9)	
悪心	51 (26.3)			62 (29.0)			14 (31.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹痛	31 (16.0)	2 (1.0)		33 (15.4)	2 (0.9)		9 (20.0)		
便秘	22 (11.3)			16 (7.5)			2 (4.4)		
嘔吐	30 (15.5)			24 (11.2)	1 (0.5)		11 (24.4)	1 (2.2)	
上腹部痛	10 (5.2)			8 (3.7)			3 (6.7)		
口内乾燥	12 (6.2)			10 (4.7)					
消化不良	13 (6.7)			11 (5.1)			1 (2.2)		
腹部膨満	3 (1.5)			9 (4.2)			3 (6.7)		
胃食道逆流性疾患	5 (2.6)			7 (3.3)			1 (2.2)		
腹部不快感	2 (1.0)			5 (2.3)			2 (4.4)		
口内炎	4 (2.1)			5 (2.3)	1 (0.5)		2 (4.4)		
大腸炎	14 (7.2)	10 (5.2)		23 (10.7)	19 (8.9)		9 (20.0)	6 (13.3)	
鼓腸	1 (0.5)			5 (2.3)					
下腹部痛	1 (0.5)			4 (1.9)			1 (2.2)		
痔核	3 (1.5)			4 (1.9)			2 (4.4)		
口腔内痛	2 (1.0)								
歯痛	3 (1.5)			1 (0.5)					
嚥下障害	1 (0.5)						1 (2.2)		
排便回数増加	2 (1.0)			3 (1.4)					
膵炎	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)				
直腸出血	1 (0.5)			4 (1.9)	1 (0.5)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軟便	1 (0.5)								
胃炎	2 (1.0)			1 (0.5)			1 (2.2)		
血便排泄	6 (3.1)	1 (0.5)		3 (1.4)					
痔出血									
嚥下痛	2 (1.0)			2 (0.9)					
肛門そう痒症				1 (0.5)					
アフタ性潰瘍							1 (2.2)		
齲歯									
口腔内潰瘍形成				2 (0.9)					
口腔扁平苔癬									
肛門周囲痛				1 (0.5)					
直腸しぶり									
歯の知覚過敏	1 (0.5)								
腹部ヘルニア				1 (0.5)					
腹部腫瘤									
裂肛									
肛門直腸不快感				1 (0.5)					
口唇のひび割れ									
顕微鏡的大腸炎									
便意切迫				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
小腸炎				4 (1.9)	4 (1.9)				
腸炎	3 (1.5)	3 (1.5)							
便量増加									
変色便									
食中毒				1 (0.5)					
胃障害									
びらん性胃炎									
胃腸障害									
消化管運動障害									
胃腸音異常									
舌炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
舌痛	1 (0.5)								
口の感覚鈍麻							1 (2.2)		
イレウス				1 (0.5)					
口唇浮腫									
口唇腫脹	2 (1.0)			1 (0.5)					
吸収不良									
口腔内出血									
粘液便									
口腔粘膜びらん									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
直腸分泌物									
唾液腺腫瘤									
臍ヘルニア									
腹部圧痛							1 (2.2)		
肛門出血				1 (0.5)					
肛門潰瘍				1 (0.5)					
自己免疫性大腸炎	3 (1.5)	3 (1.5)		3 (1.4)	2 (0.9)				
便習慣変化				1 (0.5)			1 (2.2)		
口唇炎	2 (1.0)			1 (0.5)					
セリアック病				1 (0.5)					
潰瘍性大腸炎							1 (2.2)		
十二指腸潰瘍	1 (0.5)								
十二指腸炎	1 (0.5)								
出血性腸炎				1 (0.5)					
心窩部不快感	1 (0.5)								
びらん性食道炎				1 (0.5)					
おくび							1 (2.2)		
胃潰瘍				1 (0.5)	1 (0.5)				
消化管運動過剰	1 (0.5)								
消化器痛	2 (1.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
歯肉出血				1 (0.5)					
歯肉痛							1 (2.2)		
大腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)							
大腸穿孔							1 (2.2)	1 (2.2)	
大腸ポリープ	1 (0.5)								
口唇乾燥	1 (0.5)			2 (0.9)					
口唇痛	1 (0.5)								
メレナ				1 (0.5)					
食道炎	1 (0.5)								
口腔障害	1 (0.5)			1 (0.5)					
膵不全				1 (0.5)					
口の錯感覚	1 (0.5)								
肛門周囲紅斑				1 (0.5)					
直腸炎	1 (0.5)								
直腸攣縮				1 (0.5)					
レッチング				1 (0.5)					
小腸閉塞				1 (0.5)	1 (0.5)				
亜イレウス	1 (0.5)	1 (0.5)							
舌腫脹				1 (0.5)					
舌苔	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚および皮下組織障害	130 (67.0)	17 (8.8)		151 (70.6)	8 (3.7)		32 (71.1)	4 (8.9)	
そう痒症	68 (35.1)	3 (1.5)		85 (39.7)	2 (0.9)		14 (31.1)		
発疹	63 (32.5)	12 (6.2)		70 (32.7)	4 (1.9)		17 (37.8)		
紅斑	9 (4.6)			11 (5.1)			2 (4.4)		
斑状丘疹状皮疹	23 (11.9)	4 (2.1)		23 (10.7)	2 (0.9)		6 (13.3)	3 (6.7)	
尋常性白斑	2 (1.0)			6 (2.8)			1 (2.2)		
湿疹	3 (1.5)	1 (0.5)		4 (1.9)			2 (4.4)		
皮膚乾燥	6 (3.1)	2 (1.0)		5 (2.3)			4 (8.9)		
そう痒性皮疹	3 (1.5)			5 (2.3)			1 (2.2)		
皮膚病変	3 (1.5)			3 (1.4)			2 (4.4)		
脱毛症	11 (5.7)			7 (3.3)			1 (2.2)		
ざ瘡様皮膚炎	9 (4.6)			4 (1.9)					
多汗症	7 (3.6)			6 (2.8)			2 (4.4)		
全身性そう痒症	3 (1.5)			3 (1.4)			2 (4.4)		
光線角化症	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
過角化	2 (1.0)			1 (0.5)					
斑状皮疹	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
丘疹性皮疹	3 (1.5)			5 (2.3)			2 (4.4)		
皮膚炎				4 (1.9)					
寝汗				3 (1.4)			2 (4.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
丘疹				1 (0.5)					
光線過敏性反応				1 (0.5)					
乾癬	1 (0.5)								
皮膚腫瘤	1 (0.5)			1 (0.5)					
日光黒子									
蕁麻疹	5 (2.6)	1 (0.5)		3 (1.4)			1 (2.2)		
間擦疹				1 (0.5)					
苔癬様角化症				1 (0.5)					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
乾皮症							1 (2.2)		
ざ瘡	1 (0.5)			1 (0.5)					
血管浮腫									
皮膚嚢腫	1 (0.5)								
貨幣状湿疹									
白斑症									
扁平苔癬									
斑	1 (0.5)								
紅斑性皮疹	1 (0.5)			1 (0.5)					
酒さ	1 (0.5)			1 (0.5)					
表皮肥厚									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血性水疱									
皮膚サルコイドーシス									
皮膚症状									
アレルギー性皮膚炎				2 (0.9)					
水疱性皮膚炎									
剥脱性皮膚炎							1 (2.2)	1 (2.2)	
皮膚症									
毛孔拡大腫									
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応									
斑状出血									
全身紅斑									
毛髪成長異常									
嵌入爪									
黒子				1 (0.5)					
白斑									
青藍色状態									
汗疹									
爪床圧痛									
爪変色									
爪の障害									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
爪成長異常									
色素沈着障害									
紫斑									
痂皮									
瘢痕痛				1 (0.5)					
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)								
皮膚色素脱失									
皮膚変色	1 (0.5)			2 (0.9)					
皮膚障害				1 (0.5)					
皮膚剥脱				4 (1.9)					
皮膚亀裂							1 (2.2)		
皮膚硬結									
皮膚腫脹									
皮膚毒性	1 (0.5)								
皮膚潰瘍	1 (0.5)			1 (0.5)					
一過性棘融解性皮膚症									
円形脱毛症	1 (0.5)								
水疱				1 (0.5)					
蝶形皮疹	2 (1.0)								
接触皮膚炎	3 (1.5)			2 (0.9)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異汗性湿疹				2 (0.9)					
多形紅斑				1 (0.5)			1 (2.2)	1 (2.2)	
結節性紅斑	1 (0.5)								
皮下出血				1 (0.5)					
毛髪変色	1 (0.5)								
爪色素沈着	1 (0.5)								
神経皮膚炎				1 (0.5)					
皮膚疼痛	1 (0.5)								
天疱瘡				1 (0.5)					
全身性皮疹	2 (1.0)			2 (0.9)			2 (4.4)		
皮膚灼熱感				1 (0.5)					
皮膚色素過剰	1 (0.5)								
皮膚色素減少	1 (0.5)			2 (0.9)					
皮膚刺激				1 (0.5)					
日光皮膚炎	1 (0.5)								
顔面腫脹	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
中毒性皮疹				1 (0.5)	1 (0.5)				
感染症および寄生虫症	63 (32.5)	14 (7.2)		77 (36.0)	9 (4.2)		20 (44.4)	2 (4.4)	
ウイルス性上気道感染	9 (4.6)			14 (6.5)			2 (4.4)		
上気道感染	14 (7.2)			14 (6.5)			4 (8.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
蜂巣炎	4 (2.1)	2 (1.0)		3 (1.4)	2 (0.9)				
副鼻腔炎	4 (2.1)			8 (3.7)			1 (2.2)		
尿路感染	2 (1.0)	1 (0.5)		3 (1.4)	1 (0.5)				
インフルエンザ	7 (3.6)	1 (0.5)		5 (2.3)					
気管支炎	4 (2.1)			6 (2.8)					
鼻炎	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (4.4)		
感染									
口腔ヘルペス				6 (2.8)			1 (2.2)		
結膜炎	2 (1.0)			3 (1.4)					
歯感染							1 (2.2)		
ウイルス感染	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
胃腸炎	1 (0.5)						2 (4.4)	1 (2.2)	
歯肉炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
帯状疱疹	2 (1.0)			1 (0.5)			1 (2.2)		
爪真菌症	1 (0.5)								
カンジダ感染	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
膀胱炎				1 (0.5)					
耳感染	1 (0.5)								
丹毒	3 (1.5)	2 (1.0)		3 (1.4)					
下気道感染				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
鼻咽頭炎	2 (1.0)								
皮膚感染	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)			2 (4.4)		
扁桃炎	2 (1.0)	1 (0.5)							
毛包炎	1 (0.5)			3 (1.4)			1 (2.2)		
真菌感染				1 (0.5)					
皮膚真菌感染				3 (1.4)			1 (2.2)		
せつ				1 (0.5)					
ウイルス性胃腸炎									
口腔カンジダ症				3 (1.4)					
直腸周囲膿瘍									
咽頭炎	6 (3.1)	1 (0.5)		4 (1.9)					
肺炎	4 (2.1)	3 (1.5)		3 (1.4)	1 (0.5)		1 (2.2)		
膿疱性皮疹				2 (0.9)					
ブドウ球菌感染	1 (0.5)	1 (0.5)							
外陰腟真菌感染									
四肢膿瘍									
虫垂炎									
無症候性細菌尿									
ブラストシスティス感染									
クロストリジウム・ディフィシレ感染									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚糸状菌症									
医療機器関連感染									
外耳蜂巣炎									
硬膜外膿瘍									
真菌性性器感染									
ヘルペス眼感染									
ヘルペスウイルス感染				1 (0.5)					
麦粒腫	1 (0.5)								
感染性漿液腫									
迷路炎	1 (0.5)								
限局性感染	1 (0.5)			1 (0.5)					
乳腺炎									
乳様突起炎									
無菌性髄膜炎				1 (0.5)					
粘膜感染									
鼻膿瘍									
爪囲炎									
耳下腺炎									
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.0)								
処置後感染									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
術後膿瘍									
気道感染	2 (1.0)			2 (0.9)					
軟部組織感染				1 (0.5)	1 (0.5)				
ブドウ球菌性菌血症									
股部白癬	1 (0.5)								
白癬感染									
真菌性舌感染							1 (2.2)		
歯膿瘍	1 (0.5)			2 (0.9)					
気管炎	1 (0.5)								
腟感染									
ウイルス性鼻炎									
急性副鼻腔炎				1 (0.5)					
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
カテーテル留置部位感染				1 (0.5)					
慢性副鼻腔炎	2 (1.0)								
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
脳炎				1 (0.5)	1 (0.5)				
精巣上体炎							1 (2.2)		
眼感染				1 (0.5)					
性器カンジダ症				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
陰部ヘルペス	1 (0.5)								
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.5)								
伝染性単核症	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				
リンパ管炎				1 (0.5)					
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
脊髄炎							1 (2.2)		
爪感染	1 (0.5)								
口腔真菌感染				1 (0.5)					
精巣炎				1 (0.5)					
外耳炎				1 (0.5)					
中耳炎	2 (1.0)			1 (0.5)			1 (2.2)		
会陰膿瘍				1 (0.5)					
扁桃周囲炎							1 (2.2)		
細菌性咽頭炎				1 (0.5)					
咽頭扁桃炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
偽膜性大腸炎	1 (0.5)								
化膿							1 (2.2)		
敗血症				2 (0.9)	2 (0.9)				
副鼻腔気管支炎	1 (0.5)								
皮下組織膿瘍	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
足部白癬	1 (0.5)								
細菌性尿路感染							1 (2.2)		
腸球菌性尿路感染							1 (2.2)		
尿路性敗血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.5)								
創傷感染	1 (0.5)						1 (2.2)	1 (2.2)	
筋骨格系および結合組織障害	82 (42.3)	2 (1.0)		82 (38.3)	4 (1.9)		17 (37.8)	1 (2.2)	
関節痛	30 (15.5)	1 (0.5)		23 (10.7)			6 (13.3)	1 (2.2)	
筋肉痛	17 (8.8)	1 (0.5)		14 (6.5)					
背部痛	22 (11.3)			17 (7.9)			2 (4.4)		
四肢痛	12 (6.2)			10 (4.7)			4 (8.9)		
筋骨格痛	7 (3.6)			9 (4.2)	1 (0.5)		1 (2.2)		
頚部痛	10 (5.2)			9 (4.2)	1 (0.5)		3 (6.7)		
筋痙縮	7 (3.6)			7 (3.3)			1 (2.2)		
関節炎	2 (1.0)			2 (0.9)	1 (0.5)				
筋骨格系胸痛	1 (0.5)			3 (1.4)					
筋骨格硬直	5 (2.6)			2 (0.9)					
関節腫脹	1 (0.5)			3 (1.4)					
筋力低下	1 (0.5)			6 (2.8)	1 (0.5)		1 (2.2)		
腱炎									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節硬直				2 (0.9)			1 (2.2)		
筋骨格不快感				1 (0.5)					
側腹部痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
鼡径部痛				2 (0.9)					
骨痛	3 (1.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
関節可動域低下									
腱痛									
滑液包炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
四肢不快感				1 (0.5)					
筋拘縮									
筋緊張									
変形性関節症									
顎痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
脊椎痛	1 (0.5)			1 (0.5)					
顎関節症候群									
骨嚢腫									
頚部脊柱管狭窄症									
軟骨石灰化症									
肋軟骨炎									
椎間板突出	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
神経障害性関節症									
関節周囲炎									
多発性関節炎									
リウマチ性多発筋痛									
変形性脊椎症									
脊椎炎									
滑膜炎									
腱鞘炎									
関節障害	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				
尾骨痛	1 (0.5)								
デュプイトラン拘縮	1 (0.5)								
外骨腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
顎骨嚢胞	1 (0.5)								
四肢腫瘤				1 (0.5)					
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)								
多発性筋炎	1 (0.5)								
滑液嚢腫	1 (0.5)								
斜頚							1 (2.2)		
神経系障害	85 (43.8)	11 (5.7)		99 (46.3)	8 (3.7)		19 (42.2)		
頭痛	57 (29.4)	5 (2.6)		69 (32.2)	4 (1.9)		16 (35.6)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
浮動性めまい	12 (6.2)			16 (7.5)			5 (11.1)		
錯感覚	5 (2.6)			8 (3.7)			2 (4.4)		
味覚異常	7 (3.6)			6 (2.8)					
感覚鈍麻	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (4.4)		
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.9)					
記憶障害	1 (0.5)						1 (2.2)		
異常感覚	2 (1.0)								
嗜眠	3 (1.5)			3 (1.4)					
手根管症候群	1 (0.5)			1 (0.5)					
頭蓋内動脈瘤	1 (0.5)								
片頭痛				2 (0.9)			1 (2.2)		
失神寸前の状態	3 (1.5)	2 (1.0)		3 (1.4)	1 (0.5)				
健忘	1 (0.5)			1 (0.5)					
注意力障害	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
神経痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
末梢性ニューロパチー	4 (2.1)			7 (3.3)					
神経毒性									
末梢性感覚ニューロパチー	5 (2.6)			3 (1.4)					
振戦	1 (0.5)			4 (1.9)					
自律神経失調									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軸索型ニューロパチー									
頚動脈硬化症									
頚動脈閉塞									
脳血管発作									
体位性めまい	1 (0.5)			1 (0.5)					
構語障害									
起立障害									
頭蓋内出血									
同名性半盲									
不全片麻痺									
知覚過敏									
意識消失	1 (0.5)			1 (0.5)					
運動障害									
不全麻痺									
部分発作									
下肢静止不能症候群									
感覚障害									
傾眠	1 (0.5)			3 (1.4)					
失神	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)				
緊張性頭痛									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
一過性脳虚血発作				1 (0.5)					
三叉神経障害									
椎骨動脈閉塞									
無嗅覚	1 (0.5)								
運動失調	1 (0.5)								
平衡障害	1 (0.5)			2 (0.9)			1 (2.2)		
意識レベルの低下	1 (0.5)								
顔面神経障害				3 (1.4)	1 (0.5)				
顔面麻痺	2 (1.0)			6 (2.8)			1 (2.2)		
顔面不全麻痺	1 (0.5)								
筋緊張亢進	1 (0.5)								
筋緊張低下				1 (0.5)	1 (0.5)				
第４脳神経障害				1 (0.5)					
ミラー・フィッシャー症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
単麻痺	1 (0.5)								
神経サルコイドーシス	1 (0.5)								
多発ニューロパチー	1 (0.5)								
睡眠の質低下				1 (0.5)					
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)								
会話障害				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78 (40.2)	6 (3.1)		69 (32.2)	2 (0.9)		17 (37.8)		
咳嗽	36 (18.6)			34 (15.9)			8 (17.8)		
呼吸困難	20 (10.3)	1 (0.5)		16 (7.5)			4 (8.9)		
口腔咽頭痛	18 (9.3)			16 (7.5)			2 (4.4)		
鼻閉	6 (3.1)			11 (5.1)					
鼻漏	3 (1.5)			3 (1.4)					
湿性咳嗽	6 (3.1)			2 (0.9)			1 (2.2)		
カタル				1 (0.5)					
労作性呼吸困難	4 (2.1)			3 (1.4)			1 (2.2)		
鼻出血	1 (0.5)			2 (0.9)					
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)			3 (1.4)			1 (2.2)		
肺臓炎	7 (3.6)	3 (1.5)		4 (1.9)	1 (0.5)				
上気道咳症候群	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
発声障害	2 (1.0)						1 (2.2)		
咽喉乾燥	2 (1.0)								
気管支分泌増加				1 (0.5)					
肺塞栓症	2 (1.0)	2 (1.0)							
気道うっ血				1 (0.5)					
副鼻腔うっ血	2 (1.0)			2 (0.9)					
咽喉刺激感				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴									
喘息	1 (0.5)			1 (0.5)					
ラ音									
くしゃみ									
頻呼吸									
アレルギー性咳嗽				1 (0.5)					
喘息クリーゼ									
気管支拡張症									
気管支痙攣									
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)								
喀血							1 (2.2)		
しゃっくり				1 (0.5)					
過換気									
鼻部不快感				1 (0.5)					
鼻乾燥									
口腔咽頭不快感				1 (0.5)					
副鼻腔不快感									
咽頭浮腫									
肺腫瘤									
睡眠時無呼吸症候群									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 26）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
扁桃肥大	2 (1.0)								
上気道の炎症	1 (0.5)						1 (2.2)		
アレルギー性気管支炎				1 (0.5)					
無気肺							1 (2.2)		
気管支狭窄							1 (2.2)		
低酸素症				2 (0.9)					
喉頭の炎症				1 (0.5)					
喉頭痛	1 (0.5)								
肺障害	2 (1.0)								
肺浸潤	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				
咽頭紅斑	1 (0.5)						1 (2.2)		
肺線維症				1 (0.5)					
肺毒性				1 (0.5)					
呼吸障害	1 (0.5)								
気道の炎症	1 (0.5)								
副鼻腔痛	2 (1.0)			1 (0.5)					
扁桃結石				1 (0.5)					
臨床検査	70 (36.1)	36 (18.6)		90 (42.1)	28 (13.1)		14 (31.1)	5 (11.1)	
リパーゼ増加	16 (8.2)	12 (6.2)		14 (6.5)	6 (2.8)		3 (6.7)	2 (4.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	32 (16.5)	13 (6.7)		42 (19.6)	13 (6.1)		7 (15.6)	2 (4.4)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 27）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (13.4)	9 (4.6)		38 (17.8)	9 (4.2)		7 (15.6)	2 (4.4)	
アミラーゼ増加	7 (3.6)	3 (1.5)		10 (4.7)	4 (1.9)		2 (4.4)	1 (2.2)	
血中クレアチニン増加	3 (1.5)			9 (4.2)			1 (2.2)		
血中甲状腺刺激ホルモン増加				2 (0.9)			1 (2.2)		
体重減少	8 (4.1)			18 (8.4)			1 (2.2)		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	5 (2.6)			5 (2.3)					
血中ビリルビン増加	1 (0.5)			5 (2.3)	1 (0.5)		2 (4.4)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (0.5)	1 (0.5)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.6)	3 (1.5)		11 (5.1)	3 (1.4)		2 (4.4)	1 (2.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (3.6)	1 (0.5)		12 (5.6)			2 (4.4)	1 (2.2)	
コルチゾール減少	5 (2.6)	1 (0.5)		2 (0.9)					
リンパ球数減少	1 (0.5)			1 (0.5)					
血小板数減少	1 (0.5)			2 (0.9)			2 (4.4)		
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.5)	1 (0.5)		6 (2.8)	4 (1.9)		1 (2.2)	1 (2.2)	
体重増加	1 (0.5)			2 (0.9)					
血中コレステロール増加	1 (0.5)			1 (0.5)					
血中ブドウ糖増加				1 (0.5)					
血圧上昇									
血中尿素増加				1 (0.5)					
体温上昇									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 28）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
好中球数減少	1 (0.5)								
白血球数減少	1 (0.5)								
肺生検									
血中クレアチニン減少									
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.5)			2 (0.9)					
血圧低下									
血中トリグリセリド増加									
カンピロバクター検査陽性									
心雑音									
クロストリジウム検査陽性	1 (0.5)								
コルチゾール増加									
腎クレアチニン・クリアランス増加									
心電図異常				1 (0.5)					
心拍数増加									
ヘリコバクター検査陽性									
リパーゼ									
肝機能検査異常									
酸素飽和度低下				1 (0.5)					
総蛋白減少	2 (1.0)								
ブドウ球菌検査陽性									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 29）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
甲状腺機能検査異常									
サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン減少									
遊離サイロキシン増加									
サイロキシン増加				1 (0.5)					
遊離トリヨードチロニン増加									
ビタミンD減少	1 (0.5)								
アスペルギルス検査陽性				1 (0.5)					
好塩基球数増加	1 (0.5)								
血中カリウム減少	1 (0.5)	1 (0.5)							
血中テストステロン減少	1 (0.5)			3 (1.4)					
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.0)			1 (0.5)					
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.5)								
駆出率減少	1 (0.5)								
好酸球数増加				5 (2.3)					
真菌検査陽性				1 (0.5)					
ヘマトクリット減少	1 (0.5)								
ヘモグロビン減少				1 (0.5)					
ヘモグロビン増加				1 (0.5)					
肝酵素上昇	3 (1.5)	3 (1.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 30）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肝機能検査値上昇	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)				
好中球数増加	1 (0.5)			2 (0.9)	1 (0.5)				
トリヨードチロニン減少				1 (0.5)					
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.5)								
トリヨードチロニン増加				1 (0.5)					
白血球数増加	1 (0.5)			2 (0.9)			1 (2.2)		
内分泌障害	37 (19.1)	5 (2.6)		51 (23.8)	13 (6.1)		9 (20.0)	2 (4.4)	
甲状腺機能低下症	10 (5.2)	1 (0.5)		18 (8.4)			6 (13.3)	1 (2.2)	
甲状腺機能亢進症	11 (5.7)			8 (3.7)	1 (0.5)				
甲状腺炎	2 (1.0)			5 (2.3)	1 (0.5)		1 (2.2)		
下垂体炎	17 (8.8)	3 (1.5)		27 (12.6)	7 (3.3)		5 (11.1)	1 (2.2)	
副腎機能不全	4 (2.1)	1 (0.5)		6 (2.8)	1 (0.5)		3 (6.7)	1 (2.2)	
尿崩症							1 (2.2)		
急性副腎皮質機能不全									
副腎皮質刺激ホルモン欠損症									
自己免疫性甲状腺機能低下症									
自己免疫性甲状腺炎									
バセドウ病									
グルココルチコイド欠乏症				1 (0.5)					
甲状腺腫									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 31）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
副甲状腺機能亢進症									
リンパ球性下垂体炎	1 (0.5)			3 (1.4)	2 (0.9)		1 (2.2)		
原発性甲状腺機能亢進症									
甲状腺障害	1 (0.5)								
副腎抑制	1 (0.5)	1 (0.5)							
性腺機能低下				1 (0.5)					
下垂体機能低下症	2 (1.0)			4 (1.9)	1 (0.5)				
視床下部－下垂体障害				1 (0.5)	1 (0.5)				
続発性性腺機能低下				1 (0.5)					
代謝および栄養障害	51 (26.3)	12 (6.2)		58 (27.1)	12 (5.6)		14 (31.1)	2 (4.4)	
食欲減退	29 (14.9)	1 (0.5)		27 (12.6)			7 (15.6)		
低ナトリウム血症	4 (2.1)	3 (1.5)		9 (4.2)	4 (1.9)		4 (8.9)	1 (2.2)	
高血糖	2 (1.0)	2 (1.0)		6 (2.8)	1 (0.5)		3 (6.7)	1 (2.2)	
脱水	6 (3.1)	2 (1.0)		6 (2.8)	2 (0.9)		1 (2.2)		
高カルシウム血症				1 (0.5)					
低カリウム血症	10 (5.2)	2 (1.0)		6 (2.8)	2 (0.9)		1 (2.2)		
低カルシウム血症	2 (1.0)			4 (1.9)	1 (0.5)		1 (2.2)		
低リン酸血症				2 (0.9)	2 (0.9)				
ビタミンD欠乏									
コントロール不良の糖尿病									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 32）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
痛風	2 (1.0)			1 (0.5)					
低マグネシウム血症	2 (1.0)			1 (0.5)					
食欲亢進				1 (0.5)					
鉄欠乏	2 (1.0)			1 (0.5)					
糖尿病				5 (2.3)	1 (0.5)				
食物渇望									
劇症１型糖尿病									
耐糖能障害									
高アミラーゼ血症	1 (0.5)								
高クロール血症									
高コレステロール血症									
高カリウム血症	2 (1.0)			5 (2.3)			1 (2.2)		
高マグネシウム血症				1 (0.5)					
高ナトリウム血症									
高トリグリセリド血症	1 (0.5)								
高尿酸血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
低アルブミン血症	3 (1.5)			7 (3.3)	1 (0.5)		1 (2.2)		
低血糖	1 (0.5)			1 (0.5)					
過小食									
ラクトース不耐性									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 33）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
代謝性アシドーシス									
細胞死	1 (0.5)	1 (0.5)							
高リパーゼ血症	2 (1.0)	2 (1.0)							
高脂血症	1 (0.5)								
過食	1 (0.5)			1 (0.5)					
低蛋白血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
栄養障害							1 (2.2)		
血管障害	31 (16.0)	5 (2.6)		31 (14.5)	5 (2.3)		13 (28.9)	3 (6.7)	
高血圧	8 (4.1)	4 (2.1)		13 (6.1)	4 (1.9)		2 (4.4)	1 (2.2)	
リンパ浮腫	5 (2.6)			3 (1.4)			2 (4.4)		
ほてり	6 (3.1)			5 (2.3)			2 (4.4)		
低血圧	4 (2.1)			6 (2.8)	1 (0.5)		2 (4.4)	1 (2.2)	
潮紅	7 (3.6)			5 (2.3)					
血腫							1 (2.2)		
深部静脈血栓症	1 (0.5)								
出血									
起立性低血圧				2 (0.9)			1 (2.2)		
動脈瘤									
虚血									
末梢静脈疾患									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 34）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
レイノー現象									
毛細血管漏出症候群				1 (0.5)	1 (0.5)		1 (2.2)	1 (2.2)	
塞栓症	1 (0.5)			1 (0.5)					
間欠性跛行							1 (2.2)		
頚静脈血栓症	1 (0.5)								
リンパ嚢腫	1 (0.5)								
静脈炎	1 (0.5)								
側頭動脈炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
血栓性静脈炎							1 (2.2)		
静脈瘤	1 (0.5)								
四肢静脈血栓症				1 (0.5)					
精神障害	31 (16.0)	1 (0.5)		40 (18.7)			6 (13.3)		
不眠症	19 (9.8)			19 (8.9)			4 (8.9)		
不安	4 (2.1)			14 (6.5)					
うつ病	3 (1.5)			4 (1.9)			1 (2.2)		
易刺激性	1 (0.5)			1 (0.5)					
錯乱状態	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)			1 (2.2)		
抑うつ気分	1 (0.5)								
激越	1 (0.5)			1 (0.5)					
睡眠障害				2 (0.9)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 35）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
異常な夢									
アルコール乱用									
不安障害									
依存									
気分変化				1 (0.5)					
パニック発作									
精神運動制止遅滞									
落ち着きのなさ									
ストレス									
精神活動過多									
リビドー減退				1 (0.5)					
リビドー障害	2 (1.0)								
気分動揺	1 (0.5)						1 (2.2)		
音恐怖症				1 (0.5)					
涙ぐむ				1 (0.5)					
傷害、中毒および処置合併症	21 (10.8)	1 (0.5)		17 (7.9)	2 (0.9)		5 (11.1)		
転倒	1 (0.5)						1 (2.2)		
注入に伴う反応	7 (3.6)			1 (0.5)					
挫傷	2 (1.0)			2 (0.9)					
節足動物咬傷	1 (0.5)			3 (1.4)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 36）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
処置による疼痛	1 (0.5)			1 (0.5)					
靭帯捻挫	1 (0.5)			1 (0.5)					
四肢損傷	1 (0.5)								
肉離れ									
外傷後疼痛									
漿液腫									
外傷性骨折									
創傷				1 (0.5)					
創部分泌									
肛門損傷									
動物咬傷	1 (0.5)			1 (0.5)					
頭蓋脳損傷									
上顆炎									
眼挫傷									
足骨折									
消化管ストーマ合併症									
手骨折									
頭部損傷									
切開部位紅斑									
切開部位痛									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 37）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節損傷									
裂傷				1 (0.5)					
筋断裂									
処置部位反応									
網膜損傷									
皮膚損傷									
脊椎骨折									
サンバーン	1 (0.5)			1 (0.5)					
血管偽動脈瘤									
創離開									
節足動物刺傷				1 (0.5)					
鎖骨骨折	1 (0.5)	1 (0.5)							
角膜擦過傷				1 (0.5)					
擦過傷	1 (0.5)								
骨折	1 (0.5)			1 (0.5)					
切開部位浮腫	1 (0.5)								
切開部位そう痒感	1 (0.5)								
瘢痕ヘルニア				1 (0.5)	1 (0.5)				
半月板損傷	1 (0.5)								
神経損傷							1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 38）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
肋骨骨折							1 (2.2)		
引っかき傷				1 (0.5)					
軟部組織損傷							1 (2.2)		
歯牙損傷							1 (2.2)		
血管確保合併症				1 (0.5)	1 (0.5)				
創合併症				1 (0.5)					
創傷出血	1 (0.5)								
眼障害	28 (14.4)			41 (19.2)			7 (15.6)		
眼乾燥	6 (3.1)			6 (2.8)			1 (2.2)		
霧視	9 (4.6)			8 (3.7)			2 (4.4)		
流涙増加	1 (0.5)			3 (1.4)			1 (2.2)		
眼そう痒症	2 (1.0)			2 (0.9)					
視力障害				2 (0.9)			1 (2.2)		
結膜出血									
眼充血	1 (0.5)			1 (0.5)					
白内障				2 (0.9)					
眼窩周囲浮腫									
ぶどう膜炎	1 (0.5)			2 (0.9)					
加齢黄斑変性									
眼瞼炎				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 39）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼瞼痙攣	1 (0.5)								
結膜充血				4 (1.9)					
眼刺激	1 (0.5)			1 (0.5)					
眼部不快感	2 (1.0)						1 (2.2)		
羞明				1 (0.5)			1 (2.2)		
視力低下									
眼精疲労									
失明									
霰粒腫									
糖尿病網膜症									
上強膜炎	2 (1.0)			1 (0.5)					
眼脂				1 (0.5)					
眼球浮腫									
眼瞼浮腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
光視症	1 (0.5)			1 (0.5)					
眼球乾燥症									
調節障害				1 (0.5)					
結膜血管障害				1 (0.5)					
アレルギー性結膜炎	2 (1.0)			2 (0.9)					
複視	1 (0.5)			4 (1.9)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 40）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼の障害							1 (2.2)		
眼混濁				1 (0.5)					
眼痛	2 (1.0)			1 (0.5)			1 (2.2)		
眼部腫脹	1 (0.5)								
眼瞼嚢胞	1 (0.5)								
遠視	1 (0.5)								
涙器障害	1 (0.5)								
黄斑円孔				1 (0.5)					
近視	1 (0.5)								
高眼圧症	1 (0.5)								
網膜動脈閉塞				1 (0.5)					
硝子体剥離	1 (0.5)								
硝子体浮遊物				1 (0.5)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10 (5.2)	3 (1.5)		9 (4.2)	1 (0.5)		3 (6.7)	1 (2.2)	
メラノサイト性母斑				1 (0.5)			1 (2.2)		
再発黒色腫	2 (1.0)	1 (0.5)							
基底細胞癌				3 (1.4)					
脂漏性角化症	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
扁平上皮癌							1 (2.2)	1 (2.2)	
悪性黒色腫									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 41）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
悪性新生物									
線維性組織球腫									
皮膚乳頭腫									
良性腺腫									
ボーエン病									
乳癌									
慢性リンパ性白血病									
異形成母斑	2 (1.0)			1 (0.5)					
血管腫									
ケラトアカントーマ									
脂肪腫									
遠隔転移を伴う悪性黒色腫				1 (0.5)					
前立腺新生物									
新生物再発	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
皮膚癌									
良性毛包腫瘍				1 (0.5)					
乳頭様甲状腺癌				1 (0.5)	1 (0.5)				
下垂体の良性腫瘍	1 (0.5)								
肉腫症	1 (0.5)								
舌扁平上皮癌	1 (0.5)	1 (0.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 42）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血液およびリンパ系障害	21 (10.8)	1 (0.5)		23 (10.7)	2 (0.9)		9 (20.0)	1 (2.2)	
貧血	7 (3.6)			10 (4.7)	1 (0.5)		5 (11.1)		
リンパ節症	5 (2.6)			5 (2.3)			1 (2.2)		
リンパ球減少症	1 (0.5)			2 (0.9)					
好中球減少症	4 (2.1)	1 (0.5)		2 (0.9)	1 (0.5)		2 (4.4)	1 (2.2)	
播種性血管内凝固									
好酸球増加症	1 (0.5)			1 (0.5)					
著明な白血球増多	1 (0.5)								
リンパ節痛	3 (1.5)			3 (1.4)					
縦隔リンパ節腫脹									
小赤血球症									
血小板減少症	2 (1.0)			1 (0.5)					
腹部リンパ節腫脹							1 (2.2)		
白血球増加症				1 (0.5)			1 (2.2)		
白血球減少症	1 (0.5)								
リンパ球増加症	1 (0.5)						1 (2.2)		
リンパ組織過形成	1 (0.5)								
血栓性血小板減少性紫斑病				1 (0.5)	1 (0.5)				
免疫系障害	9 (4.6)	1 (0.5)							
季節性アレルギー	2 (1.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 43）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
サルコイドーシス	1 (0.5)								
造影剤反応	1 (0.5)								
過敏症	3 (1.5)								
造影剤アレルギー									
節足動物咬傷アレルギー									
サイトカイン放出症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
薬物過敏症	1 (0.5)								
ハシトキシコーシス	1 (0.5)								
心臓障害	11 (5.7)	2 (1.0)		11 (5.1)			2 (4.4)	1 (2.2)	
動悸	3 (1.5)			5 (2.3)					
心房細動	1 (0.5)			2 (0.9)					
洞性頻脈	1 (0.5)			2 (0.9)					
狭心症	1 (0.5)								
不整脈									
右脚ブロック									
心障害									
期外収縮									
心筋虚血									
洞性徐脈	1 (0.5)			3 (1.4)					
頻脈	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 44）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
心房粗動				1 (0.5)					
徐脈							1 (2.2)	1 (2.2)	
心臓内血栓	1 (0.5)	1 (0.5)							
左室機能不全	1 (0.5)								
収縮機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)							
腎および尿路障害	8 (4.1)	1 (0.5)		12 (5.6)	2 (0.9)		2 (4.4)	1 (2.2)	
排尿困難	1 (0.5)			5 (2.3)			1 (2.2)		
急性腎障害	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.5)				
尿失禁									
頻尿	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
糖尿病性腎症									
血尿									
白血球尿									
尿意切迫									
腎結石症							1 (2.2)		
多尿									
蛋白尿									
腎仙痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)	1 (2.2)	
腎障害									
腎不全	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 45）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腎機能障害				1 (0.5)					
尿路閉塞									
尿臭異常				1 (0.5)					
膀胱痛							1 (2.2)		
着色尿				2 (0.9)					
出血性膀胱炎				1 (0.5)	1 (0.5)				
非感染性膀胱炎				1 (0.5)					
緊張性膀胱							1 (2.2)		
夜間頻尿	1 (0.5)								
腎前性腎不全	1 (0.5)								
腎臓痛				1 (0.5)					
尿閉				1 (0.5)					
尿路障害	1 (0.5)			1 (0.5)					
尿路痛				1 (0.5)					
生殖系および乳房障害	8 (4.1)			7 (3.3)			2 (4.4)		
勃起不全	2 (1.0)			2 (0.9)					
月経障害									
無月経									
良性前立腺肥大症									
乳房硬結									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 46）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
乳房痛									
子宮頚部の炎症									
性交困難									
子宮内膜肥厚									
性器発疹									
女性化乳房									
不正子宮出血									
乳頭浮腫									
性器浮腫									
骨盤痛				1 (0.5)			1 (2.2)		
陰茎紅斑									
陰茎腫脹									
陰部そう痒症				1 (0.5)					
自発陰茎勃起									
精巣痛	1 (0.5)								
外陰腟乾燥									
外陰腟痛									
後天性包茎							1 (2.2)		
乳房腫瘤	1 (0.5)								
月経困難症	2 (1.0)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 47）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
性器出血	1 (0.5)								
不規則月経	1 (0.5)			1 (0.5)					
卵巣嚢胞							1 (2.2)		
骨盤不快感							1 (2.2)		
腟分泌物				1 (0.5)					
外陰腟そう痒症				1 (0.5)					
耳および迷路障害	13 (6.7)			8 (3.7)			4 (8.9)		
回転性めまい	4 (2.1)						1 (2.2)		
耳痛	3 (1.5)			2 (0.9)			1 (2.2)		
耳鳴	5 (2.6)			4 (1.9)			1 (2.2)		
耳垢栓塞				1 (0.5)					
片耳難聴									
耳閉							1 (2.2)		
耳不快感									
耳そう痒症									
聴力低下	1 (0.5)			1 (0.5)					
中耳の炎症									
耳漏									
難聴	3 (1.5)								
耳異常感覚							1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 48）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
頭位性回転性めまい				1 (0.5)					
肝胆道系障害	5 (2.6)	3 (1.5)		14 (6.5)	8 (3.7)		9 (20.0)	7 (15.6)	
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)		7 (3.3)	4 (1.9)		2 (4.4)	1 (2.2)	
肝細胞損傷	3 (1.5)						1 (2.2)	1 (2.2)	
自己免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.9)	1 (0.5)				
胆石症									
薬物性肝障害							1 (2.2)	1 (2.2)	
脂肪肝									
急性肝炎									
高トランスアミナーゼ血症							1 (2.2)		
黄疸									
胆嚢炎				2 (0.9)					
急性胆嚢炎							1 (2.2)	1 (2.2)	
胆汁うっ滞							1 (2.2)	1 (2.2)	
肝機能異常	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.5)		1 (2.2)	1 (2.2)	
肝胆道系疾患							1 (2.2)	1 (2.2)	
肝毒性				2 (0.9)	2 (0.9)		1 (2.2)	1 (2.2)	
先天性、家族性および遺伝性障害									
あざ									
ジルベール症候群									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-13　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における有害事象の発現頻度（続き 49）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
製品の問題									
医療機器のゆるみ									
不明	1 (0.5)	1 (0.5)							
不明	1 (0.5)	1 (0.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	154 (82.4)	26 (13.9)	0 (0.0)	170 (86.7)	29 (14.8)	0 (0.0)	61 (88.4)	10 (14.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (46.0)	3 (1.6)		102 (52.0)	2 (1.0)		36 (52.2)		
疲労	58 (31.0)	2 (1.1)		71 (36.2)			27 (39.1)		
無力症	26 (13.9)			24 (12.2)	1 (0.5)		7 (10.1)		
発熱	2 (1.1)			5 (2.6)					
インフルエンザ様疾患	3 (1.6)			2 (1.0)			4 (5.8)		
末梢性浮腫	2 (1.1)			2 (1.0)					
疼痛	2 (1.1)	1 (0.5)		1 (0.5)			2 (2.9)		
腋窩痛							1 (1.4)		
非心臓性胸痛	2 (1.1)						1 (1.4)		
悪寒	2 (1.1)			1 (0.5)					
粘膜の炎症	3 (1.6)	1 (0.5)		3 (1.5)			1 (1.4)		
胸痛	1 (0.5)								
歩行障害	1 (0.5)								
乾燥症				2 (1.0)	1 (0.5)				
胸部不快感							1 (1.4)		
顔面浮腫	2 (1.1)								
局所腫脹									
倦怠感				1 (0.5)					
浮腫									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
末梢腫脹									
不快感	1 (0.5)								
冷感	1 (0.5)								
熱感				1 (0.5)					
ヘルニア痛							1 (1.4)		
温度変化不耐症	1 (0.5)								
カテーテル留置部位丘疹									
肉芽腫									
高熱									
炎症									
粘膜乾燥									
胃腸障害	69 (36.9)	5 (2.7)		84 (42.9)	5 (2.6)		28 (40.6)	2 (2.9)	
下痢	40 (21.4)	3 (1.6)		51 (26.0)	3 (1.5)		19 (27.5)	1 (1.4)	
悪心	22 (11.8)	1 (0.5)		34 (17.3)			12 (17.4)		
腹痛	9 (4.8)			16 (8.2)			4 (5.8)		
便秘	6 (3.2)			4 (2.0)			1 (1.4)		
嘔吐	4 (2.1)	1 (0.5)		7 (3.6)			1 (1.4)		
上腹部痛	4 (2.1)			5 (2.6)			1 (1.4)		
口内乾燥	10 (5.3)			11 (5.6)			3 (4.3)		
消化不良	3 (1.6)			6 (3.1)			2 (2.9)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹部膨満	1 (0.5)			6 (3.1)			1 (1.4)		
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)			2 (1.0)					
腹部不快感	3 (1.6)			1 (0.5)			1 (1.4)		
口内炎	2 (1.1)			3 (1.5)			2 (2.9)		
大腸炎	3 (1.6)	1 (0.5)		5 (2.6)	1 (0.5)		1 (1.4)	1 (1.4)	
鼓腸				5 (2.6)					
下腹部痛				1 (0.5)					
口腔内痛	1 (0.5)			1 (0.5)					
嚥下障害									
排便回数増加	2 (1.1)			2 (1.0)					
膵炎	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.5)		1 (1.4)		
直腸出血									
軟便	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
胃炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
血便排泄				2 (1.0)					
嚥下痛									
肛門そう痒症									
アフタ性潰瘍	1 (0.5)								
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)								
口腔扁平苔癬	1 (0.5)			1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
直腸しぶり				1 (0.5)					
顕微鏡的大腸炎							1 (1.4)		
小腸炎	1 (0.5)								
腸炎	1 (0.5)								
びらん性胃炎				1 (0.5)					
消化管運動障害				1 (0.5)					
舌炎	1 (0.5)								
舌痛	1 (0.5)								
口唇腫脹									
吸収不良				1 (0.5)					
粘液便				1 (0.5)					
口腔粘膜びらん	1 (0.5)								
腹部圧痛									
自己免疫性大腸炎									
口唇炎									
潰瘍性大腸炎									
十二指腸潰瘍									
十二指腸炎									
出血性腸炎									
心窩部不快感									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
びらん性食道炎									
消化管運動過剰									
消化器痛									
歯肉出血									
大腸出血									
口唇乾燥									
メレナ									
食道炎									
口の錯感覚									
肛門周囲紅斑									
直腸炎									
直腸攣縮									
レッチング									
亜イレウス									
舌腫脹									
皮膚および皮下組織障害	79 (42.2)			107 (54.6)	2 (1.0)		42 (60.9)	3 (4.3)	
そう痒症	34 (18.2)			50 (25.5)			21 (30.4)		
発疹	31 (16.6)			43 (21.9)	2 (1.0)		16 (23.2)	3 (4.3)	
紅斑	8 (4.3)			8 (4.1)			4 (5.8)		
斑状丘疹状皮疹	5 (2.7)			13 (6.6)			6 (8.7)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
尋常性白斑	10 (5.3)			7 (3.6)			2 (2.9)		
湿疹	7 (3.7)			3 (1.5)			1 (1.4)		
皮膚乾燥	6 (3.2)			2 (1.0)					
そう痒性皮疹	5 (2.7)			4 (2.0)			2 (2.9)		
皮膚病変				1 (0.5)					
脱毛症	3 (1.6)			1 (0.5)			4 (5.8)		
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)			3 (1.5)			5 (7.2)		
多汗症	2 (1.1)			1 (0.5)					
全身性そう痒症	3 (1.6)			1 (0.5)			4 (5.8)		
光線角化症							1 (1.4)		
過角化				1 (0.5)					
斑状皮疹	2 (1.1)			3 (1.5)					
丘疹性皮疹				2 (1.0)			1 (1.4)		
皮膚炎	2 (1.1)								
寝汗							2 (2.9)		
丘疹				2 (1.0)					
光線過敏性反応	1 (0.5)								
乾癬	1 (0.5)			3 (1.5)					
皮膚腫瘤				1 (0.5)					
蕁麻疹				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
苔癬様角化症				1 (0.5)			1 (1.4)		
手掌・足底発赤知覚不全症候群				1 (0.5)			1 (1.4)		
乾皮症				2 (1.0)					
ざ瘡									
血管浮腫				1 (0.5)			1 (1.4)		
貨幣状湿疹				2 (1.0)					
白斑症							1 (1.4)		
扁平苔癬	1 (0.5)			1 (0.5)					
斑				1 (0.5)					
紅斑性皮疹				1 (0.5)					
酒さ				1 (0.5)					
皮膚サルコイドーシス				1 (0.5)					
アレルギー性皮膚炎									
水疱性皮膚炎	1 (0.5)								
剥脱性皮膚炎				1 (0.5)					
全身紅斑	1 (0.5)								
毛髪成長異常							1 (1.4)		
嵌入爪	1 (0.5)								
白斑				1 (0.5)					
爪成長異常							1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
紫斑	1 (0.5)								
脂漏性皮膚炎				1 (0.5)					
皮膚色素脱失							1 (1.4)		
皮膚変色				1 (0.5)					
皮膚剥脱							1 (1.4)		
皮膚亀裂									
皮膚硬結				1 (0.5)					
皮膚腫脹				1 (0.5)					
皮膚毒性	1 (0.5)								
一過性棘融解性皮膚症	1 (0.5)								
円形脱毛症									
水疱									
蝶形皮疹									
多形紅斑									
結節性紅斑									
毛髪変色									
爪色素沈着									
皮膚疼痛									
天疱瘡									
全身性皮疹									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚色素減少									
皮膚刺激									
中毒性皮疹									
感染症および寄生虫症	11 (5.9)	1 (0.5)		6 (3.1)			4 (5.8)	1 (1.4)	
ウイルス性上気道感染									
上気道感染	1 (0.5)								
副鼻腔炎				2 (1.0)			1 (1.4)		
尿路感染	1 (0.5)			1 (0.5)					
気管支炎	1 (0.5)								
鼻炎									
感染				2 (1.0)			1 (1.4)		
結膜炎	1 (0.5)								
胃腸炎							1 (1.4)		
歯肉炎									
帯状疱疹									
カンジダ感染				1 (0.5)					
膀胱炎	1 (0.5)								
丹毒									
皮膚感染									
毛包炎	2 (1.1)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
真菌感染									
口腔カンジダ症	1 (0.5)								
咽頭炎	1 (0.5)								
肺炎									
膿疱性皮疹	1 (0.5)								
ヘルペス眼感染	1 (0.5)								
ヘルペスウイルス感染									
乳様突起炎							1 (1.4)	1 (1.4)	
無菌性髄膜炎									
耳下腺炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
真菌性舌感染									
腟感染				1 (0.5)					
脳炎									
髄膜炎									
脊髄炎									
口腔真菌感染									
精巣炎									
咽頭扁桃炎									
副鼻腔気管支炎									
筋骨格系および結合組織障害	35 (18.7)			41 (20.9)	3 (1.5)		18 (26.1)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節痛	17 (9.1)			27 (13.8)	1 (0.5)		13 (18.8)		
筋肉痛	16 (8.6)			11 (5.6)	1 (0.5)		8 (11.6)		
背部痛	3 (1.6)			5 (2.6)					
四肢痛	5 (2.7)			2 (1.0)					
筋骨格痛	2 (1.1)			2 (1.0)					
頚部痛	1 (0.5)			4 (2.0)	1 (0.5)				
筋痙縮				1 (0.5)					
関節炎	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
筋骨格系胸痛	1 (0.5)								
筋骨格硬直	2 (1.1)			3 (1.5)					
関節腫脹	3 (1.6)			1 (0.5)					
筋力低下	2 (1.1)								
腱炎	3 (1.6)			2 (1.0)					
関節硬直				1 (0.5)	1 (0.5)				
筋骨格不快感	1 (0.5)			1 (0.5)					
関節可動域低下				1 (0.5)					
四肢不快感				1 (0.5)					
筋緊張							1 (1.4)		
顎痛				1 (0.5)					
顎関節症候群				1 (0.5)	1 (0.5)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軟骨石灰化症				1 (0.5)					
多発性関節炎	1 (0.5)								
腱鞘炎				1 (0.5)					
関節障害									
デュプイトラン拘縮									
多発性筋炎									
神経系障害	32 (17.1)	2 (1.1)		41 (20.9)			10 (14.5)		
頭痛	16 (8.6)	1 (0.5)		22 (11.2)			6 (8.7)		
浮動性めまい	9 (4.8)			6 (3.1)					
錯感覚	3 (1.6)			9 (4.6)					
味覚異常	4 (2.1)			7 (3.6)			1 (1.4)		
感覚鈍麻									
坐骨神経痛									
記憶障害							1 (1.4)		
異常感覚	1 (0.5)			1 (0.5)					
嗜眠	3 (1.6)			1 (0.5)					
手根管症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
頭蓋内動脈瘤							1 (1.4)		
失神寸前の状態									
健忘									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
注意力障害									
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)			1 (0.5)					
神経毒性	1 (0.5)								
末梢性感覚ニューロパチー									
振戦									
軸索型ニューロパチー				1 (0.5)					
体位性めまい									
起立障害				1 (0.5)					
頭蓋内出血	1 (0.5)	1 (0.5)							
同名性半盲	1 (0.5)	1 (0.5)							
知覚過敏							1 (1.4)		
意識消失									
下肢静止不能症候群				1 (0.5)					
傾眠									
無嗅覚									
運動失調									
平衡障害									
顔面神経障害									
顔面麻痺									
ミラー・フィッシャー症候群									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
単麻痺									
多発ニューロパチー									
睡眠の質低下									
会話障害									
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (11.2)	2 (1.1)		18 (9.2)	1 (0.5)		5 (7.2)		
咳嗽	5 (2.7)			4 (2.0)					
呼吸困難	10 (5.3)	1 (0.5)		4 (2.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
口腔咽頭痛				1 (0.5)					
鼻閉	2 (1.1)								
鼻漏				1 (0.5)					
湿性咳嗽				1 (0.5)					
労作性呼吸困難	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (2.9)		
鼻出血	1 (0.5)								
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
肺臓炎	2 (1.1)			3 (1.5)			1 (1.4)		
上気道咳症候群									
発声障害				3 (1.5)					
肺塞栓症									
副鼻腔うっ血									
咽喉刺激感				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴				2 (1.0)					
ラ音	1 (0.5)								
気管支痙攣	1 (0.5)	1 (0.5)							
喀血									
しゃっくり				1 (0.5)					
過換気							1 (1.4)		
気管支狭窄									
低酸素症									
肺浸潤									
咽頭紅斑									
肺毒性									
副鼻腔痛									
臨床検査	29 (15.5)	12 (6.4)		49 (25.0)	14 (7.1)		14 (20.3)	5 (7.2)	
リパーゼ増加	8 (4.3)	6 (3.2)		16 (8.2)	10 (5.1)		6 (8.7)	3 (4.3)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.7)	1 (0.5)		19 (9.7)	3 (1.5)		2 (2.9)	1 (1.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.3)			14 (7.1)	1 (0.5)		3 (4.3)	1 (1.4)	
アミラーゼ増加	7 (3.7)	3 (1.6)		14 (7.1)	5 (2.6)		4 (5.8)	1 (1.4)	
血中クレアチニン増加	2 (1.1)			2 (1.0)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.6)	1 (0.5)		3 (1.5)			2 (2.9)		
体重減少	2 (1.1)			3 (1.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (1.6)			4 (2.0)					
血中ビリルビン増加	1 (0.5)			2 (1.0)			2 (2.9)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	2 (1.1)		2 (1.0)	2 (1.0)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)			1 (0.5)					
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)			1 (0.5)					
コルチゾール減少				2 (1.0)	1 (0.5)				
リンパ球数減少				2 (1.0)					
血小板数減少				1 (0.5)			1 (1.4)		
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.1)	1 (0.5)							
体重増加									
血中コレステロール増加									
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
血中尿素増加	1 (0.5)								
好中球数減少				1 (0.5)					
白血球数減少				1 (0.5)					
血中乳酸脱水素酵素増加									
心雑音	1 (0.5)								
腎クレアチニン・クリアランス増加				1 (0.5)					
心電図異常									
リパーゼ				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
酸素飽和度低下	1 (0.5)								
甲状腺機能検査異常							1 (1.4)		
サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン増加				1 (0.5)					
サイロキシン増加	1 (0.5)								
遊離トリヨードチロニン増加				1 (0.5)					
血中カリウム減少									
血中テストステロン減少									
好酸球数増加									
肝酵素上昇									
肝機能検査値上昇									
トリヨードチロニン減少									
遊離トリヨードチロニン減少									
トリヨードチロニン増加									
白血球数増加									
内分泌障害	33 (17.6)	2 (1.1)		43 (21.9)	3 (1.5)		12 (17.4)		
甲状腺機能低下症	18 (9.6)			23 (11.7)	1 (0.5)		8 (11.6)		
甲状腺機能亢進症	15 (8.0)			18 (9.2)	1 (0.5)		3 (4.3)		
甲状腺炎	3 (1.6)			5 (2.6)			1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
下垂体炎	2 (1.1)	1 (0.5)		3 (1.5)	1 (0.5)		2 (2.9)		
副腎機能不全	3 (1.6)	1 (0.5)		2 (1.0)					
尿崩症	1 (0.5)						1 (1.4)		
急性副腎皮質機能不全				1 (0.5)	1 (0.5)				
副腎皮質刺激ホルモン欠損症				1 (0.5)					
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.5)								
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.5)								
バセドウ病	1 (0.5)								
リンパ球性下垂体炎				1 (0.5)					
原発性甲状腺機能亢進症	1 (0.5)								
甲状腺障害	1 (0.5)								
副腎抑制									
性腺機能低下									
下垂体機能低下症									
続発性性腺機能低下									
代謝および栄養障害	11 (5.9)	1 (0.5)		19 (9.7)	1 (0.5)		5 (7.2)		
食欲減退	5 (2.7)			10 (5.1)			3 (4.3)		
低ナトリウム血症	2 (1.1)			2 (1.0)			1 (1.4)		
高血糖	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (2.9)		
脱水	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高カルシウム血症									
低カリウム血症				1 (0.5)					
低カルシウム血症				1 (0.5)					
低リン酸血症	1 (0.5)			1 (0.5)					
食欲亢進	1 (0.5)								
糖尿病				1 (0.5)					
劇症１型糖尿病	1 (0.5)	1 (0.5)							
耐糖能障害				1 (0.5)					
高アミラーゼ血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
高カリウム血症									
高マグネシウム血症				1 (0.5)					
高ナトリウム血症				1 (0.5)					
高トリグリセリド血症									
低アルブミン血症							1 (1.4)		
低血糖									
ラクトース不耐性	1 (0.5)								
細胞死									
高リパーゼ血症									
高脂血症									
血管障害	8 (4.3)	2 (1.1)		4 (2.0)	2 (1.0)		3 (4.3)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)		3 (1.5)	2 (1.0)				
リンパ浮腫									
ほてり	3 (1.6)						2 (2.9)		
低血圧	1 (0.5)	1 (0.5)							
潮紅	2 (1.1)								
起立性低血圧	1 (0.5)								
動脈瘤							1 (1.4)		
レイノー現象				1 (0.5)					
毛細血管漏出症候群									
間欠性跛行									
側頭動脈炎									
精神障害	6 (3.2)	1 (0.5)		10 (5.1)			1 (1.4)		
不眠症	2 (1.1)			6 (3.1)					
不安							1 (1.4)		
うつ病	1 (0.5)			1 (0.5)					
易刺激性	1 (0.5)			2 (1.0)					
錯乱状態	2 (1.1)	1 (0.5)							
抑うつ気分	1 (0.5)								
激越				1 (0.5)					
異常な夢				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
気分変化									
リビドー減退									
リビドー障害									
音恐怖症									
傷害、中毒および処置合併症	6 (3.2)			2 (1.0)			1 (1.4)		
注入に伴う反応	6 (3.2)			2 (1.0)			1 (1.4)		
節足動物刺傷									
切開部位そう痒感									
引っかき傷									
眼障害	17 (9.1)			8 (4.1)			2 (2.9)		
眼乾燥	6 (3.2)			3 (1.5)					
霧視	4 (2.1)			2 (1.0)					
流涙増加	2 (1.1)			1 (0.5)					
眼そう痒症	2 (1.1)								
視力障害									
結膜出血							1 (1.4)		
眼充血	2 (1.1)			1 (0.5)					
ぶどう膜炎	1 (0.5)						1 (1.4)		
眼瞼炎									
結膜充血				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼部不快感									
羞明	1 (0.5)								
上強膜炎	1 (0.5)								
眼脂									
眼球浮腫	1 (0.5)								
眼瞼浮腫				1 (0.5)					
眼球乾燥症	1 (0.5)								
アレルギー性結膜炎									
複視									
眼痛									
眼部腫脹									
眼瞼嚢胞									
高眼圧症									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (0.5)			2 (2.9)		
メラノサイト性母斑							1 (1.4)		
脂漏性角化症									
皮膚乳頭腫							1 (1.4)		
ケラトアカントーマ				1 (0.5)					
肉腫症									
血液およびリンパ系障害	3 (1.6)			8 (4.1)			1 (1.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
貧血				4 (2.0)			1 (1.4)		
リンパ節症				1 (0.5)					
リンパ球減少症	2 (1.1)								
好中球減少症				1 (0.5)					
好酸球増加症				1 (0.5)					
リンパ節痛									
縦隔リンパ節腫脹				1 (0.5)					
血小板減少症	1 (0.5)								
腹部リンパ節腫脹									
白血球増加症									
白血球減少症									
リンパ球増加症									
血栓性血小板減少性紫斑病									
免疫系障害	2 (1.1)			3 (1.5)	1 (0.5)		1 (1.4)		
季節性アレルギー									
サルコイドーシス	2 (1.1)			2 (1.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
過敏症				1 (0.5)					
サイトカイン放出症候群									
ハシトキシコーシス									
心臓障害	4 (2.1)			4 (2.0)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
動悸	3 (1.6)			3 (1.5)					
心房細動	1 (0.5)			2 (1.0)					
頻脈									
左室機能不全									
収縮機能障害									
腎および尿路障害	3 (1.6)			2 (1.0)					
排尿困難									
急性腎障害	2 (1.1)			1 (0.5)					
尿失禁	1 (0.5)								
頻尿									
腎不全									
尿臭異常				1 (0.5)					
膀胱痛									
着色尿									
緊張性膀胱									
生殖系および乳房障害	2 (1.1)			4 (2.0)	1 (0.5)		1 (1.4)		
勃起不全									
月経障害	1 (0.5)								
無月経				1 (0.5)	1 (0.5)				
性交困難				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
不正子宮出血				1 (0.5)					
性器浮腫				1 (0.5)					
骨盤痛									
陰茎腫脹							1 (1.4)		
陰部そう痒症	1 (0.5)								
外陰腟乾燥				1 (0.5)					
不規則月経									
骨盤不快感									
外陰腟そう痒症									
耳および迷路障害	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (1.4)		
回転性めまい	1 (0.5)								
耳鳴				1 (0.5)					
片耳難聴							1 (1.4)		
耳異常感覚									
頭位性回転性めまい									
肝胆道系障害	4 (2.1)	3 (1.6)		3 (1.5)	1 (0.5)				
肝炎				2 (1.0)	1 (0.5)				
肝細胞損傷	1 (0.5)			1 (0.5)					
自己免疫性肝炎									
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (0.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-14　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Nivolumab 群における副作用の発現頻度（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Nivolumab 3 mg/kg N = 452								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 187			野生型 N = 196			報告なし N = 69		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)							
胆汁うっ滞									
肝機能異常									
肝胆道系疾患									
肝毒性									
不明									
不明									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
全体	186 (95.9)	93 (47.9)	0 (0.0)	203 (94.9)	95 (44.4)	0 (0.0)	45 (100.0)	20 (44.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	104 (53.6)	5 (2.6)		116 (54.2)	6 (2.8)		25 (55.6)	1 (2.2)	
疲労	62 (32.0)	1 (0.5)		71 (33.2)	2 (0.9)		16 (35.6)	1 (2.2)	
無力症	24 (12.4)	2 (1.0)		22 (10.3)	2 (0.9)		7 (15.6)		
発熱	21 (10.8)	1 (0.5)		26 (12.1)	1 (0.5)		7 (15.6)		
インフルエンザ様疾患	8 (4.1)	1 (0.5)		3 (1.4)					
末梢性浮腫	4 (2.1)			4 (1.9)					
疼痛	2 (1.0)			4 (1.9)			1 (2.2)		
腋窩痛									
非心臓性胸痛									
悪寒	7 (3.6)			10 (4.7)			2 (4.4)		
粘膜の炎症	1 (0.5)			3 (1.4)					
胸痛									
歩行障害									
乾燥症	3 (1.5)								
胸部不快感				1 (0.5)			1 (2.2)		
顔面浮腫				2 (0.9)					
局所腫脹	1 (0.5)			1 (0.5)					
倦怠感	4 (2.1)	1 (0.5)		2 (0.9)	1 (0.5)				
浮腫	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 1）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
末梢腫脹	1 (0.5)								
不快感									
冷感									
熱感				1 (0.5)					
ヘルニア痛									
温度変化不耐症				1 (0.5)					
カテーテル留置部位丘疹							1 (2.2)		
肉芽腫	1 (0.5)								
高熱	2 (1.0)								
炎症	1 (0.5)			1 (0.5)					
粘膜乾燥							1 (2.2)		
胃腸障害	116 (59.8)	31 (16.0)		130 (60.7)	42 (19.6)		30 (66.7)	8 (17.8)	
下痢	87 (44.8)	16 (8.2)		98 (45.8)	24 (11.2)		23 (51.1)	3 (6.7)	
悪心	33 (17.0)			47 (22.0)			11 (24.4)		
腹痛	20 (10.3)	1 (0.5)		19 (8.9)			7 (15.6)		
便秘	6 (3.1)			4 (1.9)					
嘔吐	21 (10.8)			14 (6.5)	1 (0.5)		9 (20.0)	1 (2.2)	
上腹部痛	6 (3.1)			3 (1.4)			2 (4.4)		
口内乾燥	7 (3.6)			7 (3.3)					
消化不良	8 (4.1)			4 (1.9)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 2）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
腹部膨満				7 (3.3)			2 (4.4)		
胃食道逆流性疾患	2 (1.0)			3 (1.4)					
腹部不快感				3 (1.4)			2 (4.4)		
口内炎	2 (1.0)			1 (0.5)			1 (2.2)		
大腸炎	13 (6.7)	9 (4.6)		23 (10.7)	19 (8.9)		9 (20.0)	6 (13.3)	
鼓腸				3 (1.4)					
下腹部痛	1 (0.5)								
口腔内痛									
嚥下障害							1 (2.2)		
排便回数増加	1 (0.5)			3 (1.4)					
膵炎	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)				
直腸出血	1 (0.5)			4 (1.9)	1 (0.5)				
軟便	1 (0.5)								
胃炎	2 (1.0)								
血便排泄	5 (2.6)	1 (0.5)		2 (0.9)					
嚥下痛	1 (0.5)								
肛門そう痒症				1 (0.5)					
アフタ性潰瘍									
口腔内潰瘍形成									
口腔扁平苔癬									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 3）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
直腸しぶり									
顕微鏡的大腸炎									
小腸炎				3 (1.4)	3 (1.4)				
腸炎	3 (1.5)	3 (1.5)							
びらん性胃炎									
消化管運動障害									
舌炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
舌痛	1 (0.5)								
口唇腫脹	1 (0.5)			1 (0.5)					
吸収不良									
粘液便									
口腔粘膜びらん									
腹部圧痛							1 (2.2)		
自己免疫性大腸炎	3 (1.5)	3 (1.5)		3 (1.4)	2 (0.9)				
口唇炎	2 (1.0)								
潰瘍性大腸炎							1 (2.2)		
十二指腸潰瘍	1 (0.5)								
十二指腸炎	1 (0.5)								
出血性腸炎				1 (0.5)					
心窩部不快感	1 (0.5)								

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 4）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
びらん性食道炎				1 (0.5)					
消化管運動過剰	1 (0.5)								
消化器痛	2 (1.0)								
歯肉出血				1 (0.5)					
大腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)							
口唇乾燥	1 (0.5)			2 (0.9)					
メレナ				1 (0.5)					
食道炎	1 (0.5)								
口の錯感覚	1 (0.5)								
肛門周囲紅斑				1 (0.5)					
直腸炎	1 (0.5)								
直腸攣縮				1 (0.5)					
レッチング				1 (0.5)					
亜イレウス	1 (0.5)	1 (0.5)							
舌腫脹				1 (0.5)					
皮膚および皮下組織障害	118 (60.8)	16 (8.2)		136 (63.6)	7 (3.3)		31 (68.9)	4 (8.9)	
そう痒症	63 (32.5)	3 (1.5)		77 (36.0)	2 (0.9)		12 (26.7)		
発疹	51 (26.3)	11 (5.7)		66 (30.8)	3 (1.4)		16 (35.6)		
紅斑	7 (3.6)			8 (3.7)			1 (2.2)		
斑状丘疹状皮疹	23 (11.9)	4 (2.1)		21 (9.8)	2 (0.9)		6 (13.3)	3 (6.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 5）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
尋常性白斑	2 (1.0)			5 (2.3)			1 (2.2)		
湿疹	3 (1.5)	1 (0.5)		3 (1.4)			2 (4.4)		
皮膚乾燥	4 (2.1)	2 (1.0)		2 (0.9)			1 (2.2)		
そう痒性皮疹	3 (1.5)			5 (2.3)			1 (2.2)		
皮膚病変	1 (0.5)						2 (4.4)		
脱毛症	6 (3.1)			6 (2.8)			1 (2.2)		
ざ瘡様皮膚炎	6 (3.1)			4 (1.9)					
多汗症	4 (2.1)			3 (1.4)			2 (4.4)		
全身性そう痒症	2 (1.0)			3 (1.4)			2 (4.4)		
光線角化症									
過角化									
斑状皮疹	2 (1.0)			2 (0.9)			1 (2.2)		
丘疹性皮疹	3 (1.5)			5 (2.3)			2 (4.4)		
皮膚炎				3 (1.4)					
寝汗				3 (1.4)			2 (4.4)		
丘疹									
光線過敏性反応									
乾癬	1 (0.5)								
皮膚腫瘤									
蕁麻疹	4 (2.1)	1 (0.5)		3 (1.4)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 6）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
苔癬様角化症									
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
乾皮症							1 (2.2)		
ざ瘡	1 (0.5)			1 (0.5)					
血管浮腫									
貨幣状湿疹									
白斑症									
扁平苔癬									
斑	1 (0.5)								
紅斑性皮疹	1 (0.5)			1 (0.5)					
酒さ	1 (0.5)								
皮膚サルコイドーシス									
アレルギー性皮膚炎				1 (0.5)					
水疱性皮膚炎									
剥脱性皮膚炎							1 (2.2)	1 (2.2)	
全身紅斑									
毛髪成長異常									
嵌入爪									
白斑									
爪成長異常									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 7）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
紫斑									
脂漏性皮膚炎									
皮膚色素脱失									
皮膚変色				2 (0.9)					
皮膚剥脱				2 (0.9)					
皮膚亀裂							1 (2.2)		
皮膚硬結									
皮膚腫脹									
皮膚毒性	1 (0.5)								
一過性棘融解性皮膚症									
円形脱毛症	1 (0.5)								
水疱				1 (0.5)					
蝶形皮疹	1 (0.5)								
多形紅斑				1 (0.5)			1 (2.2)	1 (2.2)	
結節性紅斑	1 (0.5)								
毛髪変色	1 (0.5)								
爪色素沈着	1 (0.5)								
皮膚疼痛	1 (0.5)								
天疱瘡				1 (0.5)					
全身性皮疹	2 (1.0)			2 (0.9)			2 (4.4)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 8）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
皮膚色素減少	1 (0.5)			2 (0.9)					
皮膚刺激				1 (0.5)					
中毒性皮疹				1 (0.5)	1 (0.5)				
感染症および寄生虫症	11 (5.7)	3 (1.5)		14 (6.5)	1 (0.5)		6 (13.3)	1 (2.2)	
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)						1 (2.2)		
上気道感染	2 (1.0)			1 (0.5)					
副鼻腔炎				2 (0.9)					
尿路感染									
気管支炎	1 (0.5)								
鼻炎	1 (0.5)								
感染									
結膜炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
胃腸炎							2 (4.4)	1 (2.2)	
歯肉炎				1 (0.5)					
帯状疱疹							1 (2.2)		
カンジダ感染									
膀胱炎				1 (0.5)					
丹毒	2 (1.0)	1 (0.5)							
皮膚感染	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)					
毛包炎	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 9）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
真菌感染				1 (0.5)					
口腔カンジダ症				1 (0.5)					
咽頭炎	1 (0.5)								
肺炎				1 (0.5)					
膿疱性皮疹				1 (0.5)					
ヘルペス眼感染									
ヘルペスウイルス感染				1 (0.5)					
乳様突起炎									
無菌性髄膜炎				1 (0.5)					
耳下腺炎									
真菌性舌感染							1 (2.2)		
腟感染									
脳炎				1 (0.5)	1 (0.5)				
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
脊髄炎							1 (2.2)		
口腔真菌感染				1 (0.5)					
精巣炎				1 (0.5)					
咽頭扁桃炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
副鼻腔気管支炎	1 (0.5)								
筋骨格系および結合組織障害	45 (23.2)	2 (1.0)		41 (19.2)	3 (1.4)		8 (17.8)	1 (2.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 10）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
関節痛	25 (12.9)	1 (0.5)		20 (9.3)			4 (8.9)	1 (2.2)	
筋肉痛	8 (4.1)	1 (0.5)		11 (5.1)					
背部痛	8 (4.1)			2 (0.9)					
四肢痛	5 (2.6)			1 (0.5)					
筋骨格痛	4 (2.1)			4 (1.9)			1 (2.2)		
頚部痛	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
筋痙縮	3 (1.5)			3 (1.4)			1 (2.2)		
関節炎	1 (0.5)			2 (0.9)	1 (0.5)				
筋骨格系胸痛									
筋骨格硬直	2 (1.0)			2 (0.9)					
関節腫脹	1 (0.5)								
筋力低下				5 (2.3)	1 (0.5)		1 (2.2)		
腱炎									
関節硬直				1 (0.5)			1 (2.2)		
筋骨格不快感									
関節可動域低下									
四肢不快感				1 (0.5)					
筋緊張									
顎痛									
顎関節症候群									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 11）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
軟骨石灰化症									
多発性関節炎									
腱鞘炎									
関節障害	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.5)				
デュプイトラン拘縮	1 (0.5)								
多発性筋炎	1 (0.5)								
神経系障害	54 (27.8)	5 (2.6)		60 (28.0)	4 (1.9)		14 (31.1)		
頭痛	32 (16.5)	4 (2.1)		35 (16.4)	3 (1.4)		12 (26.7)		
浮動性めまい	3 (1.5)			7 (3.3)			2 (4.4)		
錯感覚	5 (2.6)			4 (1.9)			1 (2.2)		
味覚異常	6 (3.1)			6 (2.8)					
感覚鈍麻	1 (0.5)			1 (0.5)			1 (2.2)		
坐骨神経痛				1 (0.5)					
記憶障害									
異常感覚									
嗜眠	2 (1.0)			3 (1.4)					
手根管症候群				1 (0.5)					
頭蓋内動脈瘤									
失神寸前の状態				1 (0.5)					
健忘	1 (0.5)			1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 12）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
注意力障害	1 (0.5)			1 (0.5)					
末梢性ニューロパチー	3 (1.5)			4 (1.9)					
神経毒性									
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2.1)			2 (0.9)					
振戦	1 (0.5)			1 (0.5)					
軸索型ニューロパチー									
体位性めまい	1 (0.5)								
起立障害									
頭蓋内出血									
同名性半盲									
知覚過敏									
意識消失	1 (0.5)								
下肢静止不能症候群									
傾眠				1 (0.5)					
無嗅覚	1 (0.5)								
運動失調	1 (0.5)								
平衡障害				1 (0.5)					
顔面神経障害				3 (1.4)	1 (0.5)				
顔面麻痺	2 (1.0)			5 (2.3)			1 (2.2)		
ミラー・フィッシャー症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 13）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
単麻痺	1 (0.5)								
多発ニューロパチー	1 (0.5)								
睡眠の質低下				1 (0.5)					
会話障害				1 (0.5)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (17.0)	4 (2.1)		21 (9.8)	1 (0.5)		7 (15.6)		
咳嗽	12 (6.2)			5 (2.3)			4 (8.9)		
呼吸困難	13 (6.7)			8 (3.7)			3 (6.7)		
口腔咽頭痛	5 (2.6)			2 (0.9)					
鼻閉				2 (0.9)					
鼻漏									
湿性咳嗽				2 (0.9)					
労作性呼吸困難	1 (0.5)			1 (0.5)					
鼻出血				1 (0.5)					
アレルギー性鼻炎									
肺臓炎	7 (3.6)	3 (1.5)		4 (1.9)	1 (0.5)				
上気道咳症候群	1 (0.5)								
発声障害	1 (0.5)						1 (2.2)		
肺塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)							
副鼻腔うっ血				1 (0.5)					
咽喉刺激感				1 (0.5)					

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 14）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
喘鳴									
ラ音									
気管支痙攣									
喀血							1 (2.2)		
しゃっくり									
過換気									
気管支狭窄							1 (2.2)		
低酸素症				1 (0.5)					
肺浸潤	1 (0.5)								
咽頭紅斑							1 (2.2)		
肺毒性				1 (0.5)					
副鼻腔痛				1 (0.5)					
臨床検査	52 (26.8)	30 (15.5)		65 (30.4)	24 (11.2)		12 (26.7)	5 (11.1)	
リパーゼ増加	12 (6.2)	9 (4.6)		11 (5.1)	5 (2.3)		3 (6.7)	2 (4.4)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (12.9)	12 (6.2)		35 (16.4)	12 (5.6)		6 (13.3)	2 (4.4)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (11.3)	9 (4.6)		32 (15.0)	8 (3.7)		6 (13.3)	2 (4.4)	
アミラーゼ増加	6 (3.1)	2 (1.0)		6 (2.8)	2 (0.9)		2 (4.4)	1 (2.2)	
血中クレアチニン増加	2 (1.0)			3 (1.4)					
血中甲状腺刺激ホルモン増加				1 (0.5)					
体重減少	3 (1.5)			10 (4.7)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 15）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (2.1)			4 (1.9)					
血中ビリルビン増加	1 (0.5)			3 (1.4)	1 (0.5)		2 (4.4)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				1 (0.5)	1 (0.5)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	2 (1.0)		11 (5.1)	3 (1.4)		2 (4.4)	1 (2.2)	
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.1)	1 (0.5)		10 (4.7)			2 (4.4)	1 (2.2)	
コルチゾール減少	5 (2.6)	1 (0.5)		2 (0.9)					
リンパ球数減少	1 (0.5)			1 (0.5)					
血小板数減少	1 (0.5)			1 (0.5)			2 (4.4)		
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.5)	1 (0.5)		6 (2.8)	4 (1.9)		1 (2.2)	1 (2.2)	
体重増加				1 (0.5)					
血中コレステロール増加	1 (0.5)								
血中ブドウ糖増加									
血中尿素増加				1 (0.5)					
好中球数減少									
白血球数減少									
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)			2 (0.9)					
心雑音									
腎クレアチニン・クリアランス増加									
心電図異常				1 (0.5)					
リパーゼ									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 16）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
酸素飽和度低下									
甲状腺機能検査異常									
サイロキシン減少				1 (0.5)					
遊離サイロキシン減少									
遊離サイロキシン増加									
サイロキシン増加				1 (0.5)					
遊離トリヨードチロニン増加									
血中カリウム減少	1 (0.5)	1 (0.5)							
血中テストステロン減少	1 (0.5)			2 (0.9)					
好酸球数増加				5 (2.3)					
肝酵素上昇	3 (1.5)	3 (1.5)							
肝機能検査値上昇	2 (1.0)	2 (1.0)		1 (0.5)	1 (0.5)				
トリヨードチロニン減少				1 (0.5)					
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.5)								
トリヨードチロニン増加				1 (0.5)					
白血球数増加							1 (2.2)		
内分泌障害	35 (18.0)	5 (2.6)		48 (22.4)	12 (5.6)		9 (20.0)	2 (4.4)	
甲状腺機能低下症	9 (4.6)	1 (0.5)		17 (7.9)			5 (11.1)	1 (2.2)	
甲状腺機能亢進症	10 (5.2)			8 (3.7)	1 (0.5)				
甲状腺炎	2 (1.0)			5 (2.3)	1 (0.5)		1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 17）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
下垂体炎	17 (8.8)	3 (1.5)		26 (12.1)	7 (3.3)		5 (11.1)	1 (2.2)	
副腎機能不全	3 (1.5)	1 (0.5)		6 (2.8)	1 (0.5)		3 (6.7)	1 (2.2)	
尿崩症							1 (2.2)		
急性副腎皮質機能不全									
副腎皮質刺激ホルモン欠損症									
自己免疫性甲状腺機能低下症									
自己免疫性甲状腺炎									
バセドウ病									
リンパ球性下垂体炎	1 (0.5)			3 (1.4)	2 (0.9)		1 (2.2)		
原発性甲状腺機能亢進症									
甲状腺障害	1 (0.5)								
副腎抑制	1 (0.5)	1 (0.5)							
性腺機能低下				1 (0.5)					
下垂体機能低下症	2 (1.0)			3 (1.4)					
続発性性腺機能低下				1 (0.5)					
代謝および栄養障害	22 (11.3)	5 (2.6)		33 (15.4)	4 (1.9)		8 (17.8)	1 (2.2)	
食欲減退	15 (7.7)	1 (0.5)		20 (9.3)			4 (8.9)		
低ナトリウム血症	1 (0.5)			3 (1.4)	2 (0.9)		3 (6.7)	1 (2.2)	
高血糖				1 (0.5)					
脱水	2 (1.0)	1 (0.5)		2 (0.9)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 18）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高カルシウム血症				1 (0.5)					
低カリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.9)					
低カルシウム血症				3 (1.4)			1 (2.2)		
低リン酸血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
食欲亢進									
糖尿病				1 (0.5)					
劇症 1 型糖尿病									
耐糖能障害									
高アミラーゼ血症	1 (0.5)								
高カリウム血症	1 (0.5)			2 (0.9)					
高マグネシウム血症									
高ナトリウム血症									
高トリグリセリド血症	1 (0.5)								
低アルブミン血症				1 (0.5)	1 (0.5)				
低血糖				1 (0.5)					
ラクトース不耐性									
細胞死	1 (0.5)	1 (0.5)							
高リパーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)							
高脂血症	1 (0.5)								
血管障害	11 (5.7)	2 (1.0)		13 (6.1)	1 (0.5)		3 (6.7)	1 (2.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 19）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
高血圧	2 (1.0)	1 (0.5)		1 (0.5)					
リンパ浮腫	1 (0.5)			1 (0.5)					
ほてり	2 (1.0)			3 (1.4)					
低血圧				1 (0.5)			1 (2.2)		
潮紅	6 (3.1)			4 (1.9)					
起立性低血圧				2 (0.9)					
動脈瘤									
レイノー現象									
毛細血管漏出症候群				1 (0.5)	1 (0.5)		1 (2.2)	1 (2.2)	
間欠性跛行							1 (2.2)		
側頭動脈炎	1 (0.5)	1 (0.5)							
精神障害	5 (2.6)			8 (3.7)			2 (4.4)		
不眠症	2 (1.0)			5 (2.3)			1 (2.2)		
不安	1 (0.5)			1 (0.5)					
うつ病							1 (2.2)		
易刺激性				1 (0.5)					
錯乱状態									
抑うつ気分	1 (0.5)								
激越									
異常な夢									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 20）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
気分変化				1 (0.5)					
リビドー減退				1 (0.5)					
リビドー障害	1 (0.5)								
音恐怖症				1 (0.5)					
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.6)			3 (1.4)					
注入に伴う反応	6 (3.1)			1 (0.5)					
節足動物刺傷				1 (0.5)					
切開部位そう痒感	1 (0.5)								
引っかき傷				1 (0.5)					
眼障害	16 (8.2)			16 (7.5)			5 (11.1)		
眼乾燥	4 (2.1)			3 (1.4)					
霧視	5 (2.6)			3 (1.4)			2 (4.4)		
流涙増加				1 (0.5)			1 (2.2)		
眼そう痒症	1 (0.5)			1 (0.5)					
視力障害				1 (0.5)					
結膜出血									
眼充血									
ぶどう膜炎	1 (0.5)			2 (0.9)					
眼瞼炎				1 (0.5)					
結膜充血									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 21）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
眼部不快感	1 (0.5)						1 (2.2)		
羞明				1 (0.5)			1 (2.2)		
上強膜炎	1 (0.5)								
眼脂				1 (0.5)					
眼球浮腫									
眼瞼浮腫	1 (0.5)								
眼球乾燥症									
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)			1 (0.5)					
複視	1 (0.5)			2 (0.9)					
眼痛				1 (0.5)					
眼部腫脹	1 (0.5)								
眼瞼嚢胞	1 (0.5)								
高眼圧症	1 (0.5)								
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)			1 (0.5)					
メラノサイト性母斑									
脂漏性角化症				1 (0.5)					
皮膚乳頭腫									
ケラトアカントーマ									
肉腫症	1 (0.5)								
血液およびリンパ系障害	9 (4.6)			9 (4.2)	2 (0.9)		8 (17.8)	1 (2.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した.
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した.
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した.
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した.

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 22）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
貧血	3 (1.5)			3 (1.4)	1 (0.5)		4 (8.9)		
リンパ節症	1 (0.5)						1 (2.2)		
リンパ球減少症	1 (0.5)			1 (0.5)					
好中球減少症	1 (0.5)			2 (0.9)	1 (0.5)		2 (4.4)	1 (2.2)	
好酸球増加症	1 (0.5)			1 (0.5)					
リンパ節痛	2 (1.0)			2 (0.9)					
縦隔リンパ節腫脹									
血小板減少症	1 (0.5)								
腹部リンパ節腫脹							1 (2.2)		
白血球増加症				1 (0.5)			1 (2.2)		
白血球減少症	1 (0.5)								
リンパ球増加症							1 (2.2)		
血栓性血小板減少性紫斑病				1 (0.5)	1 (0.5)				
免疫系障害	5 (2.6)	1 (0.5)							
季節性アレルギー	1 (0.5)								
サルコイドーシス	1 (0.5)								
過敏症	2 (1.0)								
サイトカイン放出症候群	1 (0.5)	1 (0.5)							
ハシトキシコーシス	1 (0.5)								
心臓障害	3 (1.5)	1 (0.5)		2 (0.9)			1 (2.2)		

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 23）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
動悸	1 (0.5)								
心房細動				2 (0.9)					
頻脈	1 (0.5)						1 (2.2)		
左室機能不全	1 (0.5)								
収縮機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)							
腎および尿路障害	2 (1.0)			3 (1.4)			1 (2.2)		
排尿困難	1 (0.5)			2 (0.9)			1 (2.2)		
急性腎障害									
尿失禁									
頻尿				1 (0.5)			1 (2.2)		
腎不全	1 (0.5)								
尿臭異常									
膀胱痛							1 (2.2)		
着色尿				2 (0.9)					
緊張性膀胱							1 (2.2)		
生殖系および乳房障害	1 (0.5)			4 (1.9)			1 (2.2)		
勃起不全	1 (0.5)			1 (0.5)					
月経障害									
無月経									
性交困難									

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 24）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
不正子宮出血									
性器浮腫									
骨盤痛							1 (2.2)		
陰茎腫脹									
陰部そう痒症				1 (0.5)					
外陰腟乾燥									
不規則月経				1 (0.5)					
骨盤不快感							1 (2.2)		
外陰腟そう痒症				1 (0.5)					
耳および迷路障害	4 (2.1)			3 (1.4)			2 (4.4)		
回転性めまい	2 (1.0)						1 (2.2)		
耳鳴	2 (1.0)			2 (0.9)					
片耳難聴									
耳異常感覚							1 (2.2)		
頭位性回転性めまい				1 (0.5)					
肝胆道系障害	5 (2.6)	3 (1.5)		12 (5.6)	8 (3.7)		6 (13.3)	5 (11.1)	
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)		7 (3.3)	4 (1.9)		1 (2.2)	1 (2.2)	
肝細胞損傷	3 (1.5)								
自己免疫性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.9)	1 (0.5)				
薬物性肝障害							1 (2.2)	1 (2.2)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．

表 2.7.4.7-15　BRAF 遺伝子型を層別因子とした Ipilimumab 群における副作用の発現頻度（続き 25）

解析対象集団：All Treated Subjects

項目	Ipilimumab 10 mg/kg N = 453								
BRAF遺伝子型	変異型 N = 194			野生型 N = 214			報告なし N = 45		
Grade	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
急性肝炎									
高トランスアミナーゼ血症							1 (2.2)		
胆汁うっ滞							1 (2.2)	1 (2.2)	
肝機能異常	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.5)				
肝胆道系疾患							1 (2.2)	1 (2.2)	
肝毒性				2 (0.9)	2 (0.9)		1 (2.2)	1 (2.2)	
不明	1 (0.5)	1 (0.5)							
不明	1 (0.5)	1 (0.5)							

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver. 20.0Jを用いて読み替え，有害事象のGradeはNCI-CTCAE v4.0を用いて評価した．
因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の2段階で判定され，「関連あり」と判定された場合に，副作用として集計した．
なお，「不明」と判定された場合は副作用として集計した．
有害事象及び副作用の発現頻度は，治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現・増悪した有害事象及び副作用を対象に集計した．