

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

ブリストル・マイヤーズ株式会社

略号一覧

略号	英語	日本語
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度曲線下面積
AUC(INF)	AUC from time zero extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの血中濃度曲線下面積
AUC(0-21d)	AUC from time zero to 21 days	0 時間から 21 日までの血中濃度曲線下面積
AUC(0-504h)	AUC from time zero to 504 hours	0 時間から 504 時間までの血中濃度曲線下面積
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDNA	Complimentary Deoxyribonucleic Acid	相補的デオキシリボ核酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma or serum concentration	最高血清（血漿）中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte antigen 4	細胞傷害性 T 細胞抗原 4
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F(ab)	Fragment, antigen binding	－
Fc	Fragment, crystallizable	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
PBA	Phosphate buffered saline with 1% albumin	アルブミン 1%含有リン酸緩衝生理食塩液
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
SD	Standard deviation	標準偏差
TBA	Tris buffered saline with 1% albumin	アルブミン 1%含有トリス緩衝生理食塩液
T-HALF	Terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time of maximum observed serum	最高血中濃度到達時間

略号	英語	日本語
	concentration	
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

目次

1	背景及び概観.....	7
1.1	Ipilimumab の概要	7
1.2	製造プロセスの概要	7
1.3	生体試料分析法	11
1.3.1	Plasma ELISA 法 (法)	12
1.3.1.1	法における分析法パフォーマンス	13
1.3.2	BMS Human Serum ELISA 法 (法)	13
1.3.2.1	法における分析法パフォーマンス	14
2	個々の試験結果の要約	16
2.1	MDX010-15 試験	16
2.2	CA184087 試験	18
3	全試験を通しての結果の比較と解析	20
4	結論	24
5	参考文献	26

表一覧

表 1.2-1	Ipilimumab の製造プロセス一覧	9
表 1.2-2	各試験で用いられた薬剤の製造プロセス及び生体試料分析法	10
表 1.3-1	Ipilimumab の定量に用いた生体試料分析法の概要	12
表 1.3.2.1-1	BMS Human Serum ELISA 法 () のパフォーマンス	15
表 2.1-1	進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の製造プロセス別薬物動態パラ メータ	18
表 2.1-2	薬物動態パラメータの製造プロセス間比較の要約統計量 (MDX010-15 試験)	18
表 2.2-1	L プロセス B 及びプロセス C の薬物動態パラメータの要約統計量 (CA184087 試験)	19
表 2.2-2	C _{max} 及び AUC(0-21d)の製造プロセス間比較の要約統計量 (CA184087 試験)	19
表 3-1	Ipilimumab のノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータの要約 (MDX010-15、CA184007/CA184008、CA184078、CA184087、CA184113) ...	22

図一覧

図 2.1-1 進行期悪性黒色腫患者における製造プロセス別平均（標準偏差）血漿中濃度の経時推移：プロセス A（3.0 mg/kg）又は ■ L プロセス B（2.8 mg/kg） 17

1 背景及び概観

本項では、Ipilimumab の概要（1.1 項）、本承認申請資料に含まれる国内外の臨床試験で使用した製剤の製造プロセスの概要（1.2 項）、Ipilimumab の濃度測定に用いた生体試料分析法の概観（1.3 項）、Ipilimumab の製剤間の同等性を検討した生物薬剤学試験（2 項）、全試験を通しての結果の解析（3 項）及び結論（4 項）について要約する。

1.1 Ipilimumabの概要

Ipilimumab（MDX-010、BMS-734016）は、ヒト及び非ヒト霊長類由来の T 細胞サブセットに発現する細胞傷害性 T 細胞抗原 4（以下、CTLA-4）に選択的な、免疫グロブリン（以下、Ig）G サブクラス 1（ κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体である。Ipilimumab は 4 本のポリペプチド鎖から構成される可溶性蛋白質で、448 個のアミノ酸残基からなる同一の 2 本の重鎖と、215 個のアミノ酸残基からなる同一の 2 本の軽鎖から構成される。相補的デオキシリボ核酸（cDNA）配列に基づくアミノ酸配列から分子量は 147,991 Da と予測され、品質に関する概括資料【モジュール 2.3】に記述する液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）法によりこの分子量が確認されている。

Ipilimumab の作用機序は、活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上に発現する B7（CD80/CD86）分子との相互作用を遮断することであると考えられている。すなわち、CTLA-4 と B7 の相互作用によってもたらされる活性化 T 細胞の抑制的調節を阻害することにより、T 細胞を活性化させると考えられている【モジュール 2.4】。Ipilimumab は、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫に対する点滴静注製剤として開発された。

1.2 製造プロセスの概要

原薬の開発過程で、3 種類の原薬の製造プロセスが用いられた。プロセス A は、[REDACTED]（[REDACTED]）を用いた製造方法である。プロセス B は、[REDACTED]（以下、[REDACTED]）細胞を用いた製造方法である。プロセス B は [REDACTED] L のバイオリアクター（[REDACTED] L プロセス B）で製造を開始し、その後 [REDACTED] L（[REDACTED] L プロセス B）へとスケールアップを行った。[REDACTED] L プロセス B から [REDACTED] L プロセス B への移行に伴い、製造施設を [REDACTED] 社（[REDACTED]）（[REDACTED] L プロセス B）から [REDACTED] 社（[REDACTED]）（[REDACTED] L プロセス B）に変更した。プロセス B（[REDACTED] L 及び [REDACTED] L）で製造された Ipilimumab は、MDX010-20 試験で使用された【モジュール 5.3.5.1-1】。[REDACTED] L プロセス B は、表 1.2-2 に示す Bristol-Myers Squibb（以下、BMS）社が実施した試験（試験番号が CA184 で始まる試験）でも使用され、[REDACTED] に用いられた。

その後 BMS 社は、[REDACTED] と [REDACTED] を高める目的でプロセス C 及びプロセス C.1 を開発した。[REDACTED] と [REDACTED] を最大化するため、新たな [REDACTED] と [REDACTED] を使用し、[REDACTED] で [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] を使用するとともに新たな手順を追加した【モジュール 2.3】。さらに、[REDACTED] や [REDACTED] をより確実に除去するため、プロセス

C の [REDACTED] のひとつを変更してプロセス C.1 とした。[REDACTED] プロセス B からプロセス C 及びプロセス C.1 への移行に伴い [REDACTED] を [REDACTED] 社から [REDACTED] 社の施設 ([REDACTED]) に変更した。[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 製剤は [REDACTED] 社の施設 ([REDACTED]) 及び [REDACTED] ([REDACTED]) で製造する。プロセス C.1 は本邦で実施した進行期悪性黒色腫患者を対象とする第 2 相試験 (CA184396 試験【モジュール 5.3.5.2-1】) で用いられ、さらに本邦での市販用に用いる予定である。

薬剤開発過程で用いられた Ipilimumab の製造プロセスごとの主な特徴を表 1.2-1 に要約する。

表 1.2-1 Ipilimumabの製造プロセス一覧

製造プロセス		各製造プロセスの主な特徴	
A	細胞株	:	██████████ (██████████ : MCB)
	バイオリアクター	:	██████████
	生産培養用培地	:	██████████
	原薬調製用緩衝液	:	██████████、██████████
	充填濃度	:	██████████ mg/mL
B (██████ L)	細胞株	:	██████████ (██████████ : MCB)
	バイオリアクター	:	██████████
	生産培養用培地	:	██████████
	原薬調製用緩衝液	:	██████████、██████████、██████████
	充填濃度	:	██████████ mg/mL
B (██████ L)	細胞株	:	██████████ (██████████ : MCB)
	バイオリアクター	:	██████████
	生産培養用培地	:	██████████
	原薬調製用緩衝液	:	██████████、██████████、██████████
	充填濃度	:	██████████ mg/mL
C ^a	細胞株	:	██████████ (██████████ : MCB)
	バイオリアクター	:	██████████
	生産培養用培地	:	██████████
	原薬調製用緩衝液	:	██████████、██████████、██████████
	充填濃度	:	██████████ mg/mL
C.1 ^a	細胞株	:	遺伝子組換え CHO 細胞 (██████████ : MCB)
	バイオリアクター	:	██████████
	生産培養用培地	:	██████████
	原薬調製用緩衝液	:	トロメタモール塩酸塩、塩化ナトリウム、D-マンニトール、ジエチレントリアミン五酢酸、ポリソルベート 80
	充填濃度	:	5 mg/mL

^a プロセス C とプロセス C.1 は██████████に違いがある

MCB : マスターセルバンク

出典 : 品質に関する概括資料 (モジュール 2.3)

各試験で用いられた薬剤の製造プロセス及び生体試料分析法を表 1.2-2 に示す。製造プロセスの詳細は【モジュール 2.3】に記載している。

表 1.2-2 各試験で用いられた薬剤の製造プロセス及び生体試料分析法

試験番号	製造プロセス	生体試料分析法
MDX010-08	プロセス A	████████
MDX010-15	プロセス A ████ L プロセス B	████████
MDX010-20	████ L プロセス B ████ L プロセス B	(薬物動態解析なし)
CA184004	████ L プロセス B	████████
CA184007	████ L プロセス B	████████
CA184008	████ L プロセス B	████████
CA184022	████ L プロセス B	████████
CA184024	████ L プロセス B	████████
CA184041	████ L プロセス B	████████
CA184078	████ L プロセス B	████████
CA184087	████ L プロセス B プロセス C	████████
CA184113	プロセス C	████████
CA184202	プロセス C.1	████████
CA184332	████ L プロセス B	(薬物動態解析なし)
CA184338	████ L プロセス B	(薬物動態解析なし)
CA184396	プロセス C.1	████████

████ L プロセス B で製造された ██████████ の原薬と、プロセス A で製造された ██████████ の原薬の同等性/同質性について、原薬の分析評価【モジュール 2.3】及びカニクイザルの薬物動態（以下、PK）試験【モジュール 4.2.3.2-7】により確認した。同様に、████ 社施設で █████ L プロセス B により製造された原薬と █████ 社施設で █████ L プロセス B により製造された原薬の同等性/同質性を分析評価により確認した。また各製造プロセスの同等性について、████ █████ 及び ██████████ の Ipilimumab を用いた交差反応性評価、2 種の細胞間の抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）の比較に基づき確認した【モジュール 4.2.1.1-6】。臨床試験では、進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 1 相試験（MDX010-15【モジュール 5.3.3.2-1】）において、プロセス A 及び █████ L プロセス B で製造した Ipilimumab を等モル用量単回投与したときの PK を比較した。この試験は Ipilimumab の開発初期に Medarex 社によって実施されたもので、Ipilimumab 濃度の定量には █████ 社の酵素免疫測定法（以下、ELISA

法) 法が用いられた(2 項、MDX010-15 試験における同等性評価に関する記述を参照)。これらの同等性試験は、Ipilimumab の開発早期にプロセス B を用いる根拠として十分なものであったと考えられる。

L プロセス B とプロセス C.1 の原薬及び製剤の同等性/同質性については、分析評価及びにより確認した。また、進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 1 相試験(反復投与試験)である CA184087 試験【モジュール 5.3.1.2-1】において、L プロセス B 製剤とプロセス C 製剤の生物学的同等性が示された L プロセス B 及びプロセス C とプロセス C.1 との原薬及び製剤の同等性/同質性をさらに示すために及びを実施した。各製造プロセスで製造された Ipilimumab の生物化学的分析に基づく同等性/同質性の詳細な要約は、工程変更及び同等性/同質性【モジュール 2.3.S.2.6.2】に記載されている。

1.3 生体試料分析法

臨床試験における Ipilimumab 濃度の定量のため、2 種類の ELISA 法を開発した。各分析法の概要を表 1.3-1 に要約する。初期の臨床試験においてもバリデーション済みの測定法が用いられたが、後続の臨床試験の実施段階で、パフォーマンスの向上と 2001 年に発出された生体試料分析法に関する米国食品医薬品局 (FDA) の最新ガイダンス¹⁾への対応を目的に分析法を改良し、再度バリデーションを実施した。

最初の ELISA 法は、社 (、) が開発、バリデーションを実施した測定法(以下 法)である【モジュール 5.3.1.4-1】【モジュール 5.3.1.4-2】。当該測定法は Medarex 社が実施した臨床試験(試験番号が MDX010 で始まる試験)の全血漿試料及びカニクイザルを用いた 79 日間同等性試験 (Study 1416-128)【モジュール 4.2.3.2-7】の血漿試料の測定に用いられた。

二番目の ELISA 法は、法をベースに米国におけるガイダンスに従って改良した分析法で、社 (、) にてバリデーションを実施した(以下、法)【モジュール 5.3.1.4-3】。法は、表 1.2-2 に示す試験番号が CA184 で始まる BMS 社が実施した臨床試験のうち、PK 解析を含む試験でのヒト血清試料の分析に用いられた。

表 1.3-1 Ipilimumabの定量に用いた生体試料分析法の概要

バリデーション方法	法	法
動物種及びマトリックス	ヒト血漿	ヒト血清
分析対象物質	Ipilimumab	Ipilimumab
捕捉用試薬	CTLA-4/Fc キメラ蛋白質	CTLA-4/Fc キメラ蛋白質
検出用試薬	標識	標識
回帰モデル、重み付け	4 パラメータロジスティック 回帰、重み付けなし	4 パラメータロジスティック 回帰、重み付けなし
定量範囲	1.2～11.1 µg/mL (VR1794)	0.4～25.6 µg/mL (V1.00) 0.8～25.6 µg/mL (V1.01, V1.02)
日内精度 (CV%)	4%～15% (VR1794)	3.6%～9.4%
日間精度 (CV%)	14%～28% (VR1794) 9%～20% (VR4656) 4.2%～18% (VR4657)	3.9%～10.5%
真度 (Bias%)	-12%～18% (VR1794) -12%～4% (VR4656) -20%～-4% (VR4657)	-9.9%～9.4%
安定性		
室温	(特定せず)	96 時間
4°C	7 日間 (VR1794)	(特定せず)
-80°C ± 10°C	1 年間 (VR1794)	約 4.2 年間 (1515 日間)
凍結-融解	3 サイクル (VR1794)	8 サイクル

CV：変動係数

出典：法バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-1）（モジュール 5.3.1.4-2）、法バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-3）

1.3.1 Plasma ELISA法（法）

法は、カニクイザル及びヒト血漿中の Ipilimumab 濃度の定量のため、社が開発、バリデーションした分析法である【モジュール 5.3.1.4-1】【モジュール 5.3.1.4-2】。法は直線性、精度及び真度、感度及び特異性に関するバリデーション要件を満たしており、表 1.2-2 に示す Medarex 社が実施した早期臨床試験（MDX010-08、MDX010-15）で使用した。本測定法では、捕捉用試薬に遺伝子組換え CTLA-4/Fc キメラ蛋白質、検出用試薬にで標識したを使用し、定量範囲は希釈前の血漿中濃度として 1.2～11.1 µg/mL であった。測定法の概要を表 1.3-1 に要約する。

法はバリデーション済みの測定法であったが、米国における最新のガイダンスに一部適合していなかった。ヒト及びカニクイザルの血漿試料の測定に用いるため、検量線の範囲設定用標準試料を緩衝液で調製し、検量線には 6 濃度ポイント（直線部分 3 濃度）を含めた。実試料は測定の前にアルブミン 1%含有リン酸緩衝生理食塩液（以下、PBA）で 100 倍に希釈されるため、測定時の試料に含まれる血漿濃度は低いものとなる（1%）。したがって、標準試料の調製に

緩衝液を用いることは妥当であり、科学的にも適切であったと考えられる。また、正常ヒト血漿で調製し、実試料と同様に希釈した品質管理（以下、QC）試料は、バリデーションの際に緩衝液で調製した標準試料に対して許容できる真度と精度を有している（表 1.3-1）。

2000～2005 年にかけて、米国における最新のガイダンス¹⁾に従い、[] 法に改良を加えた（[] Version 00～05）【モジュール 5.3.1.4-1】。具体的には、1) 検量線の回帰精度の向上を目的に、アンカーポイントとなる濃度を検量線に追加したこと、2) 標準試料 1 濃度あたりの測定回数を 2 回繰り返し測定としたこと、3) ヒト血漿試料 16 検体を用いて特異性を確認したこと、4) 真度及び精度について、QC 試料については前向きに、過去の実試料については後ろ向きに評価したこと、及び 5) 測定の許容基準を厳格化したことである。詳細はバリデーション報告書【モジュール 5.3.1.4-2】に記載している。

1.3.1.1 [] 法における分析法パフォーマンス

20[] 年 [] 月～20[] 年 [] 月にかけて実施した Ipilimumab の臨床試験 3 試験における PK 測定時の QC 試料の測定結果を評価し、[] 法の分析パフォーマンスを後ろ向きに検討した。評価した全 86 回の測定のうち 84 回（98%）の分析データは許容基準を満たした。各測定の QC 試料の日間精度（変動係数、以下 CV%）は 9%～20%であった。86 回の測定うち 2 回が許容基準を満たしておらず、QC 不良により無効と記録された。2004 年 3 月に許容基準が変更され、従来は各濃度の QC 試料 3 検体中 2 検体が理論値の 25%以内であれば可とされていたが、3 検体全てが理論値の 25%以内であることが求められるようになった。20[] 年には、各 QC 試料につき 12 の複製試料を添加した 3 プレートを用い [] 法の追加バリデーションを 3 日間にわたり実施した。QC 試料の日間真度（Bias%）は -20%～-4%、日間精度（CV%）は 4.2%～18%であり、確立された分析法の許容基準である理論値 \pm 25%及び CV 25%以下の範囲内であった。分析法のパフォーマンスについての詳細は、バリデーション報告書に要約している【モジュール 5.3.1.4-2】。

1.3.2 BMS Human Serum ELISA法（[] 法）

BMS 社が実施した試験番号が CA184 で始まる臨床試験（表 1.2-2）のための分析法、[] 法のバリデーションを [] 社が実施した【モジュール 5.3.1.4-3】。本測定法では、捕捉用試薬に遺伝子組換え CTLA-4/Fc キメラ蛋白質、検出用試薬に [] で標識した [] [] を使用し、定量範囲は希釈前の血清中濃度として、[] では 0.4～25.6 μ g/mL、[] 及び [] では 0.8～25.6 μ g/mL であった。測定法の概要を表 1.3-1 に要約する。[] 法の捕捉用試薬と検出用試薬は、最初の測定法である [] 法と同じものであったが、分析感度及び濃度範囲の向上並びに分析法バリデーションに関する米国の最新ガイダンス¹⁾に対応するため、さらに改良が加えられている。具体的な改良点は、検量線作成時にゼロ以外の濃度 8 ポイントを用いたこと、ELISA 法の感度、精度及び真度を決定するためバリデーションに使用した QC 試料の濃度を追加したことである。標準試料と QC 試料の調製には、緩衝液や血漿ではなく血清を使用した。

バリデーションの後、[] 法は 2 度の変更を行っており、それに伴い分析法が 2 度改訂され

ている。2010年3月の変更（ ）では、測定の頑健性を向上させるため、検量線の最低濃度である 0.4 µg/mL をアンカーポイントとして、定量範囲を希釈前の血清中濃度として 0.8～25.6 µg/mL に変更した。さらに 2014年2月の変更（ ）では、試料の自動希釈に関する事項を含めるとともに、最小希釈倍率を上回る実試料の希釈を行う場合、使用していた希釈剤をヒト血清を 0.1%含有する希釈剤に変更した。

法を から 及び へ変更するにあたり、希釈倍率の高い QC 試料及び悪性黒色腫患者を対象とした試験の保存試料を用いて、それぞれ変更前後の分析法を比較した。その結果、ヒト血清を 0.1%含有する変更後の希釈剤で希釈した場合の濃度測定値を対照として、ヒト血清を含まない変更前の希釈剤で希釈した QC 試料の測定値は、実試料の最大希釈倍率である 100 倍まで同等であり、変更後に対する変更前の濃度の幾何平均比の点推定値は 0.89 (90%信頼区間：0.85～0.94、N = 9) であった。また、悪性黒色腫患者を対象とした試験の保存試料を用いて同様の検討を実施した結果、変更後に対する変更前の濃度の幾何平均比の点推定値は 0.71 (90%信頼区間：0.66～0.75、N = 8) であり、変更前の希釈剤による希釈倍率が最も高い (100 倍) 試料に対して C_{max} 前後の濃度がやや低く測定される傾向がある (最大 34%) ことが予想された。しかし、血清の有無による影響の大きさは、表 3-1 に示す試験全体での C_{max} の個体間変動と同程度であった。よって、希釈剤に含まれるヒト血清の有無が最終報告データに与える影響はほとんどないと考えられる。

法 (0、1、) の詳細はバリデーション報告書【モジュール 5.3.1.4-3】に記載している。

1.3.2.1 法における分析法パフォーマンス

BMS 社が実施した臨床試験 (CA184004【モジュール 5.3.4.2-1】、CA184007【モジュール 5.3.3.2-2】、CA184008【モジュール 5.3.3.2-3】、CA184022【モジュール 5.3.3.2-4】、CA184024【モジュール 5.3.5.1-5】、CA184041【モジュール 5.3.5.4-1】、CA184078【モジュール 5.3.4.2-3】、CA184087【モジュール 5.3.1.2-1】、CA184113【モジュール 5.3.5.2-2】、CA184396【モジュール 5.3.5.2-1】) における Ipilimumab の定量には、法が用いられた。試験ごとの分析法パフォーマンスを表 1.3.2.1-1 に示す。10 試験の各測定で用いられた QC 試料に基づく日間真度及び日間精度は、日間精度 (CV%) が高値であった CA184087 試験を除き、許容基準内であった。CA184087 試験では、2 回の測定で外れ値と判断された QC 試料が 1 検体ずつ存在し (表 1.3.2.1-1 脚注参照)、この 2 検体を除外した場合は日間精度が許容基準を満たした。

表 1.3.2.1-1 BMS Human Serum ELISA法 () のパフォーマンス

試験番号	分析法	測定回数	真度 (Bias%) ^a	精度 (CV%) ^b
CA184004		21	-7.8~-6.2 -6.7~-6.2 ^c	7.4~13.3 7.4~8.6 ^c
CA184007		32	-5.2~-3.4	7.4~10.1
CA184008		28	-7.1~-3.0	5.6~12.2
CA184022		47	-6.6~-2.8	6.7~8.5
CA184024		60	-7.1~-3.7	7.7~15.0
CA184041		53	-5.7~-2.6	6.3~12.6
CA184078		20	-7.8~-1.9	6.1~13.1
CA184087		49	-2.3~8.3 -2.3~-0.7 ^d	7.6~84.4 7.6~14.6 ^d
CA184113		12	-0.5~1.9	6.9~13.8
CA184396		14	-4.2~-3.5	7.0~9.3

^a 真度の許容基準±20%^b 精度の許容基準≤20%^c Dixon (rank) 検定により、外れ値 2 値を測定結果から除外し、真度と精度を再計算した。^d 日平均値から標準偏差の 3 倍超乖離した外れ値 2 値を測定結果から除外し、真度と精度を再計算した。

出典:CA184004 試験治験総括報告書(以下、CSR) (モジュール 5.3.4.2-1)、CA184007 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-2)、CA184008 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-3)、CA184022 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-4)、CA184024 試験生体試料分析報告書 (モジュール 5.3.5.1-5)、CA184041 試験生体試料分析報告書 (モジュール 5.3.5.4-1)、CA184078 試験 CSR (モジュール 5.3.4.2-3)、CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)、CA184113 試験 CSR (モジュール 5.3.5.2-2)、CA184396 試験 CSR (モジュール 5.3.5.2-1)

2 個々の試験結果の要約

本項では、異なる製造プロセスによる製剤間の PK を比較した臨床試験 2 試験について要約する。MDX010-15 試験【モジュール 5.3.3.2-1】では、進行期悪性黒色腫患者を対象にプロセス A 及び ■ L プロセス B により製造された Ipilimumab の PK を比較した。採取された血漿試料中の Ipilimumab の定量には、■ 法が用いられた。CA184087 試験【モジュール 5.3.1.2-1】では、進行期悪性黒色腫患者を対象にプロセス C 及び ■ L プロセス B により製造された Ipilimumab の PK を比較した。本試験の血清中の Ipilimumab の定量には ■ 法が用いられた。

2.1 MDX010-15 試験

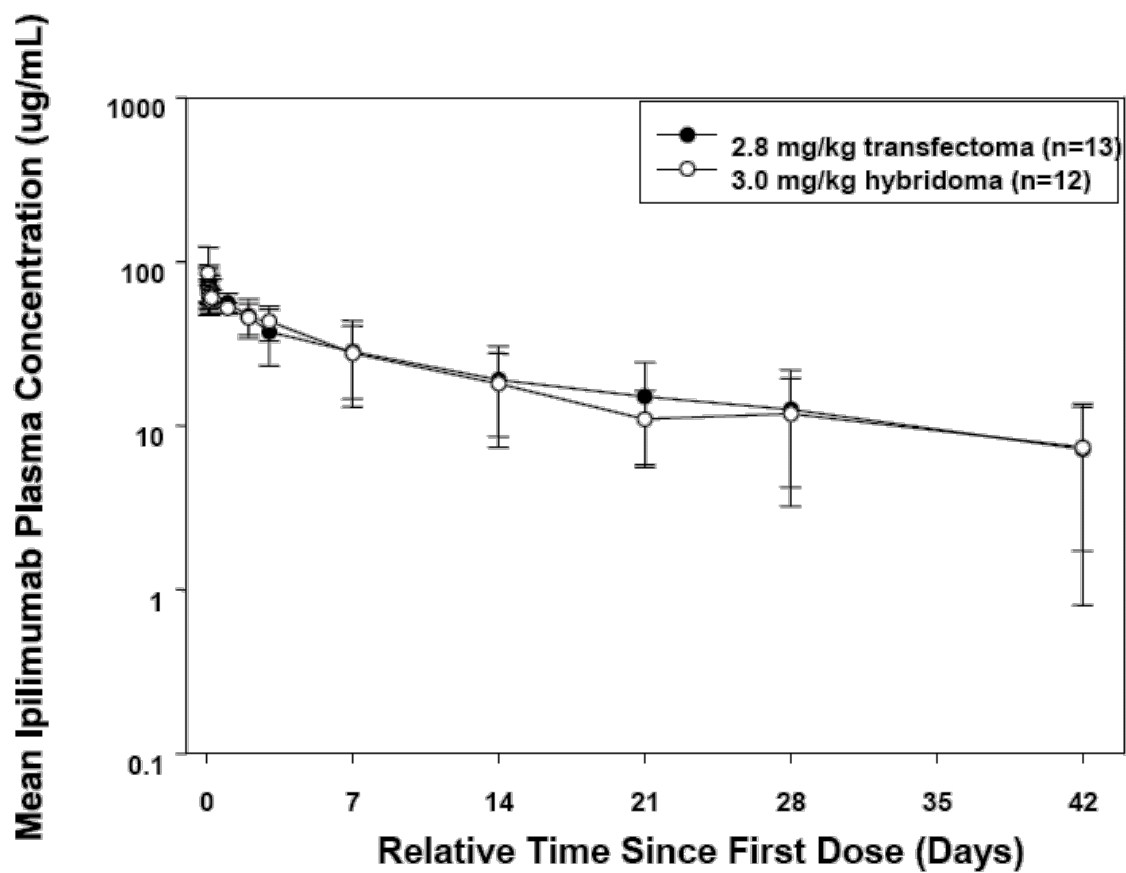
MDX010-15 試験【モジュール 5.3.3.2-1】は、切除不能なステージ III 又はステージ IV の進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 1 相、多施設共同、オープンラベル PK 試験であり、プロセス A 又は ■ L プロセス B による Ipilimumab の、単回及び反復投与の安全性及び薬物動態プロファイルを確認することを目的とした。本試験の同等性評価部分では、プロセス A (■) の 3 mg/kg 投与の等モルは ■ L プロセス B (■) の 2.8 mg/kg 投与に相当した。本試験では、合計 88 例の被験者が以下に示す 4 群のいずれかに割り付けられた。

- A-MD-A 群：プロセス A の Ipilimumab 3 mg/kg を Day 1、57、85 に投与
- A-MD-B 群：■ L プロセス B の Ipilimumab 2.8 又は 5 mg/kg を Day 1、57、85 に投与
- A-SD 群：■ L プロセス B の Ipilimumab 7.5、10、15、20 mg/kg のいずれかを単回投与
- B 群：■ L プロセス B の Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与

このうち、A-MD-A 群及び A-MD-B 群について、初回投与時 (Day 1) のプロセス A (reference) の PK パラメータを ■ L プロセス B (test) と比較した。いずれの群でも Day 1 に Ipilimumab を 90 分かけて静脈内投与し、Day 57 まで PK 試料を採取した。

各製造プロセスによる Ipilimumab の平均 (標準偏差、以下 SD) 血漿中濃度の経時推移を図 2.1-1 に、PK パラメータ及び C_{max}、AUC の統計解析結果を表 2.1-1 及び表 2.1-2 にそれぞれ要約する。進行期悪性黒色腫患者において、平均血漿中濃度時間プロファイルは両製造プロセスで類似しており、半減期の平均は約 16～17 日であった。クリアランス及び分布容積についても両製造プロセス間で同様であった。統計解析の結果、各パラメータの幾何平均比は 100%に近似しており、プロセス A 及び ■ L プロセス B で製造された Ipilimumab はおおむね同等であることが示唆された。本試験は生物学的同等性試験としてデザインされていないが、各 PK パラメータの 90%信頼区間は、同等性の許容域とされる 80%～125%に完全には含まれなかった。そのため、両製造プロセスの厳密な生物学的同等性を確認することはできなかった。また、本試験では ■ L プロセス B 製剤の 2.8 mg/kg から 20 mg/kg までの PK 成績を評価した結果、PK の線形性が認められた。プロセス A 及び ■ L プロセス B により製造された Ipilimumab の PK は類似していたことから、プロセス B で製造された Ipilimumab を用いて、第 2 相及び第 3 相試験で有効性と安全性をさらに評価した。

図 2.1-1 進行期悪性黒色腫患者における製造プロセス別平均（標準偏差）血漿中濃度の経時推移：プロセスA（3.0 mg/kg）又はプロセスB（2.8 mg/kg）



出典：MDX010-15 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-1）

表 2.1-1 進行期悪性黒色腫患者におけるIpilimumabの製造プロセス別薬物動態パラメータ

製造プロセス (投与量)	症 例 数	PK パラメータ平均値						
		Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC(0-504h) (µg•h/mL)	AUC(INF) (µg•h/mL)	CL (mL/h)	Vss (L)	T-HALF (day)
B (■ L) (2.8 mg/kg)	13	79.9 (23.6)	2.5 (1.5, 5.5)	12081 (44.4)	19583 (74.2)	12.8 (6.8)	5.5 (2.1)	16 (9.5)
A (3.0 mg/kg)	12	84.5 (38.2)	1.75 (1.5, 4.0)	12383 (32.4)	19596 (67.7)	13.8 (8.1)	5.9 (1.6)	17 (11)

Tmax：最高血中濃度到達時間、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積、T-HALF：消失半減期
 注：Cmax、AUC(0-504h)及びAUC(INF)は幾何平均値 (CV%)、Tmax は中央値 (最小値、最大値)、CL、Vss 及び
 T-HALF は算術平均 (SD)。

出典：MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)

表 2.1-2 薬物動態パラメータの製造プロセス間比較の要約統計量 (MDX010-15 試験)

PK パラメータ	製造プロセス	幾何平均値	比	点推定値	90%信頼区間
Cmax (µg/mL)	B (■ L) A	79.9 84.5	B : A	94.5 (%)	(79.1, 112.9)
AUC(0-504h) (µg•h/mL)	B (■ L) A	12081 12384	B : A	97.6 (%)	(75.4, 126.3)
AUC(INF) (µg•h/mL)	B (■ L) A	19583 19597	B : A	99.9 (%)	(67.7, 147.5)

注：プロセス A (N=12)、■ L プロセス B (N=13)

製造プロセス間比較のため自然対数に変換 (90%信頼区間)。

出典：MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)

2.2 CA184087 試験

CA184087 試験【モジュール 5.3.1.2-1】は進行期悪性黒色腫患者を対象に、■ L プロセス B とプロセス C により製造された Ipilimumab の PK を比較する第 1 相、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験であった。被験者を■ L プロセス B 群又はプロセス C 群に 1 : 1 にランダム化し、導入期として Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回静脈内投与し、疾患進行が認められない、かつ耐容可能である場合、導入後、維持期として Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに静脈内投与した。

Ipilimumab が少なくとも 1 回投与された被験者計 75 例を、PK 解析対象とした [■ L プロセス B (N=37)、プロセス C (N=38)]。プロセス C と■ L プロセス B の生物学的同等性は、PK パラメータ (Cmax 及び AUC(0-21d)) の 90%信頼区間に基づき評価した。

Ipilimumab の PK パラメータの要約統計量を表 2.2-1 に示す。AUC(0-21d)及び Cmax の統計解析結果を表 2.2-2 に示す。■ L プロセス B 及びプロセス C による Ipilimumab の、AUC(0-21d)と Cmax の幾何平均比の 90%信頼区間が許容域 (80%~125%) に完全に含まれており、両製剤の PK の生物学的同等性が示された。

表 2.2-1 ■ L プロセス B 及びプロセス C の薬物動態パラメータの要約統計量 (CA184087 試験)

投与群	Cmax (µg/mL) 幾何平均 [N] (CV%)	AUC(0-21d) (µg•h/mL) 幾何平均 [N] (CV%)	Tmax (h) 中央値 [N] (最小値, 最大値)	T-HALF (day) 平均 [N] (SD)	CL (mL/h) 平均 [N] (SD)	Vss (L) 平均 [N] (SD)
Pr B	252.68[36] (29)	40374.47[33] (25)	2.00[36] (1.4, 6.0)	15.45[33] (6.93)	13.566[33] (6.05)	6.20[33] (1.33)
Pr C	251.26[38] (24)	40085.91[36] (29)	2.50[38] (1.4, 6.0)	15.23[36] (8.73)	14.227[36] (7.55)	6.26[36] (2.02)

Tmax : 最高血中濃度到達時間、T-HALF : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、Vss : 定常状態における分布容積

投与群 : Pr B = Ipilimumab 10 mg/kg ■ L プロセス B、Pr C = Ipilimumab 10 mg/kg プロセス C

出典 : CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)

表 2.2-2 Cmax及びAUC(0-21d)の製造プロセス間比較の要約統計量 (CA184087 試験)

パラメータ	投与群	対数平均	幾何平均比	推定値	90%信頼区間
Cmax (µg/mL)	Pr B	5.532	Pr C : Pr B	0.994	(0.899,1.100)
	Pr C	5.527			
AUC(0-21d) (µg•h/mL)	Pr B	10.606	Pr C : Pr B	0.993	(0.876,1.125)
	Pr C	10.599			

投与群 : Pr B = Ipilimumab 10 mg/kg ■ L プロセス B、Pr C = Ipilimumab 10 mg/kg プロセス C

出典 : CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)

3 全試験を通しての結果の比較と解析

Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与した試験 (MDX010-15、CA184007、CA184008、CA184078、CA184087、CA184113) における、ノンコンパートメント解析の結果を試験間で比較した。

■社製造の■L プロセス B 原薬と、■社製造の■L プロセス B 原薬は、同等性／同質性が分析評価により確認されている【モジュール 2.3.S.2.6.2.2】。

そこで、MDX010-15 試験【モジュール 5.3.3.2-1】で■L プロセス B 製剤 10 mg/kg を投与した 13 例と、CA184007 試験【モジュール 5.3.3.2-2】及び CA184008 試験【モジュール 5.3.3.2-3】で、それぞれ■L プロセス B 製剤 10 mg/kg を投与した 12 例及び 4 例の計 29 例を対象に■L プロセス B 及び■L プロセス B により製造された Ipilimumab の PK パラメータを比較した。なお、CA184007 試験と CA184008 試験は PK データを統合した。

CA184007 試験【モジュール 5.3.3.2-2】及び CA184008 試験【モジュール 5.3.3.2-3】では、Ipilimumab (■L プロセス B) 10 mg/kg を 3 週ごと (Week 1、4、7、10) に 4 回、それぞれ 90 分かけて静脈内投与した。血清 PK 試料は、初回投与及び 3 回目の投与から 21 日後まで採取し、初回投与 (Week 1) 時及び 3 回目投与 (Week 7) 時の PK パラメータを算出した。血清試料中の Ipilimumab の定量には■法を用いた。

製造プロセスごとの Ipilimumab の PK パラメータを表 3-1 に要約する。AUC(0-21d)、消失半減期 (以下、T-HALF)、全身クリアランス (以下、CL) 及び定常状態における分布容積 (以下、Vss) は、■L プロセス B 及び■L プロセス B 間で類似していた。BMS 社が実施した試験に比して、MDX010-15 試験における単回投与後の Cmax はやや高く、T-HALF は延長しているようにみられた。これは MDX010-15 試験では最高血中濃度到達時間 (以下、Tmax) 付近の PK サンプルングがより頻回に行われたこと、さらに 21 日間を超えて PK サンプルングが行われたことにより、MDX010-15 試験の方がより正確な T-HALF が得られたことが理由と考えられる。■L プロセス B における PK パラメータの CV%は■L プロセス B よりやや大きい。これは実試料の濃度測定法、試験デザイン及び PK 試料の採取スケジュールの違いが原因と考えられる。

進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群、Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 併用投与群並びに gp100 単独投与群を比較する第 3 相試験 (MDX010-20)【モジュール 5.3.5.1-1】では、Ipilimumab 投与例 511 例のうち 463 例 (90.6%) に■L プロセス B 製剤が、42 例 (8.2%) に■L プロセス B 製剤が、6 例 (1.2%) に■L プロセス B 製剤と■L プロセス B 製剤の両方が投与されていた。表 3-1 に示したように、■L プロセス B と■L プロセス B の生物分析学的同等性及び PK が類似していたことから、2 つの製造プロセスが用いられた MDX010-20 試験での有効性と安全性に与える影響はわずかであると考えられた。

一方プロセス C は、1.2 項で述べたように、■を高め、■と■を最大化するために開発された製造方法である■L プロセス B 及びプロセス C で製造された Ipilimumab の PK を比較した CA184087 試験のほかに、プロセス C で製造された Ipilimumab が使用された試験は、日本人非小細胞肺癌患者を対象とした第 1 相試験である CA184113 試験のみである。また、CA184078 試験【モジュール 5.3.4.2-3】と CA184113 試験【モジュール 5.3.5.2-2】では、いずれも導入期において Ipilimumab の投与後に化学療法剤 (パクリタキセル/カルボプラチ

ン) を投与した。そのため、CA184113 試験においてプロセス C による Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された被験者 (N = 12) の PK を、CA184078 試験において █████ L プロセス B による Ipilimumab 10 mg/kg が投与された被験者 (N = 14) と比較した。表 3-1 に要約する結果から、AUC(0-21d)、T-HALF、CL 及び Vss は █████ L プロセス B とプロセス C とで類似していることが示された。また、これらの数値は CA184087 試験 (2.2 項) の結果と同様であった。

さらに、宿主細胞由来蛋白質及び不純物をより確実に除去するため、プロセス C の精製工程のひとつを変更してプロセス C.1 とした。プロセス C 及びプロセス C.1 への移行に伴い、原薬製造施設を █████ 社から BMS 社の施設 (East Syracuse, New York, United States) に変更した。一方、生物学的特性解析の結果から、プロセス C とプロセス C.1 による Ipilimumab の生物活性の同等性が示されたため【モジュール 2.3】、プロセス C からプロセス C.1 へのブリッジング PK 試験を実施する必要はないと判断した。

表 3-1 Ipilimumabのノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータの要約 (MDX010-15、CA184007/CA184008、CA184078、CA184087、CA184113)

試験番号	製造方法 ^a	マトリックス	投与回数	用量 (mg/kg)	症例数	PK パラメータ平均値 ^b					
						Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC(0-21d) (µg•h/mL)	T-HALF (day)	CL (mL/h)	Vss (L)
MDX010-15	A	血漿	1	3	N = 12	85 (38%)	1.8 (1.5-4.0)	12383 (32%)	17.3 (11.0) ^d	13.8 (8.1)	5.9 (1.6)
MDX010-15	B (■ L)	血漿	1	2.8	N = 13	80 (24%)	2.5 (1.5-5.5)	12081 (44%)	16.0 (9.5) ^d	12.8 (6.8)	5.5 (2.1)
CA184113	C	血清	1	3	N = 6	73 (12%)	2.8 (1.4-4.1)	12632 (12%)	13.3 (3.6)	12.1 (2.1)	5.0 (0.9)
MDX010-15	B (■ L)	血漿	1	10	N = 7 ^c	300 (24%)	2.0 (1.5-7.0)	37706 (24%)	15.3 (8.3) ^d	15.7 (6.2)	6.7 (2.3)
MDX010-15	B (■ L)	血漿	4	10	N = 13 ^c	441 (36%)	2.5 (1.3-47.9)	55433 (35%)	15.0 (9.4) ^d	N/A ^e	N/A ^e
CA184007/ CA184008	B (■ L)	血清	1	10	N = 15	205 (19%)	1.6 (1.5-1.8)	34176 (19%)	9.5 (3.2)	18.3 (5.9)	5.8 (1.7)
CA184007/ CA184008	B (■ L)	血清	3	10	N = 16	223 (24%)	1.6 (1.5-24.0)	48924 (24%)	15.6 (6.9)	N/A ^e	N/A ^e
CA184078	B (■ L)	血清	3	10	N = 14	235 (29%)	1.5 (1.5-24.0)	46925 (36%)	13.9 (7.5)	13.1 (6.5)	5.3 (1.3)
CA184087	B (■ L)	血清	1	10	N = 36 ^f	253 (29%)	2.0 (1.4-6.0)	40374 (25%)	15.5 (6.9)	13.6 (6.1)	6.2 (1.3)
CA184087	C	血清	1	10	N = 38 ^g	251 (24%)	2.5 (1.4-6.0)	40086 (29%)	15.2 (8.7)	14.2 (7.6)	6.3 (2.0)
CA184113	C	血清	1	10	N = 6	201 (21%)	4.0 (1.5-23.8)	36489 (21%)	11.3 (2.8)	14.8 (3.7)	5.5 (1.2)

^a プロセス A 及びプロセス B の製剤は ■ 法及び ■ 法により、プロセス C 製剤は ■ 法により測定。

- ^b 算術平均 (SD)。C_{max} 及び AUC は幾何平均 (CV%)、T_{max} は中央値 (範囲)。
- ^c MDX010-15 試験の異なるコホートのデータを引用。
- ^d 時間を日数に変換した。
- ^e 3 回目/4 回目投与時の CL 及び V_{ss} は算出していない (N/A : 該当なし)。
- ^f C_{max} 及び T_{max} は N = 36、AUC、T-HALF、CL 及び V_{ss} は N = 33。
- ^g C_{max} 及び T_{max} は N = 38、AUC、T-HALF、CL 及び V_{ss} は N = 33。

T_{max} : 最高血中濃度到達時間、T-HALF : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積

出典 : MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)、CA184007 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-2)、CA184008 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-3)、CA184078 試験 CSR (モジュール 5.3.4.2-3)、CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)、CA184113 試験 CSR (モジュール 5.3.5.2-2)、Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010²⁾

4 結論

初期臨床試験における Ipilimumab の PK を評価するために [] 社が開発した [] 法、及びその後の臨床試験のために BMS 社が改良した [] 法のいずれの分析法パフォーマンスも、実試料中の Ipilimumab の定量に十分な精度及び真度をもっていることが示された。[] 法に用いられた基本試薬とフォーマットは [] 法と同様であったが、緩衝液を PBA からアルブミン 1%含有トリス緩衝生理食塩液 (TBA) に変更し、検量線のポイント数を増やしたことにより分析法パフォーマンスは向上し、米国における最新のガイダンスに対応した分析法となった。初期の [] 法の検量線作成に用いられた濃度ポイントの数は、米国におけるガイダンスに比して少ないものであったが科学的に有効かつ十分な真度と精度を有していたと考えられ、両分析法を使った試験全般で PK 成績は類似していた。BMS 社が実施した臨床試験では [] 法が用いられており、測定データは臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2】に要約する PK 解析、母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析に用いられた。

生化学的、生物物理学的分析法及び CTLA-4 結合活性分析法並びに裏付けとなる PK プロファイルから、[] 製品 (プロセス B 製剤) と [] 製品 (プロセス A 製剤) との同等性が示された。このプロセス間比較には MDX010-15 試験の PK データを用いており、測定には [] 法が用いられた。プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の PK パラメータは類似していたが、クロスオーバー法を用いた生物学的同等性試験としてデザインされたものではなく、被験者数も少数であったため、生物学的に同等であると結論づけることはできなかった。MDX010-15 試験では初期に開発された [] 法を用いていたため、このことが PK パラメータ及び信頼区間のばらつきの大きさに寄与した可能性がある。

[] L プロセス B と [] L プロセス B 製剤をさらに検討するため、それぞれの生体試料分析法 ([] 法及び [] 法) が用いられた臨床試験の PK 成績を比較したところ類似していた。これらのデータ及び FDA との協議に基づき、臨床プログラムの初期に [] 製剤への変更が承認された。第 3 相 MDX010-20 試験【モジュール 5.3.5.1-1】では [] L プロセス B 及び [] L プロセス B 製剤を使用し、BMS 社が実施した試験 (CA184004【モジュール 5.3.4.2-1】、CA184007【モジュール 5.3.3.2-2】、CA184008【モジュール 5.3.3.2-3】、CA184022【モジュール 5.3.3.2-4】、CA184024【モジュール 5.3.5.1-5】、CA184078【モジュール 5.3.4.2-3】、CA184087【モジュール 5.3.1.2-1】) では、[] L プロセス B 製剤を使用した。

プロセス C 及び C.1 は、既存のプロセス B よりも [] と [] を高める目的で開発された。[] L プロセス B からプロセス C.1 へは、2 段階の行程を経て移行した。1 段階目はプロセス C の開発であり、2 段階目がプロセス C.1 の開発である。CA184087 試験における PK 成績から、[] L プロセス B とプロセス C の生物学的同等性が確認された。プロセス C とプロセス C.1 により製造された原薬間の分析評価による同等性/同質性が確認されたことから、生物学的同等性を検証する臨床試験は実施しなかった。これまでに取得した工程性能、出荷試験、特性解析、安定性試験及び PK に関するデータに基づき、プロセス C.1 により製造された原薬は [] L プロセス B により製造された原薬とほぼ同等であると結論付けられ、プロセス C.1 製剤が米国において承認されている。プロセス C.1 は日本人を対象とした第 2 相試験 (CA184396【モジュール 5.3.5.2-1】)

で使用され、本邦での市販用に用いる予定である。

5 参考文献

- 1) Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001.
- 2) Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010.

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

ブリストル・マイヤーズ株式会社

略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	Ipilimumab に対する抗薬物抗体
AI	Accumulation index	累積係数
AIC	5-aminoimidazole-4-carboxamide	5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド
ALC	Absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度曲線下面積
AUC(INF)	AUC from time zero extrapolated to infinite time	0 時間から無限時間までの血中濃度曲線下面積
AUC(0-21d)	AUC from time zero to 21 days	0 時間から 21 日までの血中濃度曲線下面積
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリistol・マイヤーズ スクイブ社
BORR	Best objective response rate	奏効率
Cavgss	Time-averaged concentration	定常状態における平均血中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma or serum concentration	最高血漿（血清）中濃度
Cmaxss	Steady-state peak concentration	定常状態における最高血中濃度
Cminss	Steady-state trough concentration	定常状態におけるトラフ濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte antigen 4	細胞傷害性 T 細胞抗原 4
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DTIC	Dacarbazine	ダカルバジン
ECL	Electrochemiluminescent	電気化学発光
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	－
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
E-R	Esposure-Response	曝露－応答
F(ab)	Fragment, antigen binding	－

略号	英語	日本語
Fc	Fragment, crystallizable	－
FOXp3	Forkhead/winged-helix protein	－
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過率
HAHA	Human-anti-human antibodies	ヒト抗ヒト抗体
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	－
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
irAE	Immune related adverse event	免疫関連の有害事象
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
max	Maximum	最大値
MDRD	Modification of diet in renal disease	－
min	Minimum	最小値
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCI	National Cancer Institute	国立癌研究所
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ODWG	Organ Dysfunction Working Group	－
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PC	Positive control	陽性対照
QTcB	QT corrected with Bazett's method	Bazett の補正式を用いた QTc
QTcF	QT corrected with Fredericia's method	Fredericia の補正式を用いた QTc
SCLC	Small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
T-HALF α ; AHALF	Alpha half-life	分布相の消失半減期
T-HALF β ; BHALF	Beta half-life	消失相の消失半減期
T-HALF	Terminal elimination half-life	消失半減期

略号	英語	日本語
Tmax	Time of maximum observed plasma or serum concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VC	Volume of distribution of central compartment	セントラル・コンパートメントの分布容積
VP	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

目次

1	背景及び概観.....	11
2	個々の試験結果の要約.....	17
2.1	第1相試験.....	17
2.1.1	CA184078 試験.....	17
2.1.2	MDX010-15 試験.....	18
2.1.3	CA184087 試験.....	20
2.1.4	CA184113 試験.....	20
2.2	第2相試験.....	21
2.2.1	CA184004 試験.....	21
2.2.2	CA184007 試験.....	22
2.2.3	CA184008 試験.....	22
2.2.4	CA184022 試験.....	23
2.2.5	MDX010-08 試験.....	24
2.2.6	CA184396 試験.....	24
2.2.7	CA184041 試験.....	24
2.3	第3相試験.....	25
2.3.1	CA184024 試験.....	25
2.3.2	MDX010-20 試験.....	25
2.4	薬物相互作用試験.....	25
2.5	Ipilimumab による心電図の間隔及びリズムへの影響.....	30
3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	32
3.1	薬物動態パラメータの試験間での比較.....	32
3.1.1	全試験における薬物動態パラメータ.....	32
3.1.2	<i>In vitro</i> 試験から推定した閾値濃度と Ipilimumab のトラフ濃度の比較.....	36
3.2	進行期悪性黒色腫患者における母集団薬物動態解析の概要.....	37
3.2.1	母集団薬物動態モデル.....	37
3.2.2	薬物動態パラメータの比較.....	38
3.2.3	共変量効果の解析.....	39
3.2.3.1	体重の影響.....	41
3.2.3.2	ベースラインの乳酸脱水素酵素の影響.....	42
3.2.3.3	年齢及び性別の影響.....	43
3.2.3.4	腎機能障害の影響.....	43
3.2.3.5	肝機能障害の影響.....	44
3.2.3.6	薬物相互作用.....	46

3.2.3.7	免疫原性の影響	46
3.2.3.8	ヒト白血球抗原-A2*0201 タイプの影響	46
3.3	曝露－応答解析の概要	47
3.3.1	有効性に関する曝露－応答解析：全生存期間	47
3.3.2	安全性に関する曝露－応答解析：irAE	48
3.4	日本人被験者を統合した母集団薬物動態解析	52
3.4.1	母集団薬物動態モデル	52
3.4.2	薬物動態パラメータの比較	54
3.4.3	定常状態の到達	58
3.5	薬力学の概要	59
3.5.1	Ipilimumab が T 細胞に及ぼす影響	59
3.5.1.1	既治療又は未治療の悪性黒色腫患者における T 細胞の活性化	59
3.5.1.2	既治療又は未治療被験者におけるベースラインの T 細胞の割合	62
3.5.2	Ipilimumab がリンパ球絶対数に及ぼす影響	67
3.6	推奨用法・用量の妥当性	67
3.6.1	<i>In vitro</i>	68
3.6.2	モデルマウスにおける非臨床試験での有効性	68
3.6.3	ヒトにおける薬力学データ	68
3.6.3.1	バイオマーカーデータ	68
3.6.3.2	曝露－応答	68
3.6.4	進行期悪性黒色腫を対象とした臨床試験	69
3.6.4.1	Medarex 社が実施した第 1 相試験及び第 2 相試験	69
3.6.4.2	BMS 社が実施した第 2 相試験	69
3.6.5	第 3 相試験	69
3.6.6	日本人以外の被験者における Ipilimumab の市販用量のリスク／ベネフィット	70
3.6.7	日本人被験者に対する用量の根拠	70
3.7	ヒト生体試料、薬物動態又は薬力学データベースにおける主要な不一致	71
4	免疫原性	72
4.1	免疫原性の測定方法	72
4.1.1	抗 Ipilimumab 抗体の測定	72
4.1.2	血漿試料を用いた Direct ELISA 法 () 法	74
4.1.3	血漿試料を用いた Bridge ELISA 法 () 法	74
4.1.4	血清試料を用いた均一 Bridge ECL 法 () 法	74
4.1.5	血漿試料を用いた均一 Bridge ECL 法 () 法	75
4.1.6	血清試料を用いた固相抽出及び酸解離法を組み合わせた均一 Bridge ECL 法 () 法	75
4.1.7	競合的リガンド結合法による中和抗体活性分析法	76

4.1.8	細胞を用いた中和抗体活性分析法	76
4.2	免疫原性の評価結果	76
4.2.1	血漿試料を用いた免疫原性分析（MDX010-08 試験、MDX010-15 試験）	77
4.2.2	血清試料を用いた免疫原性分析（CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、 CA184022 試験、CA184024 試験、CA184078 試験、CA184087 試験）	77
4.2.3	血漿試料を用いた免疫原性分析（MDX010-20 試験）	79
4.2.4	固相抽出及び酸解離法を組み合わせた Bridge ECL 法（CA184113 試験、CA184396 試 験）	80
5	結論	82
5.1	薬物動態	82
5.2	曝露－応答	82
5.3	薬力学	83
5.4	免疫原性	83
5.5	推奨用法・用量設定	83
6	参考文献	85

表一覧

表 1-1	Ipilimumab の薬物動態を評価した臨床試験の一覧.....	12
表 2.1.1-1	Ipilimumab の反復投与後の薬物動態パラメータ要約統計量(CA184078 試験)	18
表 2.1.2-1	Ipilimumab の単回投与後の薬物動態パラメータ要約統計量(MDX010-15 試験)	19
表 2.1.2-2	Ipilimumab の反復投与後の薬物動態パラメータ要約統計量(MDX010-15 試験)	20
表 2.1.4-1	Ipilimumab 初回投与時の薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184113 試験)	21
表 2.2.2-1	Ipilimumab の薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184007 試験)	22
表 2.2.3-1	Ipilimumab の薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184008 試験)	23
表 2.4-1	パクリタキセルの Cmax 及び AUC(INF)に対する Ipilimumab の影響 (CA184078 試験)	27
表 2.4-2	DTIC の Cmax 及び AUC(INF)に対する Ipilimumab の影響 (CA184078 試験)	27
表 2.4-3	AIC の Cmax 及び AUC(INF)に対する Ipilimumab の影響 (CA184078 試験) ...	27
表 2.4-4	パクリタキセルの薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184078 試験)	28
表 2.4-5	DTIC の薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184078 試験)	28
表 2.4-6	AIC の薬物動態パラメータ要約統計量 (CA184078 試験)	28
表 2.4-7	Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)に対するパクリタキセル／カルボプラチン の影響 (CA184078 試験)	29
表 2.4-8	Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)に対する DTIC の影響(CA184078 試験)	29
表 2.5-1	Day 1 及び Day 64 における Δ QTcF 要約統計量 (CA184004 試験)	30
表 3.1.1-1	Ipilimumab の薬物動態パラメーター一覧(MDX010-15 試験、CA184007 試験／ CA184008 試験統合データ、CA184078 試験、CA184087 試験及び CA184113 試験)	34
表 3.2.1-1	母集団薬物動態解析最終モデルによるパラメータ推定値 (日本人以外)	38
表 3.2.2-1	母集団薬物動態解析最終モデルによる薬物動態パラメータ推定値の要約.....	39
表 3.2.3.2-1	Ipilimumab のクリアランスに対する乳酸脱水素酵素の影響.....	42
表 3.3.2-1	用量別の推定 irAE 発現割合中央値	50
表 3.4.1-1	母集団薬物動態解析最終モデルによるパラメータ推定値 (統合データ)	54
表 3.4.2-1	母集団薬物動態解析最終モデルによる薬物動態パラメータ推定値の要約 (3 mg/kg 投与時、民族別)	55

表 3.5.1.1-1	Ipilimumab 3 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与後の活性化 T 細胞分画 (CA184004 試験)	60
表 3.5.1.1-2	Ipilimumab 3 mg/kg 投与後の各 T 細胞分画 (前治療歴の有無別、CA184004 試験)	61
表 3.5.1.2-1	ベースラインにおける各 T 細胞分画 (前治療歴の有無別、CA184004 試験)	63
表 3.5.1.2-2	ベースラインにおける各 T 細胞分画 (前治療歴の有無別、CA184007 試験)	65
表 4.1.1-1	免疫原性の分析に使用した生体試料分析法及びバリデーションの一覧	73
表 4.2.1-1	抗 Ipilimumab 抗体陽性例数 (法及び 法)	77
表 4.2.2-1	抗 Ipilimumab 抗体陽性例数 (法)	78
表 4.2.3-1	抗 Ipilimumab 抗体陽性例数 (法) (MDX010-20 試験)	80
表 4.2.4-1	抗 Ipilimumab 抗体陽性例数 (法)	81

図一覧

図 3.1.2-1	定常状態における用量別、民族別(日本人及び日本人以外)、前治療歴別(未治療及び既治療被験者)の Ipilimumab のトラフ濃度と <i>in vitro</i> 試験から推定した閾値濃度の比較	36
図 3.2.3-1	フルモデルにおけるクリアランスに対する共変量効果 (日本人以外)	40
図 3.2.3-2	フルモデルにおけるセントラル・コンパートメントの分布容積に対する共変量効果 (日本人以外)	41
図 3.2.3.1-1	Ipilimumab のクリアランスとベースラインの体重との関係	42
図 3.2.3.4-1	Ipilimumab のクリアランスと腎機能障害の程度との関係	44
図 3.2.3.5-1	Ipilimumab のクリアランスと肝機能障害の程度との関係	45
図 3.3.1-1	曝露－応答解析による全生存期間の予測ハザード比(第 2 相及び第 3 相試験統合データ)	48
図 3.3.2-1	未治療の悪性黒色腫患者において予想される全 irAE 発現割合と Cminss との相関	51
図 3.3.2-2	既治療の悪性黒色腫患者において予想される全 irAE 発現割合と Cminss との相関	52
図 3.4.1-1	フルモデルにおけるクリアランスに対する共変量効果 (統合モデル)	53
図 3.4.2-1	Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときに推定される定常状態におけるトラフ濃度とベースラインの体重との関係 (統合データ)	56
図 3.4.2-2	個別クリアランス推定値の比較 (民族別)	57
図 3.4.2-3	Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときに推定される定常状態におけるトラフ濃度 (民族別)	58
図 3.4.3-1	悪性黒色腫患者における 3 週ごと 3 mg/kg 投与時の予想トラフ濃度の経時推移 (統合データ)	59

1 背景及び概観

本項では、本邦における既治療及び未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫（以下、進行期悪性黒色腫）患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の根拠となる、Ipilimumab の臨床薬理について要約する。

Ipilimumab (BMS-734016/MDX-010) は、細胞傷害性 T 細胞抗原 4（以下、CTLA-4）に選択的な免疫グロブリン（以下、Ig）G サブクラス 1（ κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体（以下、mAb）である。CTLA-4 は、T 細胞サブセットに発現する主要な免疫応答レギュレーターである。Ipilimumab の作用機序は、活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞上の B7（CD80/CD86）分子との相互作用を遮断し、活性化 T 細胞の抑制性調節を阻害することにより T 細胞を活性化させ、免疫機構を増強するものと考えられている【モジュール 2.4】。

進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週ごとに 4 回、90 分かけて静脈内投与した場合、統計学的に有意で臨床的に意味のある全生存期間（以下、OS）の延長が認められ、良好なリスク／ベネフィットプロファイルが示された【モジュール 5.3.5.1-1】。また、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を実施した患者での生存成績は、未治療の進行期悪性黒色腫患者と既治療の進行期悪性黒色腫患者とで同程度であった【モジュール 2.7.3】。このような結果から、Ipilimumab による免疫系の活性化は、治療歴の有無に左右されないと考えられる【モジュール 5.3.5.1-5】【モジュール 5.3.5.1-1】。

第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験から、Ipilimumab を静脈内投与したときの薬物動態（以下、PK）データが得られている（表 1-1）。Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を進行期悪性黒色腫患者に投与したときのフル PK データに基づき、PK パラメータのノンコンパートメント解析（以下、NCA）を実施した。Ipilimumab の安全性プロファイルを考慮し、健康被験者を対象とした試験は実施しなかった。さらに、海外第 1 相試験（CA184078）、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び第 3 相試験（CA184024）において、Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg が投与された進行期悪性黒色腫患者 785 例のフル PK 及びスプース PK データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人被験者を統合した母集団薬物動態解析では、国内で実施した第 1 相試験（CA184113）及び第 2 相試験（CA184396）において、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された非小細胞肺癌（以下、NSCLC）患者又は進行期悪性黒色腫患者計 32 例の PK データを、先に述べた海外悪性黒色腫患者 785 例のデータと統合して解析を実施し、民族間差が PK に及ぼす影響を検討した。なお、海外で実施した NSCLC 及び小細胞肺癌（以下、SCLC）患者を対象とした第 2 相試験（CA184041）の PK データを、悪性黒色腫患者を対象とした母集団薬物動態解析データと統合することにより、癌腫の違いが PK に及ぼす影響についても検討した。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ（以下、BMS）社が実施した、試験名が CA184 で始まる試験では PK データの測定に血清試料を用いたが、開発初期に Medarex 社が実施した試験名が MDX010 で始まる試験では血漿中濃度を用いて PK データを測定した。そのため、Medarex 社が実施した試験の結果は、BMS 社の試験結果と統合せずに別々に示した。

表 1-1 Ipilimumabの薬物動態を評価した臨床試験の一覧

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量 ^a
CA184004	既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割付けをする。 導入期：Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 維持期：病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現又は同意撤回まで、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。
CA184007	既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	ブデソニド又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 ブデソニド群には 9 mg を 1 日 1 回 12 週目まで、6 mg を 1 日 1 回 14 週目まで、3 mg を 1 日 1 回 16 週目まで投与する。 維持期：Ipilimumab 10 mg/kg を、病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、又は同意撤回まで 12 週ごとに投与する。
CA184008	既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、オープンラベル、単群、多施設共同	導入期：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 維持期：Ipilimumab 10 mg/kg を、病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回、又は試験終了まで 12 週ごとに投与する。
CA184022	既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg のいずれかの群に 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期：Ipilimumab 0.3、3、又は 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 維持期：病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 0.3、3、又は 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。
CA184024	未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 3 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	Ipilimumab + DTIC 又はプラセボ + DTIC のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期： 1) Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボを 3 週ごとに 4 回投与する。 2) オープンラベル下で DTIC 850 mg/m ² を 3 週ごとに Week 22 まで投与する。 維持期：病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボを、12 週ごとに投与する。
CA184041	未治療のステージ IIIb 又は IV の NSCLC 又は進展型 SCLC 患者	第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	A 群、B 群又は C 群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。 A 群（同時投与）：パクリタキセル／カルボプラチンを併用して、盲検化された Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 6 回（最初の 4 回は実薬、その後の 2 回はプラセボ）投与する。 B 群（順次投与）：パクリタキセル／カルボプラチンを併用して、盲検化された Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 6 回（最初の 2 回はプラセボ、その後の 4 回は実薬）投与する。 C 群（対照）：パクリタキセル／カルボプラチンを併用して、Ipilimumab のプラセボを 6 回投与する。
CA184078	未治療の切除不能なステージ III 又は IV の進行期悪性黒色腫患者	第 1 相、ランダム化、多施設共同	A 群、B 群又は C 群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期：A 群：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与し、パクリタキセル 175 mg/m ² ／カルボプラチン AUC = 6 を 3 週ごとに 8 回投与する。

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量 ^a
			<p>B 群：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与し、DTIC 850 mg/m² を 3 週ごとに 8 回投与する。 C 群：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。</p> <p>維持期：Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。パクリタキセル／カルボプラチン又は DTIC は投与しない。</p>
CA184087	既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者	第 1 相、オープンラベル、ランダム化、並行群間、反復投与、2 群	<p>A 群又は B 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期：A 群（製造プロセス B）：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 B 群（製造プロセス C）：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。</p> <p>維持期：A 群（製造プロセス B）：Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。 B 群（製造プロセス C）：Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。</p>
CA184113	未治療のステージ IIIb、IV 又は再発 NSCLC 患者（日本人）	第 1 相、オープンラベル、用量漸増	<p>用量増量計画に従って Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg のいずれかを投与する。 導入期：Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回及びパクリタキセル／カルボプラチンを 6 回投与する。 維持期：Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を病勢の進行、治験薬投与中止を要する毒性の発現、又は同意撤回まで 12 週ごとに投与する。</p>
CA184396	化学療法既治療又は化学療法未治療の進行期悪性黒色腫患者（日本人）	第 2 相、オープンラベル	Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。
MDX010-08	化学療法未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者	第 2 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同	<p>Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週ごとに 4 回投与する単独療法群、又は DTIC 250 mg/m² と併用して 4 週ごとに 5 日間連続投与し最大 6 サイクルまで投与する併用療法群にランダム割り付けをする。 初期サイクル：2 群ともに Ipilimumab 3 mg/kg を単独又は DTIC 併用下で 4 週ごとに 4 回投与する。 クロスオーバーサイクル：初期サイクルで Ipilimumab の単独療法を受けた被験者に病勢の進行を認めた場合に、DTIC との併用療法を可とした。</p>
MDX010-15	既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者	第 1 相、オープンラベル、用量漸増、多施設共同	<p>A 群の反復投与群： <div style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</div>（製造プロセス A）Ipilimumab 3 mg/kg 3 回投与コホート若しくは <div style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</div>（製造プロセス B）Ipilimumab 2.8 又は 5 mg/kg 3 回投与コホートのいずれかにランダム割付けをする。 A 群の単回投与群： <div style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</div>（製造プロセス B）Ipilimumab 7.5、10、15、20 mg/kg を単回投与する各コホートの、低用量コホートから順に割付けをした。 B 群（反復投与）： Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与した。</p>

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量 ^a
MDX010-20	既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 (HLA-A*0201 陽性例)	第 3 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	導入期： 以下のいずれかの群に 1:3:1 の割合でランダム割付けをする。 A 群：Ipilimumab のプラセボと悪性黒色腫ワクチン（gp100）を 3 週ごとに 4 回投与する。 B 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 を 3 週ごとに 4 回投与する。 C 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 のプラセボを 3 週ごとに 4 回投与する。 再導入期： 適格被験者を対象に導入期と同様の用法用量で投与する。

^a Ipilimumab はいずれの試験でも 90 分かけて静脈内投与した。

出典：CA184004 試験治験総括報告書（以下、CSR）（モジュール 5.3.4.2-1）、CA184007 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-2）、CA184008 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-3）、CA184022 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-4）、CA184024 試験 CSR（モジュール 5.3.5.1-5）、CA184041 試験 CSR（モジュール 5.3.5.4-1）、CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）、CA184087 試験 CSR（モジュール 5.3.1.2-1）、CA184113 試験 CSR（モジュール 5.3.5.2-2）、CA184396 試験 CSR（モジュール 5.3.5.2-1）、MDX010-08 試験 CSR（モジュール 5.3.5.1-2）、MDX010-15 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-1）、MDX010-20 試験 CSR（モジュール 5.3.5.1-1）

NCA 及び母集団薬物動態解析によって得られた PK データから、Ipilimumab の PK プロファイルは 0.3～10 mg/kg の用量範囲で線形性及び用量比例性を示した。PK パラメータは初回投与から約 12 週までの投与期間にわたって一定であり、3 週ごとに投与したときの蓄積はわずかであった。Ipilimumab 3 mg/kg を投与した被験者の大部分の血清トラフ濃度は、*in vitro* 試験から推定した最低閾値濃度を上回っており、既治療及び未治療双方の患者集団で CTLA-4 を介した活性化 T 細胞の抑制性調節を阻害するのに十分な濃度が得られていると考えられる。NCA によって得られた PK パラメータは、PK 試料に血漿又は血清のいずれを用いた場合でも、概して母集団薬物動態解析による PK パラメータ推定値と同程度かつ一致していた。これらの結果から得られた PK 特性は、他のヒト mAb 薬及び蛋白製剤と同様であった^{1),2)}。

母集団薬物動態解析の結果から、Ipilimumab のクリアランス（以下、CL）及びセントラル・コンパートメントの分布容積（以下、VC）は、体重に伴って増加することが明らかになり、体重当たりの用量（mg/kg）を投与しても、体重に伴って曝露量が有意に増加することはなかった。これらの結果から、体重当たりの用量で Ipilimumab を投与することが妥当であると考えられた。

Ipilimumab の CL はベースラインの乳酸脱水素酵素（以下、LDH）が高値であるほど増加したが、年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（以下、ECOG PS）、免疫原性 [Ipilimumab に対する抗薬物抗体（以下、ADA）の有無]、癌腫、ダカルバジン（以下、DTIC）の併用、前治療歴、軽度の肝機能障害及び腎機能障害といった共変量は、Ipilimumab の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。Ipilimumab の CL は治療歴の有無によらず一定であったため、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者の間に曝露量（トラフ濃度）は同程度であった。

日本人 NSCLC 患者を対象とした CA184113 試験及び海外試験において NCA により得られた各 PK 成績比較、並びに日本人及び日本人以外の被験者のデータを統合した母集団薬物動態解析の結果から、日本人被験者と日本人以外の被験者の Ipilimumab の PK は類似しており、Ipilimumab の PK に民族間差はないことが示された。

進行期悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab の定常状態におけるトラフ濃度（以下、C_{minss}）と有効性及び安全性評価項目 [それぞれ OS 及び免疫に関連した有害事象（以下、irAE）] との関係の評価するため、曝露一応答（以下、E-R）解析を実施した。有効性に関する E-R 解析には、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び第 3 相試験（CA184024）で得られた既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者計 1064 例のデータを用いた。その結果、C_{minss} の増加に従って OS のハザードが減少し、進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週ごとに 4 回投与した場合、OS の延長が示されると考えられた。E-R 解析の結果から、治療歴の有無（既治療又は未治療）は OS に影響を与える有意な共変量ではなかった。OS 成績の低下と有意な相関が認められたベースラインの共変数は、ベースラインの LDH 高値、ECOG PS 1 以上及び試験参加時の M 分類が M1c（その他の臓器転移又は転移部位にかかわらず血清 LDH が異常高値を示す場合）であることのみであった。さらに安全性に関する E-R 解析では、第 1 相試験（CA184078）、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び第 3 相試験（CA184024）の被験者 1036 例のデータを用いて、C_{minss} と Grade 2 以上及び Grade 3 以

上の irAE 発現割合との関係性を評価した。その結果、Cminss 上昇と irAE の発現率及び重症度の上昇との間に相関が認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 投与時の安全性成績は、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者との間で同様であった。

Ipilimumab の薬力学（以下、PD）的バイオマーカーである活性化 T 細胞の割合及びリンパ球絶対数（以下、ALC）平均値は、Ipilimumab の投与開始後及び治療期間中に増加した【モジュール 5.3.4.2-2】。ベースラインの免疫状態及び Ipilimumab に対する T 細胞の反応性は、既治療及び未治療患者の間で同様であった。既治療及び未治療患者のいずれにおいても、Ipilimumab 3 mg/kg 投与時に CD4+及び CD8+活性化 T 細胞の割合がベースライン値よりも持続的に上昇した³⁾。Ipilimumab の単独投与によって、治療期間中の ALC 平均値はベースライン値から用量依存的に増加した。MDX010-20 試験では、Ipilimumab 投与開始から最初の 6 週間に、ALC 変化率と OS 成績の間に有意かつ正の相関が認められた。

Ipilimumab は完全ヒト型 IgG1κ 蛋白であるが、治療薬として投与した場合に Ipilimumab に対する ADA が発現する可能性がある。Medarex 社が実施した試験と BMS 社が国内外で実施した試験では分析法が異なるため、Ipilimumab の免疫原性について別々に集計した。試験全体での Ipilimumab 投与後の ADA 発現割合は、海外試験では約 2% (19/830)、国内試験では約 6% (2/32) であったが、中和抗体の発現はみられなかった。国内試験の被験者数が少ないこと、及び国内試験で使用した ADA 分析法がより新しく高感度な方法であることから結果の解釈は困難であるが、日本人被験者における Ipilimumab の免疫原性発現率も日本人以外の被験者と同様に低く、臨床的に重要ではないと考えられる。また、進行期悪性黒色腫患者において、ADA の発現が Ipilimumab の CL に及ぼす明らかな影響は認められなかった。試験全体を通して Ipilimumab の ADA が発現した場合でもその抗体価はおおむね低く、多くの場合は一過性であり、Ipilimumab の PK に対して臨床的に意義のある影響は認められなかったことから、ADA の発現は Ipilimumab の安全性及び有効性に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。なお、ADA 陽性例において、Ipilimumab の注入に伴う注入部位周囲の過敏症又はアナフィラキシー反応は認められていない。

全般的に、前治療歴、癌腫の違い（悪性黒色腫又は肺癌）と民族、ECOG PS、性別又は遠隔転移の評価に基づく M 分類の相違は、Ipilimumab の PK 及び PD に有意な影響を及ぼさないと考えられた。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の良いリスク／ベネフィットプロファイルに基づき、本臨床薬理の概要並びに臨床的安全性の概要及び臨床的有効性の概要の成績から、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫に対して Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週ごとに 4 回、90 分かけて静脈内投与する治療法の妥当性が裏付けられた。

2 個々の試験結果の要約

本申請資料中の臨床薬理データは、進行期悪性黒色腫患者を対象とした 11 試験 [第 1 相試験 3 試験 (CA184078、CA184087、MDX010-15)、第 2 相試験 6 試験 (CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、MDX010-08、CA184396) 並びに第 3 相試験 2 試験 (CA184024、MDX010-20)]、進行／転移性 NSCLC 患者を対象とした第 1 相試験 (CA184113) 及び未治療の NSCLC／SCLC 患者を対象とした第 2 相試験 (CA184041) の結果に基づいている。

2.1 第 1 相試験

2.1.1 CA184078 試験

CA184078 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab を単独投与又は化学療法と併用投与する多施設共同、3 群、ランダム化、並行群間、オープンラベル、第 1 相試験である【モジュール 5.3.4.2-3】。本試験では、Ipilimumab (10 mg/kg) のみ 3 週ごとに 4 回静脈内投与 (導入期) する群、Ipilimumab とカルボプラチン [血中濃度曲線下面積 (以下、AUC) = 6 mg/mL・min] 及びパクリタキセル (175 mg/m²) を併用投与する群、Ipilimumab と DTIC (850 mg/m²) を併用投与する群に、被験者を 1:1:1 の割合でランダムに割り付けした。化学療法の初回投与は Ipilimumab 投与日の 2 日前に実施したが、Ipilimumab と化学療法の薬物動態学的相互作用を評価するため、その後は Ipilimumab と化学療法剤を同時に投与した。被験者は追加して 4 コースまで化学療法を受けることが可能であり (Ipilimumab の併用なし)、その後、維持期に移行して Ipilimumab の単独投与を継続した。試験に登録された被験者 72 例のうち、59 例に治験薬が投与された。48 週までの試験期間全体にわたる各時点及び試験中止後の追跡調査時に、PK、安全性及び免疫原性を評価した。

Ipilimumab の PK パラメータを表 2.1.1-1 に要約した。化学療法との併用投与によって Ipilimumab の曝露量はやや減少したが、PK パラメータの平均値は全群にわたって同様であった。CL 及び定常状態における分布容積 (以下、Vss) の平均値も 3 群間で同様であった。CA184078 試験で観察された PK パラメータは他の悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験の NCA による PK 成績と一致していた。本試験における併用薬の PK 成績及び薬物相互作用評価の結果を 2.4 項に、本試験の PK データを使った母集団薬物動態解析により薬物相互作用を検討した結果を 3.2.3.6 項に示す。

表 2.1.1-1 Ipilimumabの反復投与後の薬物動態パラメータ要約統計量（CA184078 試験）

投与群	Cmax ($\mu\text{g/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	AUC(0-21d) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	Tmax (h) 中央値[N] (最小-最大)	T-HALF (day) 算術平均[N] (SD)	CL (mL/h) 算術平均[N] (SD)	Vss (L) 算術平均[N] (SD)
A	234.54[14] (29)	46925.36[14] (36)	1.51[14] (1.5-24.0)	13.93[14] (7.54)	13.11[14] (6.52)	5.25[14] (1.29)
B	246.50[14] (35)	49569.06[14] (25)	4.00[14] (1.5-24.6)	13.39[14] (4.51)	11.80[14] (4.03)	4.98[14] (1.05)
C	251.05[12] (34)	54039.79[12] (28)	1.56[12] (1.5-4.0)	15.25[12] (4.64)	11.07[12] (4.82)	5.24[12] (1.52)

Tmax : 最高血中濃度到達時間、T-HALF : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、Vss : 定常状態における分布容積、CV : 変動係数

投与群 : A = Ipilimumab + パクリタキセル／カルボプラチン、B = Ipilimumab + DTIC、C = Ipilimumab 単独

出典 : CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.18 参照

2.1.2 MDX010-15 試験

MDX010-15 試験は、既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab 単回投与及び反復投与後の PK 及び安全性を評価する第 1 相、多施設共同、オープンラベル試験である【モジュール 5.3.3.2-1】。

被験者 68 例から採取したフル PK データを解析した結果、2.8～20 mg/kg の用量範囲にわたって主要な PK パラメータ[消失半減期（以下、T-HALF）、CL、Vss]の値は同様であった（表 2.1.2-1）。単回投与後の T-HALF の平均値は 12.4～16.5 日であり、過去の試験で報告された値と同程度であった。

表 2.1.2-1 Ipilimumabの単回投与後の薬物動態パラメータ要約統計量（MDX010-15 試験）

PK パラメータ (単位)	反復投与の Day 1			単回投与			
	2.8 mg/kg (N = 13)	3.0 mg/kg (N = 12)	5.0 mg/kg (N = 10)	7.5 mg/kg (N = 6)	10 mg/kg (N = 7)	15 mg/kg (N = 6)	20 mg/kg (N = 11)
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	79.9 (24%)	84.5 (38%)	162 (28%)	292 (23%)	300 (24%)	440 (7.5%)	533 (33%)
Tmax (hr)	2.5 (1.5, 5.5)	1.75 (1.5, 4.0)	3.5 (1.5, 5.5)	2.0 (1.48, 2.5)	2.0 (1.5, 7.0)	3.25 (1.5, 22.0)	3.0 (1.42, 5.5)
AUC(0-21d) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	12081 (44%)	12383 (32%)	26875 (23%)	44853 (22%)	37706 (24%)	67107 (11%)	64808 (23%)
AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	19583 (74%)	19596 (68%)	42337 (32%)	70847 (19%)	60099 (43%)	98325 (23%)	78258 (46%)
T-HALF (day) ^a	16.0 (9.5)	17.3 (11.0)	16.0 (10.9)	16.1 (6.7)	15.3 (8.3)	16.5 (6.0)	12.4 (8.3)
CL (mL/hr)	12.8 (6.8)	13.8 (8.1)	11.6 (5.2)	8.9 (2.1)	15.7 (6.2)	13.6 (2.2)	21.9 (11.5)
Vss (L)	5.50 (2.07)	5.88 (1.61)	5.38 (1.86)	4.66 (1.10)	6.66 (2.31)	6.15 (1.93)	6.08 (1.84)

^a 時間を日数に変換した。

Tmax : 最高血中濃度到達時間、T-HALF : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、Vss : 定常状態における分布容積
AUC 及び Cmax は幾何平均 (CV%)、Tmax は中央値 (最小値, 最大値)、その他は算術平均 (SD)。

出典 : MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)

AUC(0-21d)について反復投与時 (表 2.1.2-2) と初回投与時 (表 2.1.2-1) を比較したところ、2.8、3.0、5.0 及び 10 mg/kg コホートの累積係数 (以下、AI) は、それぞれ 1.26、1.49、1.40 及び 1.47 であった。

表 2.1.2-2 Ipilimumabの反復投与後の薬物動態パラメータ要約統計量（MDX010-15 試験）

PK パラメータ (単位)	A 群 (投与 2 回目、Day 57)			A 群 (投与 3 回目、Day 85)			B 群 (Day 64)
	2.8 mg/kg (N = 7)	3.0 mg/kg (N = 5)	5.0 mg/kg (N = 3)	2.8 mg/kg (N = 4)	3.0 mg/kg (N = 2)	5.0 mg/kg (N = 3)	10 mg/kg (N = 13)
Cmax (μg/mL)	108 (38%)	103 (68%)	213 (60%)	257 (51%)	184, 96.7	237 (32%)	441 (36%)
Tmax (hr)	2.5 (1.3, 4.0)	3 (1.5, 24.0)	2.0 (1.7, 4.8)	2.3 (1.3, 4.0)	5.0, 2.5	2.5 (1.6, 5.5)	2.5 (1.3, 48.0)
AUC(0-21d) (μg•hr/mL)	15206 (30%)	18396 (33%)	32136 (15%)	25707 (42%)	27581 [N = 1]	37670 (30%)	55433 (36%)
T-HALF (day) ^a	11 (3)	13 (9)	12 [N = 1]	29, 20 [N = 2]	19, 2.9	N/A	15 (9)

^a 時間を日数に変換した。

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期

AUC 及び Cmax は幾何平均 (CV%)、Tmax は中央値 (最小値, 最大値)、その他は算術平均 (SD)。

投与群：A 群 = Ipilimumab 2.8、3.0 又は 5.0 mg/kg、B 群 = Ipilimumab 10 mg/kg

出典：MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)

2.1.3 CA184087 試験

CA184087 試験は、既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、異なる製造プロセス (プロセス C 及び L プロセス B) で製造された Ipilimumab の PK を比較するオープンラベル、ランダム化、並行群間、反復投与、2 群、第 1 相試験である。被験者を L プロセス B 群又はプロセス C 群に 1:1 の割合でランダムに割り付け、各製造プロセスの Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回静脈内投与し、その後 12 週ごとに投与する維持療法を実施した。

試験全体で、Ipilimumab が 1 回以上投与された 75 例の被験者を、PK 及び安全性解析対象とした (L プロセス B 群：N = 37、プロセス C 群：N = 38)。AUC(0-21d)と最高血清中濃度 (以下、Cmax) の幾何平均比の 90%信頼区間 (以下、CI) が事前に設定した範囲 (80~125%) に完全に含まれており、プロセス B 及びプロセス C によって製造された Ipilimumab の PK の生物学的同等性が示された。さらに、Ipilimumab のトラフ濃度幾何平均の推移は両群で同様であった。詳細な結果は、生物薬剤学及び関連する分析法の概要に記述した【モジュール 2.7.1】。これらのデータから、L プロセス B 及びプロセス C によって製造された Ipilimumab の生物学的同等性が裏付けられた。

2.1.4 CA184113 試験

CA184113 試験は、未治療の進行／転移性 NSCLC 日本人患者を対象としてパクリタキセル及びカルボプラチンと併用投与する Ipilimumab の推奨用量を決定する第 1 相、オープンラベル、用量漸増試験である。本試験の導入期では、被験者に対しパクリタキセル (175 mg/m²) 及びカルボプラチン (AUC = 6 mg/mL•min) を 3 週ごとに 2 回投与した後、Ipilimumab (3 mg/kg 又は 10 mg/kg) 及びパクリタキセル／カルボプラチンをこの投与順で 3 週ごとに 4 回併用投与した。その後の維

持期では、導入期に投与中止を要する毒性が発現せず、病勢の進行が認められない被験者を適格例として、Ipilimumab を 12 週ごとに投与した。計 15 例の進行期又は転移性 NSCLC 患者が本試験に登録され、12 例に Ipilimumab が投与された（Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を各 6 例に投与）。これら 12 例について、Ipilimumab 初回投与時のフル PK データが評価可能であった。

Ipilimumab の PK パラメータを表 2.1.4-1 に要約した。Ipilimumab の血清中濃度は静脈内投与後速やかに上昇し、投与後 2.75～3.98 時間で最高濃度（Cmax）に達した。Ipilimumab の T-HALF の平均値は約 11～13 日で、3 及び 10 mg/kg の投与後に観察された平均血清中濃度は、ほぼ用量に比例した値をとった。PK パラメータの被験者間変動は少なく、Cmax 及び AUC(0-21d)の変動係数（以下、CV）は 12～21%であった。Ipilimumab の全般的な PK 特性は、日本人以外の被験者を対象とした過去の臨床試験（CA184007、CA184008、CA184078、CA184087、MDX010-15）と同様であった。また、本試験の結果を母集団薬物動態解析で使用し、結果を 3.4 項に記載した。

表 2.1.4-1 Ipilimumab初回投与時の薬物動態パラメータ要約統計量（CA184113 試験）

投与群	Cmax (µg/mL) 幾何平均[N] (%CV)	AUC(0-21d) (µg•h/mL) 幾何平均[N] (%CV)	Tmax (h) 中央値[N] (最小-最大)	T-HALF (day) 算術平均[N] (SD)	CL (mL/h) 算術平均[N] (SD)	Vss (L) 算術平均[N] (SD)
Ipi_3	72.8[6] (12)	12632[6] (12)	2.75[6] (1.37-4.08)	13.3[6] (3.64)	12.1[6] (2.1)	5.0[6] (0.9)
Ipi_10	201[6] (21)	36489[6] (21)	3.98[6] (1.45-23.8)	11.3[6] (2.83)	14.8[6] (3.7)	5.5[6] (1.2)

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積
投与群：Ipi_3 = Ipilimumab 3 mg/kg + パクリタキセル／カルボプラチン、Ipi_10 = Ipilimumab 10 mg/kg + パクリタキセル／カルボプラチン

出典：CA184113 試験 CSR（モジュール 5.3.5.2-2）表 S.8.2.2 参照

2.2 第 2 相試験

2.2.1 CA184004 試験

CA184004 試験は、既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として固定用量の Ipilimumab を単独で反復投与するランダム化、二重盲検、多施設共同、第 2 相試験である【モジュール 5.3.4.2-1】。被験者を Ipilimumab 3 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群のいずれかにランダムに割り付け、Week 1、4、7 及び 10 に Ipilimumab を 90 分かけて計 4 回静脈内投与した（導入期）。さらに、維持期での継続投与に適格とされた被験者に対し、Week 24、36、48 及びその後は増悪若しくは耐容できない毒性の発現又は同意撤回がない限り 12 週ごとに、同じ用量の Ipilimumab を投与した。本試験では計 82 例がランダム化され、79 例からスパース PK データが得られた。CA184004 試験のこれらのデータを母集団薬物動態解析及び E-R 解析で使用し、結果をそれぞれ 3.2 項及び 3.3 項に要約した。

2.2.2 CA184007 試験

CA184007 試験は、既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、予防用経口ブデソニド (Entocort® EC) の併用時と非併用時における Ipilimumab の安全性を比較するランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、第 2 相試験である【モジュール 5.3.3.2-2】。Week 1、4、7 及び 10 に Ipilimumab 10 mg/kg を 90 分かけて計 4 回静脈内投与した（導入期）。さらに、維持期での継続投与に適格とされた被験者に対し、Week 24、36、48 及びその後は増悪若しくは耐容できない毒性の発現又は同意撤回がない限り 12 週ごとに、Ipilimumab 10 mg/kg を投与した。本試験では被験者を経口ブデソニド群又はプラセボ群にランダムに割り付け、ブデソニドは Week 12 まで 9 mg を 1 日 1 回投与し、その後用量を漸減して Week 14 まで 6 mg を 1 日 1 回投与、最終的に Week 16 まで 3 mg を 1 日 1 回投与した。特定の治験実施医療機関において治験実施計画書を改訂し、初回投与時（Week 1）及び 3 回目投与時（Week 7）のフル PK 試料〔投与前、投与終了時（90 分後）、投与後 24、72、168、336 及び 504 時間〕を一部の被験者から採取した。本試験では計 115 例に治験薬が投与され、15 例のフル PK データと 112 例のスパース PK データが評価可能であった。これらのデータを母集団薬物動態解析及び E-R 解析で使用し、結果をそれぞれ 3.2 項及び 3.3 項に要約した。

PK パラメータを表 2.2.2-1 に要約した。

表 2.2.2-1 Ipilimumabの薬物動態パラメータ要約統計量（CA184007 試験）

PK パラメータ（単位）	初回投与（N = 11）		3 回目投与（N = 12）	
	平均（CV%） ^a	範囲	平均（CV%） ^a	範囲
C _{max} (µg/mL)	206 (21%)	136 - 265	215 (24%)	141 - 347
T _{max} (hr)	1.58	1.50 - 1.75	1.58	1.45 - 24.7
AUC(0-21d) (µg•hr/mL)	33498 (18%) ^b	17707 - 41649	47722 (27%)	17254 - 68518
AUC(INF) (µg•hr/mL)	42844 (23%) ^b	19063 - 55463	N/A ^c	N/A
T-HALF (day) ^d	9.62 (3.46)	5.96 - 17.5	15.2 (7.05)	7.93 - 28.8
CL (mL/hr)	19.1 (6.56)	10.8 - 35.7	N/A ^c	N/A
V _{ss} (L)	6.04 (1.89)	2.43 - 9.07	N/A ^c	N/A

^a AUC 及び C_{max} は幾何平均（CV%）、T_{max} は中央値（範囲）、その他は算術平均（SD）。

^b AUC の推定に適切なデータポイントを有する被験者は、このうちの 11 例又は 12 例であった。

^c 3 回目投与時の AUC(INF)、CL 及び V_{ss} は算出せず（N/A：該当なし）。

^d T-HALF は N = 14（被験者 14 例のデータが T-HALF の推定に使用可能であったため）。

T_{max}：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積
出典：CA184007 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-2）表 S.8.2 参照

2.2.3 CA184008 試験

CA184008 試験は、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab を単独投与する多施設共同、単群、第 2 相試験である【モジュール 5.3.3.2-3】。被験者に対し、Week 1、4、7 及び

10 に Ipilimumab 10 mg/kg を 90 分かけて計 4 回静脈内投与した（導入期）。さらに、維持期での継続投与に適格とされた被験者に対し、Week 24、36、48 及びその後は増悪若しくは耐容できない毒性の発現又は同意撤回がない限り 12 週ごとに、Ipilimumab 10 mg/kg を投与した。Day 330 までの試験期間中の各時点及び試験中止後の追跡調査来院時に、スパース PK データ、安全性及び免疫原性の評価を実施した。本試験の被験者の大部分では、疾患進行や他の臨床試験への移行のため、追跡調査時の試料が採取されなかった。特定の治験実施医療機関において治験実施計画書を改訂し、初回投与時（Week 1）及び 3 回目投与時（Week 7）のフル PK 試料〔投与前、投与終了時（投与後 90 分）、投与後 24、72、168、336 及び 504 時間〕を一部の被験者から採取した。本試験では計 155 例に治験薬が投与され、5 例のフル PK データと 148 例のスパース PK データが評価可能であった。これらのデータを母集団薬物動態解析及び E-R 解析で使用し、結果をそれぞれ 3.2 項及び 3.3 項に要約した。

PK パラメータを表 2.2.3-1 に示した。Ipilimumab 10 mg/kg の初回及び 3 回目投与時の T-HALF 平均値は、それぞれ 8.87 日及び 16.9 日であった。これらの値は、過去の Medarex 社が実施した試験で得られた値と一致していた。Vss は、4.4～5.5 L と推定された。

表 2.2.3-1 Ipilimumabの薬物動態パラメータ要約統計量（CA184008 試験）

PK パラメータ（単位）	初回投与（N = 4）		3 回目投与（N = 4）	
	平均（CV%） ^a	範囲	平均（CV%） ^a	範囲
Cmax（μg/mL）	200（16%）	163 - 240	251（24%）	189 - 338
Tmax（hr）	1.58	1.58 - 1.67	1.58	1.5 - 1.58
AUC(0-21d）（μg•hr/mL）	36110（24%）	25640 - 44261	52713（17%）	41276 - 62306
AUC(INF）（μg•hr/mL）	45547（32%）	28955 - 60050	N/A ^b	N/A
T-HALF（day）	8.87（2.14）	6.78 - 11.7	16.9（7.11）	11 - 27
CL（mL/hr）	16.2（3.10）	13.7 - 20.7	N/A ^b	N/A
Vss（L）	4.97（0.46）	4.43 - 5.45	N/A ^b	N/A

^a AUC 及び Cmax は幾何平均（CV%）、Tmax は中央値（範囲）、その他は算術平均（SD）。

^b 3 回目投与時の AUC(INF)、CL 及び Vss は算出せず（N/A：該当なし）

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積
出典：CA184008 試験 CSR（モジュール 5.3.3.2-3）表 S.8.2 参照

2.2.4 CA184022 試験

CA184022 試験は、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、固定用量の Ipilimumab を単独で反復投与するランダム化、二重盲検、多施設共同、第 2 相試験である【モジュール 5.3.3.2-4】。被験者に対し、Week 1、4、7 及び 10 に Ipilimumab を 90 分かけて計 4 回静脈内投与した（導入期）。本試験は、Ipilimumab 0.3 mg/kg 群、3 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群のいずれかに被験者をランダムに割り付けたことを除き、試験の対象集団やデザインは CA184008 試験と同様であった。また、維

持期での継続投与に適格とされた被験者に対し、Week 24、36、48 及びその後は増悪若しくは耐容できない毒性の発現又は同意撤回がない限り 12 週ごとに、同じ用量の Ipilimumab を投与した。本試験では 177 例のスパース PK データが評価可能であったが、Ipilimumab を 4 回投与した 12 週間の投与期間中に収集したデータが 7 時点のみであったため、PK パラメータは算出しなかった。本試験の結果を母集団薬物動態解析及び E-R 解析で使用し、結果をそれぞれ 3.2 項及び 3.3 項に要約した。

2.2.5 MDX010-08 試験

MDX010-08 試験は、化学療法未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab を単独投与又は DTIC と併用投与するランダム化、多施設共同、オープンラベル、第 2 相試験である【モジュール 5.3.5.1-2】。最初のサイクルでは両群の被験者に対し、Ipilimumab 3 mg/kg を 28 日ごとに 4 回投与した。全被験者に対して、最初のサイクルの投与期間は 4 ヶ月であった。その後、被験者は 28 日ごとに 3 回、その後は初回投与後 25 ヶ月まで 3 ヶ月ごとに来院して追跡調査を受けた。Ipilimumab の単独群に割り付けられていた被験者は、進行が認められた時点で、Ipilimumab と DTIC の併用群へのクロスオーバーが認められた（クロスオーバーサイクル）。全被験者に対して、試験期間は最長で 2 年間（クロスオーバーサイクルは含めない）であった。本試験では 31 例のスパース PK データを収集した。Ipilimumab を DTIC と併用投与したときの Ipilimumab の C_{max} 及びトラフ血清中濃度は、単独投与の場合と同程度であった【モジュール 5.3.5.1-2】。

2.2.6 CA184396 試験

CA184396 試験は、化学療法未治療又は既治療の日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 2 相、オープンラベル、単群試験である【モジュール 5.3.5.2-1】。被験者に対し、Week 1、4、7 及び 10 に Ipilimumab 3 mg/kg を 90 分かけて 4 回静脈内投与した。計 26 例が本試験に登録され、20 例に治験薬を投与した。そのうち 20 例のスパース PK データが評価可能であった。これらのデータを母集団薬物動態解析に使用し、結果を 3.4 項に記載した。

2.2.7 CA184041 試験

CA184041 試験は、未治療の肺癌患者を対象として 2 種類の投与スケジュールで Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンを併用投与したときの有効性と安全性を、パクリタキセル／カルボプラチンのみ投与する場合と比較する第 2 相、ランダム化、二重盲検、3 群、多施設共同試験である【モジュール 5.3.5.4-1】。導入期の治療の一部として、被験者に Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 90 分かけて計 4 回静脈内投与した。さらに、Ipilimumab 初回投与後 24 週から開始する維持期として、被験者に Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに 90 分かけて静脈内投与した。本試験では、NSCLC 患者 203 例及び SCLC 患者 128 例に治験薬を投与し、212 例のスパース PK データが得られた。これらのデータを母集団薬物動態解析に使用し、結果を 3.4 項に要約した。

2.3 第3相試験

2.3.1 CA184024 試験

CA184024 試験は、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、DTIC + プラセボ又は DTIC + Ipilimumab 10 mg/kg を投与するランダム化、二重盲検、多施設共同、第3相試験である【モジュール 5.3.5.1-5】。被験者に対し、Week 1、4、7 及び 10 に Ipilimumab を 90 分かけて計 4 回、DTIC と併用して静脈内投与した（導入期）。さらに、維持期での継続投与に適格とされた被験者に対し、Week 24、36、48 及びその後は増悪若しくは耐容できない毒性の発現又は同意撤回がない限り 12 週ごとに、同じ用量の Ipilimumab を投与した。CA184024 試験では 227 例のスパース PK データが得られた。これらのデータを母集団薬物動態解析及び E-R 解析で使用し、結果をそれぞれ 3.2 項及び 3.3 項に要約した。

2.3.2 MDX010-20 試験

MDX010-20 試験は、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたランダム化、二重盲検、多施設共同、第3相試験である。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法、Ipilimumab 3 mg/kg と悪性黒色腫ペプチドワクチン（以下、gp100）の併用療法又は gp100 単独療法を、3 週ごとに 4 回（導入期）施行した【モジュール 5.3.5.1-1】。MDX010-20 試験では PK やバイオマーカーのデータを収集していないが、本試験における irAE の発現率及び安全性プロファイルが第2相試験で観察されたものと同様であったことから、この第3相試験における Ipilimumab の曝露量は第2相試験で Ipilimumab 3 mg/kg を投与した場合と同程度であったと考えられる。

2.4 薬物相互作用試験

ヒトにおける Ipilimumab の代謝や代謝経路、Ipilimumab と他の分子との薬物相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施していない。mAb などの治療用蛋白質は、構成成分のアミノ酸に分解されて他の蛋白質に再利用されるため、通常は代謝試験を行わない¹⁾。

一般的に治療用蛋白質は、標的の細胞表面に発現する特定受容体との相互作用及び肝類洞内皮細胞表面に発現する FcγR1 受容体との相互作用を介して除去される。また、肝臓クッパー細胞のプロテアーゼ及びペプチダーゼによる蛋白分解及び脾臓マクロファージの働きによって、蛋白質は非特異的に除去される。このような非特異的なクリアランスの機序が、Ipilimumab の主要な排泄経路であると予測される。

多くの治療用蛋白質と同様に、Ipilimumab は肝チトクローム P450（以下、CYP）又は他の薬物代謝酵素による代謝を受けないと考えられ、CYP 又は他の薬物代謝酵素の阻害や誘導に影響を及ぼす可能性は低い。したがって Ipilimumab が、代謝酵素が関わる有意な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いため、厳密な薬物相互作用試験は実施しなかった。

Ipilimumab のようなヒト型 mAb のクリアランスが薬剤の影響を受けることは、免疫抑制剤を除きまれである⁴⁾。mAb と低分子薬が薬物動態学的相互作用を生じ得る機序の一つに、mAb 又は低分子免疫抑制剤によって Fcγ 受容体が調節される場合が考えられる⁴⁾。

コルチコステロイドを含む免疫抑制剤の全身投与は、Ipilimumabの有効性を減弱させるおそれがあるため、避けることが好ましいと考えられる【モジュール 2.4】。しかしながら irAE の治療を目的としたコルチコステロイドの全身投与が必要な場合も想定されることから、糖質コルチコイドであるブデソニドが Ipilimumab の PK に及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した。その結果、経口ブデソニドを併用投与しても Ipilimumab の CL に臨床的に問題となる変化は認められなかった【モジュール 5.3.3.5-1】。

mAb が低分子薬の PK に干渉し得る他の機序としては、mAb の刺激により放出されたサイトカインを介した CYP 又はトランスポーターのダウンレギュレーションである⁵⁾。CYP の各分子種(特に CYP2C8、CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2E1) の基質 [パクリタキセル (175 mg/m²) 及び DTIC (850 mg/m²)] と Ipilimumab との相互作用の可能性を評価するため、臨床試験 (CA184078) を実施した【モジュール 5.3.4.2-3】。カルボプラチンは主に腎から排泄される薬物であるが^{6),7),8)}、Ipilimumab は分子サイズが大きい (148 kDa) ため、糸球体によるろ過や腎排泄を受けることはなく、腎機能に影響を及ぼさないと考えられた。したがって、本臨床試験ではカルボプラチンの PK については評価しなかった。

未治療の進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 10 mg/kg + カルボプラチン (AUC = 6 mg/mL・min) + パクリタキセル又は Ipilimumab + DTIC を投与した結果、パクリタキセル又は DTIC (プロドラッグ) 及びその主要代謝物の 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (以下、AIC) の PK に対して Ipilimumab は臨床的に重要な影響を及ぼさず、Ipilimumab の併用時と非併用時との曝露量の幾何平均比の 90% CI は一般的な同等性の基準 (0.80~1.25) に完全に含まれるか、下限値をわずかに下回るかのいずれかであった (表 2.4-1、表 2.4-2 及び表 2.4-3)。

表 2.4-1 パクリタキセルのCmax及びAUC(INF)に対するIpilimumabの影響（CA184078 試験）

PK パラメータ	試験日	自然対数スケール	オリジナルスケール		
		対数平均(SE)	幾何平均比	点推定値	90% CI
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Day 1	1.209 (0.055)	Day 43 vs. Day 1	0.963	(0.794, 1.168)
	Day 43	1.171 (0.081)			
AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Day 1	2.515 (0.054)	Day 43 vs. Day 1	1.068	(0.954, 1.196)
	Day 43	2.581 (0.070)			

試験日：Day 1 = パクリタキセル／カルボプラチン、Day 43 = パクリタキセル／カルボプラチン + Ipilimumab

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.5 及び S.8.2.6 参照

表 2.4-2 DTICのCmax及びAUC(INF)に対するIpilimumabの影響（CA184078 試験）

PK パラメータ	試験日	自然対数スケール	オリジナルスケール		
		対数平均(SE)	幾何平均比	点推定値	90% CI
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Day 1	2.903 (0.104)	Day 43 vs. Day 1	1.027	(0.848, 1.243)
	Day 43	2.929 (0.072)			
AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Day 1	3.858 (0.141)	Day 43 vs. Day 1	0.912	(0.757, 1.099)
	Day 43	3.766 (0.126)			

試験日：Day 1 = DTIC、Day 43 = Ipilimumab + DTIC

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.7 及び S.8.2.8 参照

表 2.4-3 AICのCmax及びAUC(INF)に対するIpilimumabの影響（CA184078 試験）

PK パラメータ	試験日	自然対数スケール	オリジナルスケール		
		対数平均(SE)	幾何平均比	点推定値	90% CI
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Day 1	1.271 (0.092)	Day 43 vs. Day 1	1.058	(0.974, 1.150)
	Day 43	1.328 (0.101)			
AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Day 1	2.875 (0.058)	Day 43 vs. Day 1	0.970	(0.891, 1.056)
	Day 43	2.844 (0.070)			

試験日：Day 1 = DTIC、Day 43 = Ipilimumab + DTIC

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.9 及び S.8.2.10 参照

パクリタキセル、DTIC 及び AIC の PK を表 2.4-4、表 2.4-5 及び表 2.4-6 に要約する。パクリタキセル、DTIC 及び AIC の PK は Ipilimumab の投与前後で同様であり、公表されている Ipilimumab を併用投与しない場合のこれらの薬剤 PK 成績と一致していた。

表 2.4-4 パクリタキセルの薬物動態パラメータ要約統計量（CA184078 試験）

試験日	Cmax ($\mu\text{g/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	Tmax (h) 中央値[N] (最小-最大)	T-HALF (h) 算術平均[N] (SD)	CL (L/h) 算術平均[N] (SD)	Vss (L) 算術平均[N] (SD)
Day 1	3.35[20] (23)	12.37[20] (24)	3.00[20] (2.9-4.3)	10.26[20] (1.57)	28.92[20] (8.16)	-
Day 43	3.19[14] (26)	13.41[14] (24)	3.00[14] (1.5-9.5)	10.41[14] (2.73)	26.32[14] (6.73)	215.27[14] (66.75)

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積

試験日：Day 1 = パクリタキセル／カルボプラチン、Day 43 = Ipilimumab + パクリタキセル／カルボプラチン

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.15 参照

表 2.4-5 DTICの薬物動態パラメータ要約統計量（CA184078 試験）

試験日	Cmax ($\mu\text{g/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	Tmax (h) 中央値[N] (最小-最大)	T-HALF (h) 算術平均[N] (SD)	CL (L/h) 算術平均[N] (SD)	Vss (L) 算術平均[N] (SD)
Day 1	18.23[19] (37)	47.36[19] (68)	1.00[18] (1.0-2.8)	2.11[19] (0.87)	39.36[19] (20.51)	-
Day 43	18.61[16] (30)	41.13[16] (55)	1.00[15] (1.0-1.1)	2.07[16] (0.85)	41.71[16] (20.29)	113.79[16] (35.75)

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積

試験日：Day 1 = DTIC、Day 43 = Ipilimumab + DTIC

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.16 参照

表 2.4-6 AICの薬物動態パラメータ要約統計量（CA184078 試験）

試験日	Cmax ($\mu\text{g/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	AUC(INF) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 幾何平均[N] (%CV)	Tmax (h) 中央値[N] (最小-最大)	T-HALF (h) 算術平均[N] (SD)	CL (L/h) 算術平均[N] (SD)	Vss (L) 算術平均[N] (SD)
Day 1	3.57[19] (36)	17.68[18] (26)	1.00[19] (1.0-2.8)	2.24[18] (0.96)	95.25[19] (26.43)	-
Day 43	3.98[17] (40)	17.38[16] (36)	1.00[16] (1.0-2.5)	2.21[16] (0.81)	95.66[17] (35.03)	381.28[17] (180.45)

Tmax：最高血中濃度到達時間、T-HALF：消失半減期、CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積

試験日：Day 1 = DTIC、Day 43 = Ipilimumab + DTIC

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.17 参照

Ipilimumab を化学療法剤（カルボプラチン／パクリタキセル）と併用したときの Cmax 及び AUC(0-21d)は、単独投与時に比べ減少した。減少の程度は AUC(0-21d)の方が大きく、幾何平均比の点推定値（90% CI）は 0.868（0.689～1.094）（表 2.4-7）であり、幾何平均比の 90% CI 下限は一般的な同等性の基準（0.80～1.25）から外れていた。

表 2.4-7 IpilimumabのCmax及びAUC(0-21d)に対するパクリタキセル／カルボプラチンの影響（CA184078 試験）

PK パラメータ	投与群	自然対数スケール	オリジナルスケール		
		対数平均 (SE)	幾何平均比	点推定値	90% CI
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	A	5.458 (0.078)	A vs. C	0.934	(0.768,1.136)
	C	5.526 (0.084)			
AUC(0-21d) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	A	10.756 (0.092)	A vs. C	0.868	(0.689,1.094)
	C	10.897 (0.099)			

投与群：A = Ipilimumab + パクリタキセル／カルボプラチン、C = Ipilimumab 単独

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.11 及び S.8.2.12 参照

Ipilimumab の PK に対する DTIC の影響は小さかったものの（10%未満）、Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)の双方とも、幾何平均比の 90% CI 下限が一般的な同等性の基準（0.80～1.25）の下限をわずかに下回った（表 2.4-8）。

表 2.4-8 IpilimumabのCmax及びAUC(0-21d)に対するDTICの影響（CA184078 試験）

PK パラメータ	投与群	自然対数スケール	オリジナルスケール		
		対数平均 (SE)	幾何平均比	点推定値	90% CI
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	B	5.507 (0.082)	B vs. C	0.982	(0.798,1.208)
	C	5.526 (0.089)			
AUC(0-21d) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	B	10.811 (0.076)	B vs. C	0.917	(0.758,1.111)
	C	10.897 (0.082)			

投与群: B = Ipilimumab + DTIC、C = Ipilimumab 単独

出典：CA184078 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-3）表 S.8.2.13 及び S.8.2.14 参照

Ipilimumab を化学療法剤と併用投与した場合、Ipilimumab にも化学療法剤にも曝露量の増加は観察されなかった。したがって、Ipilimumab は DTIC（CYP1A2 及び CYP2E1 により代謝）やカルボプラチン／パクリタキセル（CYP3A4 及び CYP2C8 により代謝）と併用投与する際も、曝露量の観点からの用量調節は必要ないと考えられる。

化学療法剤と併用したときに Ipilimumab の曝露量が減少したが、その程度は小さく、臨床的な意味はないと考えられる。曝露量の幾何平均比の 90% CI が一般的な同等性の基準（0.80～1.25）から外れていたが、その原因は本試験のサンプルサイズが小さかったことに加え、曝露量を異なる被験者間で比較したためと考えられる。母集団薬物動態モデルの共変量の評価の中で、DTIC が Ipilimumab の PK に及ぼす影響について、複数の試験から得られた追加データを用いて別途評価した（3.2.3.6 項）。その結果から、DTIC は Ipilimumab の PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。DTIC によって生じた影響は DTIC 非併用時の値の $\pm 25\%$ 以内であり、OS に関する E-R 解析の結果から有効性に及ぼす影響はごくわずかであることが明らかになった（3.3 項）。

これらの結果から、Ipilimumab とパクリタキセル、DTIC 又はその代謝物 AIC との間では、いずれも臨床的に意味のある薬物動態学的薬物相互作用は生じないと考えられる。

2.5 Ipilimumabによる心電図の間隔及びリズムへの影響

Ipilimumab の安全性プロファイルや試験対象集団（進行期悪性黒色腫患者）を考慮し、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E14 ガイドラインの勧告〔陰性対照（プラセボ）、陽性対照（モキシフロキサシン）及び治療用量を超える用量を用いること〕に従った QT/QTc 評価試験は実施しなかった⁹⁾。QT/QTc 評価試験の代わりに、CA184004 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群の 40 例及び 10 mg/kg 群の 42 例を対象に、スクリーニング時、ベースライン（Day -1）、Day 1 及び Day 64（投与前並びに投与開始後 90 分及び 150 分）の心電図を連続 3 回記録した【モジュール 5.3.4.2-1】。心電図データは心電図間隔の判定及び波形分析のため、中央心電図測定機関に送られた。一部の被験者では Week 24 にも心電図を記録した。

Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 投与後の心拍数、QRS 若しくは PR 間隔又は心電図波形に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。各測定時点における Fredericia の補正式を用いた QTc（以下、QTcF）は、3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の間でおおむね同程度であった。時間を一致させたベースラインからの QTcF の平均変化量は小さかった。Day 1 及び Day 64 における、時間を一致させたベースラインからの QTcF の平均変化量及び 90% CI を表 2.5-1 に示した。

表 2.5-1 Day 1 及び Day 64 におけるΔQTcF要約統計量（CA184004 試験）

時間 投与後（分）	投与群					
	Ipilimumab 3 mg/kg			Ipilimumab 10 mg/kg		
	N	平均変化量 (msec)	90% CI	N	平均変化量 (msec)	90% CI
<u>Day 1</u>						
0	34	-1.59	-4.927, 1.751	38	2.24	-2.202, 6.676
90	33	-1.91	-5.502, 1.684	36	3.69	0.126, 7.263
150	30	0.47	-3.489, 4.422	35	0.46	-4.460, 5.375
<u>Day 64</u>						
0	24	-2.79	-7.794, 2.210	25	1.68	-5.043, 8.403
90	19	-3.74	-13.068, 5.595	22	4.68	-0.274, 9.638
150	16	4.00	-4.121, 12.121	21	0.57	-5.127, 6.270

出典：CA184004 試験 CSR（モジュール 5.3.4.2-1）

ベースラインからの QTcF の最大平均変化量は、3 mg/kg 群で 4 msec（90% CI 上限：12.12 msec）、10 mg/kg 群で 4.68 msec（90% CI 上限：9.638 msec）であった。この最大変化量は、それぞれ Day 64 での Ipilimumab の最終投与開始後 150 分及び 90 分に観察された【モジュール 5.3.4.2-1】。

両群合わせて 7 例（3 mg/kg 群 2 例、10 mg/kg 群 5 例）において、投与後に 450 msec を上回る Bazett の補正式を用いた QTc（以下、QTcB）の延長が認められた。ベースラインでは QTcB 延長は認められていなかった。これらの QTcB 延長はすべて有害事象共通用語規準（以下、CTCAE）Grade 1 と評価され、臨床的に重大ではないと考えられた。一方、これらの被験者 7 例のうち、450

msec を上回る QTcF 延長が認められたのは 1 例のみ (3 mg/kg 群) であった。

両群合わせて 1 例にのみ、480 msec を上回る QTcB 延長が認められた。本症例は 3 mg/kg 群の被験者であり、500 msec を上回る QTcB 延長が 2 回生じた (CTCAE Grade 3 の QTcB 延長、Day 1 及び Day 64 に 1 件ずつ)。この被験者にはベースラインに CTCAE Grade 2 の QTcB 延長 (470～486 msec) が認められており、当該被験者の左脚ブロックの病歴と整合するものであった。Grade 3 の延長が認められた QTcB のベースラインからの変化量は 33～44 msec であった。この被験者は導入期に Ipilimumab を 4 回投与され、維持期では Ipilimumab を 2 回投与されたが、治験薬と関連のある有害事象はいずれも Grade 1 であった。

両群とも、ベースラインからの変化量が 60 msec を上回る QTcB の変動は認められなかった。心拍数、リズム及び／又は波形に関する心電図の異常所見は 60 例に報告された。臨床的に重大なベースラインからの変動は認められなかった。ほとんどの場合、異常所見はベースラインにも認められており、既存の疾患 (心血管疾患) やその治療のための併用薬の内容と整合するものであった。最もよくみられた異常所見は、洞性徐脈 (心拍数 50～60 bpm) 及び非特異的な ST/T 波の変動であった。

本試験では、治験責任医師が報告した有害事象、投与中止又は死亡のうち、心電図異常と関連するものはなかった【モジュール 5.3.4.2-1】。突然死、失神や発作など、心電図所見と関連する可能性があるその他の有害事象について検討し、心電図所見と何らかの関係があるか否かを調べた。その結果、全体で 4 例に心電図所見と関連する可能性がある事象がみつかったが、いずれの被験者でも事象の発現時前後に心電図が記録されていなかった。また、スクリーニング時及び Ipilimumab 投与後の QTc 間隔はいずれも正常であった【モジュール 5.3.4.2-1】。

悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の開発プログラム全体で認められた治験薬との因果関係を問わない有害事象のうち、トルサード ド ポワント／QT 延長と関連する可能性がある事象 (失神、意識消失、心室性不整脈、心停止、心室性頻脈、突然死など) 又は浮動性めまいと関連する可能性がある事象について、臨床的安全性の概要に要約した【モジュール 2.7.4】。

結論として、Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与した被験者では、心電図の間隔又はリズムに臨床的に重大な変化は認められなかった。詳細については、CA184004 試験の治験総括報告書に記載されている【モジュール 5.3.4.2-1】。日本人患者を対象とした試験 (CA184113 及び CA184396) においても、臨床的に意味のある心電図のベースラインからの変動は報告されなかった【モジュール 5.3.5.2-2】【モジュール 5.3.5.2-1】。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態パラメータの試験間での比較

本項では、複数試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078）のフル PK データ及びスパース PK データを統合し、Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与した場合の NCA 及び母集団薬物動態解析による PK パラメータを試験間で比較検討する。母集団薬物動態解析にはスパース PK データ及びフル PK データを含めており、解析結果から進行期悪性黒色腫患者における PK が明らかになった（3.2 項）。

また、CA184007 試験及び CA184008 試験のフル PK データを用いて、反復投与時の濃度推移から NCA による PK パラメータを算出した。PK 成績の詳細は各治験総括報告書に記述する。

定常状態到達時間及び導入期における定常状態の血清中濃度の維持について、複数の試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078、CA184396）で Ipilimumab の投与前に得た血清中トラフ濃度を評価した。

3.1.1 全試験における薬物動態パラメータ

Medarex 社が実施した MDX010-15 試験の Ipilimumab 3、2.8 及び 10 mg/kg 投与例の PK パラメータ、BMS 社が実施した CA184007 試験及び CA184008 試験の Ipilimumab 10 mg/kg 投与例の統合データ、CA184078 試験及び CA184087 試験の 10 mg/kg 投与例のデータ並びに CA184113 試験において Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg が投与された日本人 NSCLC 患者の PK パラメータを表 3.1.1-1 に示す。

T-HALF：海外試験での Ipilimumab の T-HALF 平均値は約 10～17 日間であり（表 3.1.1-1）、母集団薬物動態モデルから算出した T-HALF 平均値と同程度であった（3.2.1 項）。日本人被験者を対象とした CA184113 試験における T-HALF 平均値は約 11～13 日であった（表 3.1.1-1）。

累積係数：Ipilimumab 10 mg/kg を 21 日ごとに投与した被験者での、初回投与時の C_{max} に対する 3 回目投与時の C_{max} の平均比は、BMS 社が実施した試験では 1.1、Medarex 社が実施した MDX010-15 試験では 1.47 であり、蓄積はごくわずかであった。BMS 社が実施した試験での、初回投与時の AUC(0-21d)に対する 3 回目投与時の AUC(0-21d)の比に基づく AI は 1.4（範囲：0.96～1.81）であった【モジュール 5.3.3.2-2】【モジュール 5.3.3.2-3】。この結果は MDX010-15 試験での AUC 比に基づく AI 1.5【モジュール 5.3.3.2-1】と一致する（2.1.2 項）。日本人被験者を対象とした CA184113 試験では AI を算出しなかった。

クリアランス：海外試験での CL 平均値は 11.1～18.3 mL/hr であり（表 3.1.1-1）、母集団薬物動態モデルから得られた CL 平均値と同程度であった（3.2.1 項）。日本人被験者を対象とした CA184113 試験での CL 平均値は 12.1～14.8 mL/hr であった。CL は投与量及び投与時期に依存しなかった。

分布容積：海外試験での V_{ss} 平均値は 5.2～6.7 L であり（表 3.1.1-1）、母集団薬物動態モデルから推定した V_{ss} 平均値と同程度であった（3.2.1 項）。V_{ss} 値が小さいことから、Ipilimumab は分子

量が比較的大きいため細胞外液容積に局限して分布することが示唆される¹⁾。日本人被験者を対象とした CA184113 試験での V_{ss} 平均値は 5.0～5.5 L であった。

PK の変動：海外試験での Ipilimumab 曝露量の変動係数は、 C_{max} については 19～38%、 $AUC(0-21d)$ については 19～44%であった（表 3.1.1-1）。PK の変動は Medarex 社が実施した試験の方がわずかに高かったが、BMS 社が実施した試験とは使用した分析法や採血スケジュールが異なるのが理由と考えられる。日本人被験者を対象とした CA184113 試験での PK パラメータの変動は中程度であり、 C_{max} 及び $AUC(0-21d)$ の変動係数は 12～21%であった（表 3.1.1-1）。

表 3.1.1-1 Ipilimumabの薬物動態パラメーター一覧（MDX010-15 試験、CA184007 試験／CA184008 試験統合データ、CA184078 試験、CA184087 試験及びCA184113 試験）

試験番号	併用薬	マトリックス	投与回数	投与量 (mg/kg)	症例数	Ipilimumab の PK パラメータ平均値 ^a					
						Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-21d) (µg•h/mL)	T-HALF (day)	CL (mL/hr)	Vss (L)
MDX010-15	-	血漿	1	3	N = 12	85 (38%)	1.8 (1.5-4.0)	12383 (32%)	17.3 (11.0) ^b	13.8 (8.1)	5.9 (1.6)
MDX010-15	-	血漿	1	2.8	N = 13	80 (24%)	2.5 (1.5-5.5)	12081 (44%)	16.0 (9.5) ^b	12.8 (6.8)	5.5 (2.1)
CA184113	パクリタキセル/ カルボプラチン	血清	1	3	N = 6	73 (12%)	2.8 (1.4-4.1)	12632 (12%)	13.3 (3.6)	12.1 (2.1)	5.0 (0.9)
MDX010-15	-	血漿	1	10	N = 7 ^c	300 (24%)	2.0 (1.5-7.0)	37706 (24%)	15.3 (8.3) ^b	15.7 (6.2)	6.7 (2.3)
MDX010-15	-	血漿	4	10	N = 13 ^c	441 (36%)	2.5 (1.3-47.9)	55433 (35%)	15.0 (9.4) ^b	N/A ^d	N/A ^d
CA184007/ CA184008		血清	1	10	N = 15	205 (19%)	1.6 (1.5-1.8)	34176 (19%)	9.5 (3.2)	18.3 (5.9)	5.8 (1.7)
CA184007/ CA184008		血清	3	10	N = 16	223 (24%)	1.6 (1.5-24.7)	48924 (24%)	15.6 (6.9)	N/A ^d	N/A ^d
CA184113	パクリタキセル/ カルボプラチン	血清	1	10	N = 6	201 (21%)	4.0 (1.5-23.8)	36489 (21%)	11.3 (2.8)	14.8 (3.7)	5.5 (1.2)
CA184078	パクリタキセル/ カルボプラチン	血清	3	10	N = 14	235 (29%)	1.5 (1.5-24.0)	46925 (36%)	13.9 (7.5)	13.1 (6.5)	5.3 (1.3)
CA184078	-	血清	3	10	N = 12	251 (34%)	1.6 (1.5-4.0)	54040 (28%)	15.3 (4.6)	11.1 (4.8)	5.2 (1.5)
CA184087	-	血清	1	10	N = 36 ^e	253 (29%)	2.0 (1.4-6.0)	40374 (25%)	15.5 (6.9)	13.6 (6.0)	6.2 (1.3)
CA184087	-	血清	1	10	N = 38 ^f	251 (24%)	2.5 (1.4-6.0)	40086 (29%)	15.2 (8.7)	14.2 (7.6)	6.3 (2.0)

^a AUC 及び Cmax は幾何平均 (CV%)、Tmax は中央値 (範囲)、その他は算術平均 (SD)。

^b 時間を日数に変換した。

^c MDX010-15 試験の異なるコホートのデータを引用。

^d 3、4 回目投与時の CL 及び Vss は算出せず (N/A : 該当なし)。

^e C_{max} 及び T_{max} は N = 36、AUC、T-HALF、CL 及び V_{ss} は N = 33。

^f C_{max} 及び T_{max} は N = 38、AUC、T-HALF、CL 及び V_{ss} は N = 36。

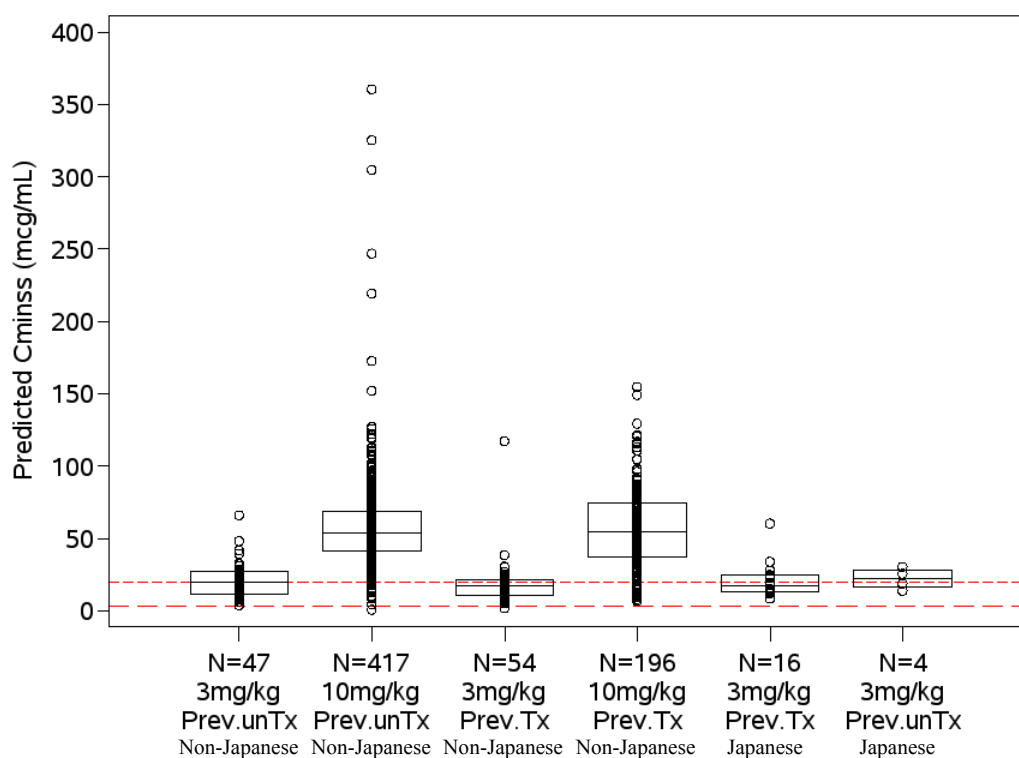
T_{max} : 最高血中濃度到達時間、T-HALF : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積

出典 : Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010¹⁰⁾、MDX010-15 試験 CSR (モジュール 5.3.3.2-1)、CA184113 試験 CSR (モジュール 5.3.5.2-2)、CA184078 試験 CSR (モジュール 5.3.4.2-3)、CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)

3.1.2 *In vitro*試験から推定した閾値濃度とIpilimumabのトラフ濃度の比較

細胞を用いた *in vitro* 競合アッセイの結果から、Ipilimumab は CTLA-4 が B7.1 (CD80) 及び B7.2 (CD86) へ結合するのを阻止し、B7.1 結合及び B7.2 結合に対してそれぞれ 6~20 µg/mL 及び 1~3 µg/mL の濃度で最大阻害が認められた【モジュール 2.4】。この結果に基づき、*in vitro* から推定される Ipilimumab の閾値濃度として 20 µg/mL 及び 3 µg/mL を選択した。Ipilimumab 0.3 mg/kg ではこの閾値濃度に達した被験者はいないが、日本人以外において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法ではほとんどの被験者が *in vitro* 試験から推定した最低閾値濃度である 3 µg/mL に達した。日本人においても、国内臨床試験 (CA184113 及び CA184396) で Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときのトラフ濃度推定値は、すべての被験者で最低閾値濃度の 3 µg/mL を上回っていた (図 3.1.2-1)【モジュール 5.3.3.5-2】【モジュール 5.3.3.5-4】。

図 3.1.2-1 定常状態における用量別、民族別（日本人及び日本人以外）、前治療歴別（未治療及び既治療被験者）のIpilimumabのトラフ濃度と*in vitro*試験から推定した閾値濃度の比較



注：破線と点線は *in vitro* 試験から推定した閾値濃度を表し、破線は 3 µg/mL、点線は 20 µg/mL。Prev. Tx は既治療患者、Prev. unTx は未治療患者を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）図 5.3.6C 参照

3.2 進行期悪性黒色腫患者における母集団薬物動態解析の概要

第1相試験（CA184078）、第2相試験4試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）、及び第3相試験（CA184024）に組み入れた進行期悪性黒色腫患者 785 例における 3200 点の Ipilimumab 血清中濃度測定値を用いて母集団薬物動態解析を実施した【モジュール 5.3.3.5-2】。

3.2.1 母集団薬物動態モデル

Ipilimumab の母集団薬物動態は、0 次吸収過程と一次消失過程を持つ線形 2-コンパートメントモデルによって示すことができる。このモデルは、CL、VC、コンパートメント間クリアランス（Q）及び末梢コンパートメントの分布容積（以下、VP）に関してパラメータ化されたものである。母集団薬物動態モデルによるパラメータ推定値を表 3.2.1-1 に示す。CL 及び VC の個体間変動は、対数正規分布と結合モデル（絶対誤差及び比例誤差）を用いた残差により示した。

共変量解析から、ベースラインの体重及びベースラインの LDH が臨床的に重要な CL の予測因子となり得ると考えられた。また、体重は VC の有意な予測因子であった。Ipilimumab の CL は、体重及び LDH の増加に伴い増加することが明らかになった。ECOG PS が 1 以上である被験者では、ECOG PS が 0 である被験者よりも CL がわずかに高かったが（16%高い）、その影響の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。Ipilimumab の VC は、体重の増加に伴って増加した。性別及び推算糸球体濾過率（以下、eGFR）は、適合度統計量の改善のために CL に関する最終モデルに含めたが、臨床的意義は低い。また、VC に対する性別についてもこれと同様である。DTIC の併用、前治療歴、免疫原性の有無は、Ipilimumab の PK を推定する因子として重要でないことが確認されたため最終モデルには含めなかった。

CL 及び VC の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）に対する共変量効果を表す最終母集団薬物動態モデルは以下の式で表わされる。

$$CL_{TV} = CL_{REF} \left(\frac{BW}{BW_{REF}} \right)^{CL_{BW}} \left(\frac{\log(LDH)}{\log(LDH_{REF})} \right)^{CL_{LDH}} \left(\frac{GFR}{GFR_{REF}} \right)^{CL_{GFR}} (CL_{Sex})^{CL_{SEX}} (CL_{ECOG})^{CL_{ECOG}}$$

$$VC_{TV} = VC_{REF} \left(\frac{BW}{BW_{REF}} \right)^{VC_{BW}} (VC_{Sex})^{VC_{SEX}}$$

式中の CL_{REF} 及び VC_{REF} は、体重、LDH 及び糸球体濾過率（以下、GFR）標準値における CL 及び VC の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）であり、ECOG PS が 0 の男性を標準とした。CL_{BW}、CL_{LDH}、CL_{GFR}、CL_{Sex}、CL_{ECOG}、VC_{BW} 及び VC_{Sex} はモデルパラメータである。母集団薬物動態解析最終モデルパラメータを表 3.2.1-1 に示す。

表 3.2.1-1 母集団薬物動態解析最終モデルによるパラメータ推定値（日本人以外）

パラメータ [単位]	パラメータ推定値 ^a	95% CI ^b
固定効果		
CL _{REF} [L/h] ^c	0.0153	(0.0146, 0.161)
VC _{REF} [L]	4.35	(4.26, 4.44)
Q _{REF} [L/h]	0.0451	(0.0398, 0.0524)
VP _{REF} [L]	3.28	(3.10, 3.53)
CL _{BW}	0.580	(0.427, 0.733)
CL _{LDH}	0.950	(0.694, 1.214)
CL _{eGFR}	0.290	(0.204, 0.388)
CL _{Sex}	0.885	(0.823, 0.951)
CL _{ECOG}	1.16	(1.096, 1.236)
VC _{WT}	0.534	(0.448, 0.622)
VC _{Sex}	0.887	(0.848, 0.922)
個体間変動 (IIV)		
ω^2_{CL}	0.120 (34.6%)	(0.097, 0.141)
ω^2_{VC}	0.0221 (14.9%)	(0.0148, 0.0299)
$\omega_{CL} : \omega_{VC}$	0.0255 (0.495)	(0.0187, 0.0339)
残差変動 ^d		
比例誤差	0.174	(0.160, 0.188)
絶対誤差 [μg/mL]	0.157	(0.0000295, 0.978)

^a 括弧内の推定値は分散推定値の変動係数及び共分散推定値の相関を表す。

^b CI はブートストラップ法により算出（ブートストラップを 700 回実行し 204 回成功）。

^c 共変量効果の推定には、体重 79 kg（母集団薬物動態解析データセットの中央値）、LDH 204 (IU/L)（中央値）、GFR 86 (mL/min/1.73 m²)（中央値）及び ECOG PS 0 の 男性患者を標準とした。

^d 残差変動は比例誤差及び絶対誤差を組み合わせた混合誤差モデルとして推定された。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）表 5.1.1.3 参照

各 PK パラメータに対する母集団薬物動態モデルによる推定精度は高く、モデル推定値と臨床試験での観察値はよく一致している。

個々の PK パラメータの推定値を最終モデルから求めた。全用量での CL、V_{ss} 及び消失相の消失半減期（以下、T-HALF β ）推定値の平均 (CV%) は、それぞれ 0.0168 L/h (38.1%)、7.47 L (10.1%) 及び 15.4 日 (34.4%) であった。これらの値は、NCA の結果と一致するものである。

3.2.2 薬物動態パラメータの比較

母集団薬物動態解析で求めた PK パラメータは、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験、CA184024 試験及び CA184078 試験でのフルサンプリング及びスパスサンプリングで得た PK データに基づくものである。

Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg が投与された被験者の PK パラメータを母集団薬物動態解析最終モデルから求めた結果を表 3.2.2-1 に要約する。これらの値は、3 回目の Ipilimumab 投与時の C_{max} 及び AUC の実測値と類似している（表 3.1.1-1）。

表 3.2.2-1 母集団薬物動態解析最終モデルによる薬物動態パラメータ推定値の要約

PK パラメータ	統計量	3 mg/kg N = 101	10 mg/kg N = 626
CL (L/h)	算術平均 (SD)	0.0167 (0.00706)	0.0169 (0.00629)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.0156 (0.00352, 0.0446)	0.0157 (0.0033, 0.0533)
	幾何平均 (CV%)	0.0153 (42.3)	0.0158 (37.3)
Vss (L)	算術平均 (SD)	7.44 (0.767)	7.45 (0.752)
	中央値 (最小値, 最大値)	7.37 (6.04, 9.55)	7.45 (5.31, 10.2)
	幾何平均 (CV%)	7.4 (10.3)	7.42 (10.1)
AUCss (mg.hr/mL)	算術平均 (SD)	16.7 (8.27)	51.9 (19.9)
	中央値 (最小値, 最大値)	16 (5.04, 72.5)	50.2 (1.46, 223)
	幾何平均 (CV%)	15.4 (49.3)	48.6 (38.4)
Cmaxss (μg/mL)	算術平均 (SD)	76.9 (20.2)	246 (52.9)
	中央値 (最小値, 最大値)	73.3 (30.9, 204)	240 (12.6, 655)
	幾何平均 (CV%)	74.8 (26.2)	240 (21.5)
Cminss (μg/mL)	算術平均 (SD)	19.4 (14.5)	58.1 (33.8)
	中央値 (最小値, 最大値)	17.9 (1.89, 121)	53.7 (0.656, 373)
	幾何平均 (CV%)	16 (74.6)	50.5 (58.2)
Cavgss (μg/mL)	算術平均 (SD)	33.2 (16.3)	103 (39.3)
	中央値 (最小値, 最大値)	31.7 (10.1, 143)	100 (2.73, 440)
	幾何平均 (CV%)	30.5 (49)	96.6 (38.2)
AHALF (h) ^a	算術平均 (SD)	26 (2.14)	26 (2.13)
	中央値 (最小値, 最大値)	26 (21.2, 30)	26.1 (17.7, 31.7)
	幾何平均 (CV%)	25.9 (8.22)	25.9 (8.2)
BHALF (day) ^a	算術平均 (SD)	16 (6.32)	15.2 (4.89)
	中央値 (最小値, 最大値)	14.9 (6.08, 53)	14.7 (5.69, 54)
	幾何平均 (CV%)	15 (39.5)	14.6 (32.1)

^a BHALF (T-HALFβ)及び AHALF (T-HALFα)は以下の式を用いて算出した：

KE = CL/VC; K12 = Q/VC; K21 = Q/VP; AA = KE + K12 + k21

$$\beta = \left(\frac{AA - \sqrt{AA^2 - 4 \times KE \times K21}}{2} \right), \text{ and } t_{\beta} = \left(\frac{0.693}{\beta} \right)$$

$$\alpha = \left(\frac{AA + \sqrt{AA^2 - 4 \times KE \times K21}}{2} \right), \text{ and } t_{\alpha} = \left(\frac{0.693}{\alpha} \right)$$

CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積、AUCss：定常状態における血中濃度曲線下面積、Cmaxss：定常状態における最高血中濃度、Cminss：定常状態におけるトラフ濃度、Cavgss：定常状態における平均血中濃度、AHALF：分布相の消失半減期、BHALF：消失相の消失半減期

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）付録 5.1.3A 参照

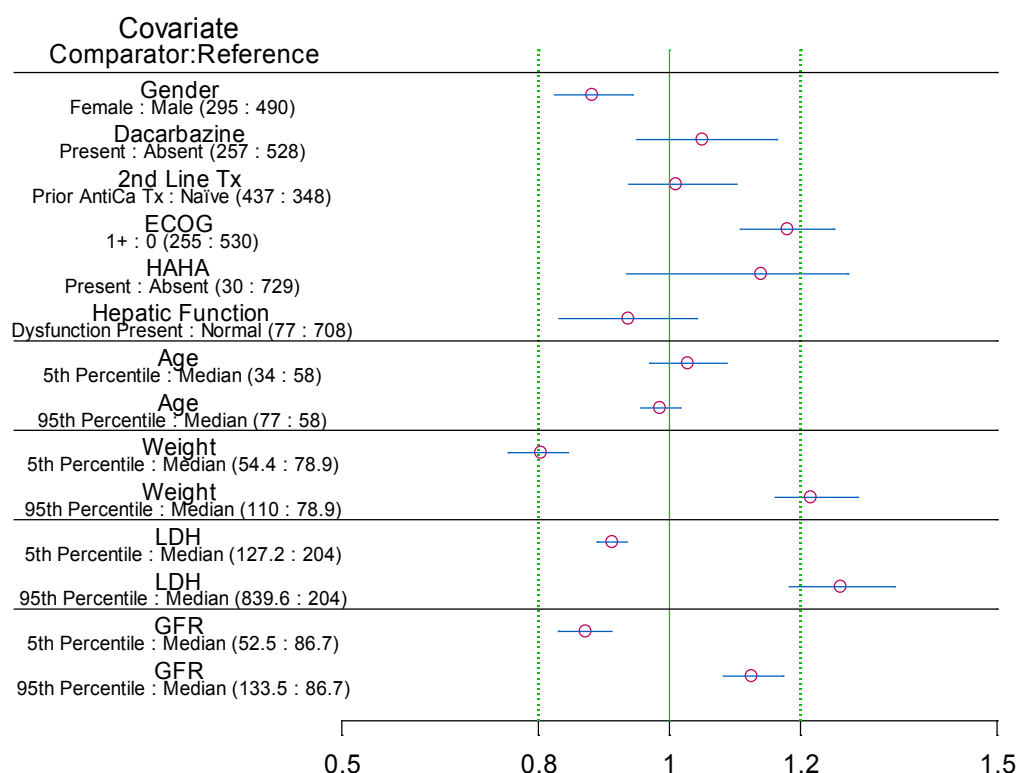
3.2.3 共変量効果の解析

すべての共変量を含めたフルモデルによる PK パラメータに対するカテゴリカル共変量及び連続共変量の影響を、CL については図 3.2.3-1 に、VC については図 3.2.3-2 に示す。このフルモデルにおける各共変量とパラメータとの関係の影響の程度を、パラメータ標準値と比較した（図 3.2.3-1 及び図 3.2.3-2 の脚注参照）。共変量効果が±20%以内の場合は、臨床的意義はないと判断した。

共変量解析から、ベースラインの体重及びベースラインの LDH が臨床的に重要な CL の予測因子になり得ると考えられた。体重は VC の有意な予測因子であった。Ipilimumab の CL は、ベー

スラインの体重及びベースラインの LDH に伴い増加することが明らかになった。ECOG PS が 1 以上である被験者の CL は ECOG PS が 0 である被験者よりもわずかに高かったが（16%高い）、その影響は臨床的意義のあるものではないと考えられた。Ipilimumab の VC は、体重の増加に伴って増加した。性別及び eGFR は、適合度統計量の改善のために CL に関する最終モデルに含めたが、臨床的意義は低い。また、VC に対する性別の影響についてもこれと同様である。DTIC の併用、前治療歴、免疫原性の有無は、Ipilimumab の PK に関する予測因子として臨床的に重要でないことが確認されたため最終モデルに含めなかった。全体として、Ipilimumab の PK に対して、年齢、性別、ECOG PS、免疫原性（ADA の有無）、DTIC の併用、前治療歴（既治療又は未治療）、軽度の肝機能障害、及び腎不全による影響はみられなかった。CL 及び VC の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）に対する共変量効果について以下に記述する。

図 3.2.3-1 フルモデルにおけるクリアランスに対する共変量効果（日本人以外）



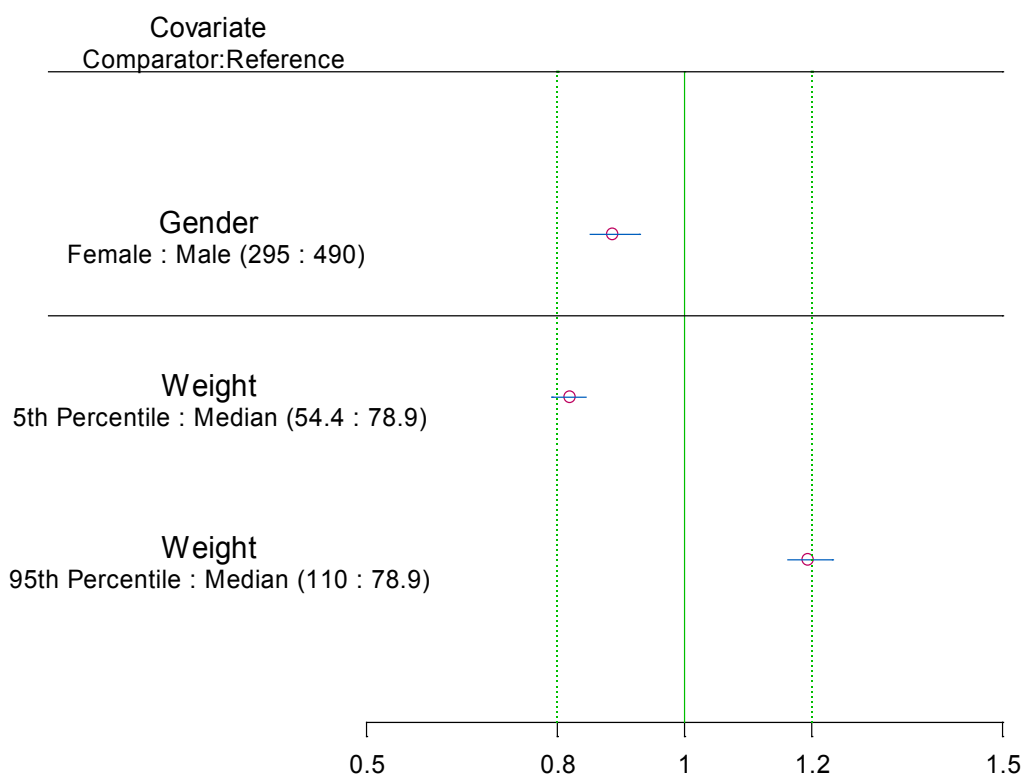
注 1：白丸と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び 95% CI を示す。

注 2：白丸と水平線は、共変量の 5 及び 95 パーセンタイルにおける、連続変数の共変量効果及び 95% CI を示す。

注 3：DTIC の併用歴なし、肝機能正常、抗薬物抗体（ADA 又は HAHA）陰性、ECOG PS 0、年齢 58 歳、体重 79 kg、LDH 204 IU/L 及び GFR = 86 mL/min/1.73 m² の未治療男性患者を標準とする。標準とした患者におけるパラメータ推定値を 1 とし（垂直の実線）、垂直の破線はそれぞれ 0.8 及び 1.2 を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）図 5.1.1.2A 参照

図 3.2.3-2 フルモデルにおけるセントラル・コンパートメントの分布容積に対する共変量効果（日本人以外）



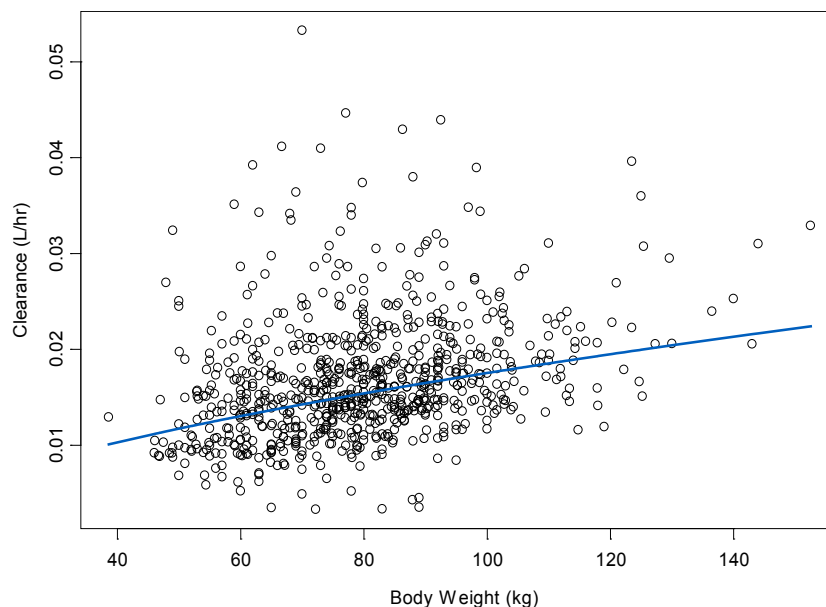
注：共変量効果を、対応する共変量の標準値における CL 又は VC に対する割合で示す。白丸は、共変量の 5 又は 95 パーセンタイルにおける共変量効果の点推定値を示す。水平線は、共変量の極値における 95% CI を示す（ブートストラップ 500 回実行）。垂直の実線は母集団の平均推定値を 1 とし、垂直の破線はそれぞれ 0.8 及び 1.2 を示す。共変量の 5 及び 95 パーセンタイルを共変量効果の算出に用いた。

出典：Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）図 5.1.1.2B 参照

3.2.3.1 体重の影響

母集団薬物動態解析から、CL 及び VC はいずれも体重の増加に伴って増加することが示された。体重と個々の CL 推定値との関係を図 3.2.3.1-1 に示す。

図 3.2.3.1-1 Ipilimumabのクリアランスとベースラインの体重との関係



注：実線は体重に対するクリアランスの母集団平均値を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）図 5.1.3.4A
参照

3.2.3.2 ベースラインの乳酸脱水素酵素の影響

母集団薬物動態解析から、CL はベースラインの LDH が高値であるほど増加することが明らかになった（表 3.2.3.2-1）。しかし、その影響の程度は臨床的に重要ではなく、ベースラインの LDH に基づいた用量調節が必要な程ではないと考えられる。

表 3.2.3.2-1 Ipilimumabのクリアランスに対する乳酸脱水素酵素の影響

ベースラインの LDH (IU/L)	CL (mL/hr)	CL 変化量 (%)	被験者割合 (%) ^b
225 (ULN ^a)	15.6	0.0	41.7
450 (2×ULN)	17.5	12.1	16.6
675 (3×ULN)	18.6	19.1	7.6
900 (4×ULN)	19.3	24.2	4.0
1125 (5×ULN)	19.9	28.0	3.1

^a 基準値の上限の 225 IU/L。

^b ベースラインの LDH 別の被験者の割合。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）表 5.1.3.5
参照

進行期悪性黒色腫では、転移の部位と病変数を考慮したとしても、血清 LDH の高値が生存期間の短縮に関連する負の予後因子であると考えられており、病期分類の因子の一つとして利用されている¹¹⁾。血清 LDH が高値であることは、腫瘍細胞のターンオーバーが亢進し、腫瘍量が多

いことを反映するものと考えられる。機序は不明であるが、ターンオーバーの亢進と Ipilimumab の CL との間に相互作用が存在する可能性は否定できない。

3.2.3.3 年齢及び性別の影響

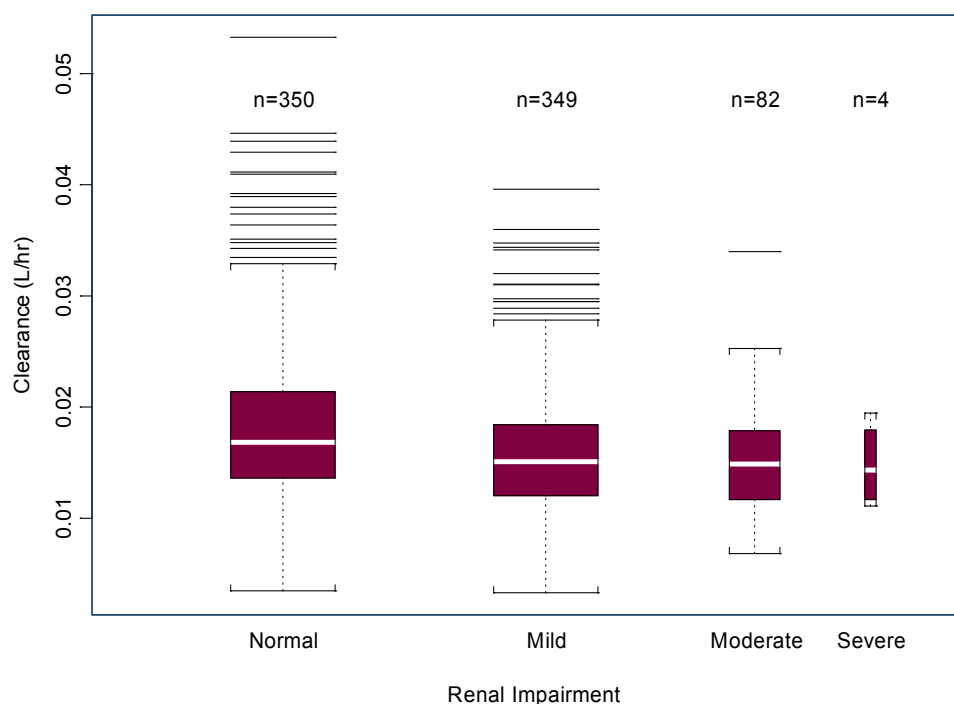
母集団薬物動態解析により、Ipilimumab の PK に対する年齢及び性別の影響を評価した。その結果いずれも Ipilimumab の CL に対する有意な予測因子ではなかった(図 3.2.3-1 及び図 3.2.3-2)。

3.2.3.4 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析により Ipilimumab の PK に対する腎機能障害の影響を検討した。腎機能障害の重症度を eGFR に基づいて正常、軽度又は中等度に分類し、それぞれの被験者における Ipilimumab の CL を比較検討した【モジュール 5.3.3.5-2】。eGFR の算出には MDRD (Modification of diet in renal disease) 式を用いた。図 3.2.3.4-1 に示すように、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者での Ipilimumab の CL は、腎機能が正常な被験者と同程度であった。腎機能障害度別での被験者の割合は、正常 ($\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 44.6%、軽度腎機能障害 ($\text{GFR} \geq 60 \sim < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 44.5%、中等度腎機能障害 ($\text{GFR} \geq 30 \sim < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 10.5%、重度腎機能障害 ($\text{GFR} \geq 15 \sim < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 0.5%であった。

母集団薬物動態解析の結果から、軽度から中等度の腎機能障害は Ipilimumab の CL に対して臨床的意義のある影響を及ぼさないことが示唆される。

図 3.2.3.4-1 Ipilimumabのクリアランスと腎機能障害の程度との関係



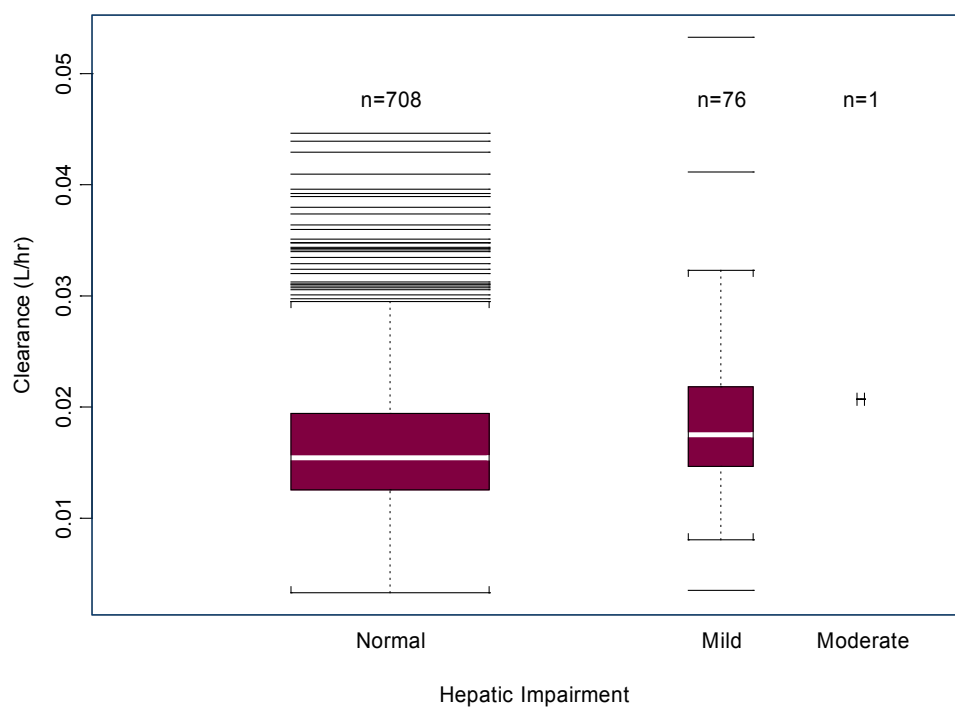
注：腎機能障害度別のCL中央値は、腎機能正常 0.017 L/hr、軽度腎機能障害 0.015 L/hr、中等度腎機能障害 0.015 L/hr、重度腎機能障害 0.014 L/hr。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）図 5.1.3.6 参照

3.2.3.5 肝機能障害の影響

母集団薬物動態解析により Ipilimumab の PK に対する肝機能障害の影響を検討した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）及び総ビリルビンを用いた国立癌研究所（以下、NCI）規準に基づく肝機能障害の指標と、Ipilimumab の CL との関係を検討した。肝機能障害の NCI ODWG（NCI-Organ Dysfunction Working Group）規準は総ビリルビンと AST の値に基づく分類法であり、正常〔総ビリルビン及び AST いずれもが基準値上限（以下、ULN）以下〕、軽度肝機能障害（総ビリルビン $> \text{ULN} \sim 1.5 \times \text{ULN}$ 、又は $\text{AST} > \text{ULN}$ ）、中等度肝機能障害（総ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN} \sim 3 \times \text{ULN}$ 、AST は規定なし）、重度肝機能障害（総ビリルビン $> 3 \times \text{ULN}$ 、AST は規定なし）に分類される^{12),13),14)}。母集団薬物動態解析の結果から、軽度の肝機能障害は Ipilimumab の CL に影響を及ぼさないことが示された（図 3.2.3.5-1）。NCI-ODWG 基準に基づく肝機能障害度別の被験者の割合は、正常 90.1%、軽度肝機能障害 9.68%、中等度肝機能障害 1%未満であった。

図 3.2.3.5-1 Ipilimumabのクリアランスと肝機能障害の程度との関係



注：肝機能障害度別のCL中央値は、肝機能正常 0.015 L/hr、軽度肝機能障害 0.018 L/hr、中等度肝機能障害 0.021 L/hr。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）図 5.1.3.7 参照

3.2.3.6 薬物相互作用

ブデソニド

Ipilimumab は蛋白質製剤であるため CYP 酵素による代謝を受けない。また、悪性黒色腫患者への単独療法を適応としていることから、本申請に際してブデソニドとの厳密な薬物相互作用試験は実施しなかった。しかし、糖質コルチコイドであるブデソニドが Ipilimumab の PK に及ぼす影響を検討するため、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）の統合データを用いた母集団薬物動態解析を実施し、ブデソニドが Ipilimumab の PK に与える影響を検討した。解析の結果、ブデソニドと併用した場合にも Ipilimumab の CL に臨床的に意義のある変化は認められなかった【モジュール 5.3.3.5-1】。

ダカルバジン

進行期悪性黒色腫に対して使用される標準的化学療法である DTIC が Ipilimumab の PK に与える影響を検討した。その結果、DTIC と併用した場合でも Ipilimumab の CL に臨床的に重要な変化は認められなかった（図 3.2.3-1）。

Ipilimumab は化学療法との併用についても検討されているため、薬物相互作用試験（CA184078）が実施された。プロドラッグである DTIC は、CYP1A2 及び低い割合ながら CYP2E1 により主に肝で活性代謝物（以下、AIC）に変換される。この試験のデザイン及び主な結果は 2.4 項に記述している。

また、6 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078）の統合データを用いた母集団薬物動態解析により、DTIC の Ipilimumab の PK に対する影響を検討した。その結果、母集団薬物動態解析モデルにより評価した DTIC が PK に及ぼす影響は、NCA による評価と類似していた【モジュール 5.3.3.5-2】。

3.2.3.7 免疫原性の影響

6 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078）の統合データを用いた母集団薬物動態解析により、Ipilimumab の PK に対する免疫原性（ADA の有無）の影響を評価した。免疫原性が CL に及ぼす影響については、免疫原性データの経時データを用いて、被験者内の免疫原性の状態の変化と PK との相関関係を検討した。その結果、図 3.2.3-1 に示すように、ADA が発現した被験者の CL 平均値は発現しなかった被験者より約 14%高かった。しかしながらその影響は有意ではなく、ADA は Ipilimumab の CL に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが明らかになった【モジュール 5.3.3.5-2】。

3.2.3.8 ヒト白血球抗原-A2*0201 タイプの影響

ヒト白血球抗原（以下、HLA）-A2*0201 タイプ（陽性又は陰性）が Ipilimumab の PK に及ぼす影響を、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）の統合データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、HLA-A2*0201 タイプ陰性と陽性の被験者

間での CL 推定値の相違は 20%未満であり、臨床的に意義のある変化は認められなかった【モジュール 5.3.3.5-1】。

3.3 曝露－応答解析の概要

進行期悪性黒色腫患者を対象としてモデルを用いた解析を行い、Ipilimumab の曝露量と有効性及び安全性の評価指標との関係を明らかにした【モジュール 5.3.3.5-2】【モジュール 5.3.3.5-3】。母集団薬物動態解析モデルから推定した C_{minss} を、薬理学的根拠に基づく Ipilimumab の曝露量の指標として選択した。これは、他の一般的な曝露量の指標 [定常状態における最高血中濃度 (C_{maxss})、定常状態における平均血中濃度 (C_{avgss})] が C_{minss} と高い相関 (C_{maxss} 及び C_{avgss} の相関係数はそれぞれ 0.86 及び 0.99) をもち、 C_{minss} が有効性及び安全性指標との関係を最も適切に記述できると示唆されたことによる (モジュール 5.3.3.5-2)。有効性及び安全性に関する E-R を、それぞれ OS 及び irAE について検討した。

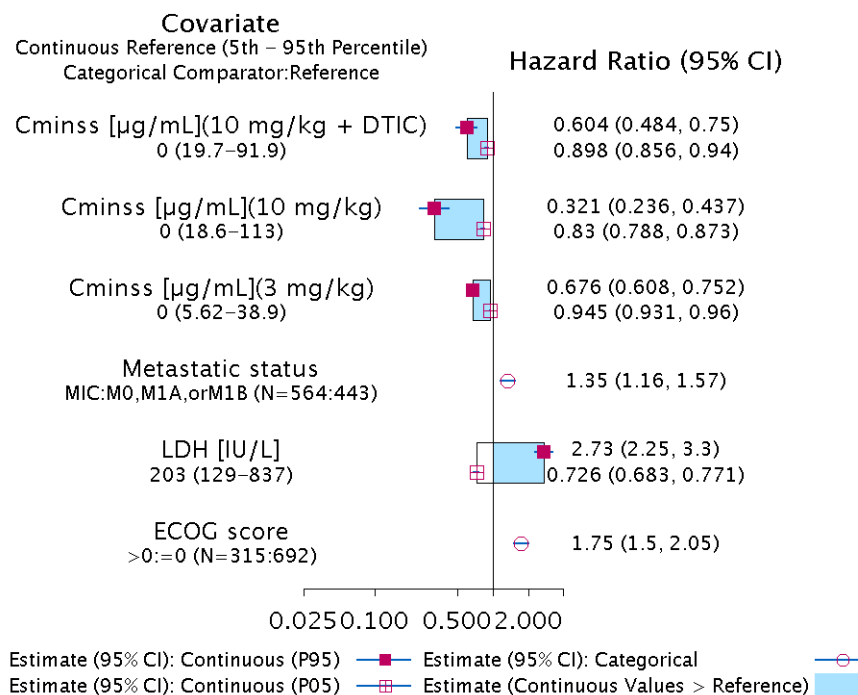
3.3.1 有効性に関する曝露－応答解析：全生存期間

C_{minss} と OS との関係について、第 2 相試験 4 試験と第 3 相試験 1 試験で得られた 1064 例のデータを用いて検討した。

- 第 2 相試験: Ipilimumab 単独療法に関する第 2 相試験 (CA184004、CA184007、CA184008、CA184022) の既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者
- 第 3 相試験: Ipilimumab と DTIC との併用療法及び DTIC 単独療法に関する第 3 相試験 (CA184024) の未治療の進行期悪性黒色腫患者

Ipilimumab の曝露量の指標には、薬理作用と有効性及び安全性指標との関係を適切に記述できると考えられる Ipilimumab の C_{minss} が選択され、 C_{minss} は、他の一般的な曝露量の指標と高い相関をもっていた。Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg 投与時の C_{minss} 及び各共変量の OS に対する予測ハザード比 (以下、HR) を図 3.3.1-1 に示す。 C_{minss} の増加に伴って死亡のリスクが減少し、Ipilimumab 3 mg/kg 投与による C_{minss} 値の範囲全体でプラセボと比較してその効果が統計学的に有意であったことから、進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週ごとに 4 回投与した場合、OS の延長が示されると考えられた。また、前治療歴の有無は OS に影響を及ぼす有意な共変量ではなく、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法による OS 延長の程度は既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者の間で同程度であった。本解析によって、Ipilimumab 3 mg/kg 投与時に推測される C_{minss} の 5 パーセンタイル値という低い曝露量においても Ipilimumab 投与が OS を延長させることが明らかになり、Ipilimumab 3 mg/kg は適切な投与量であると考えられた。また、死亡のリスクは予後因子として知られている LDH のベースライン値の上昇に伴い上昇し、ECOG PS が 1 以上である被験者は ECOG PS が 0 である被験者よりも死亡のリスクが高かった。同様に、M 分類のうち M1c (その他の臓器転移又は転移部位にかかわらず血清 LDH が異常高値を示す場合) の被験者では、それ以外の M 分類の被験者に比べて死亡のリスクが高かった (図 3.3.1-1)。

図 3.3.1-1 曝露－応答解析による全生存期間の予測ハザード比（第 2 相及び第 3 相試験統合データ）



注 1：白丸と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び 95% CI を示す。

注 2：白四角と水平線及び色四角と水平線は、それぞれ共変量の 5 及び 95 パーセンタイルにおける、連続変数の共変量効果及び 95% CI を示す。箱の空白と塗りつぶし部分は共変量の中央値からそれぞれ 5 及び 95 パーセンタイルまでの共変量効果の範囲を示す。

注 3：体重 58 kg（E-R OS データセットの中央値）、LDH 203 IU/L（中央値）及び ECOG PS 0 の男性患者を標準として、共変量効果を推定した。標準とした患者におけるパラメータ推定値を 1 とした（垂直の実線）。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-3）図 5.2.3-1 参照

この解析から、治療歴の有無（既治療又は未治療）はいずれも OS の有意な予測因子とならないことも確認された。さらに、未治療の被験者と既治療の被験者で Ipilimumab の効果が異なるという傾向はみられなかった（治療歴と Cminss の間に有意な交互作用は認められなかった）。ただし、DTIC の併用と Cminss の間の交互作用が有意（HR の推定値：1.005、95% CI：1.001～1.008）であることから、DTIC が併用される患者において Ipilimumab の効果が減弱する可能性が示唆された。

3.3.2 安全性に関する曝露－応答解析：irAE

Cminss と Grade 2 以上及び Grade 3 以上の irAE 発現割合との関係を、第 1 相試験（CA184078）、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び第 3 相試験（CA184024）

の被験者 1036 例のデータを用いて検討した。このうち 528 例には Ipilimumab 単独療法、257 例には Ipilimumab と DTIC の併用療法、251 例には DTIC とプラセボによる治療が行われていた。irAE は、曝露や Ipilimumab の作用機序との因果関係が考えられることに加え、治験薬に関連する有害事象として最も多く報告されることから、E-R 解析における安全性評価項目として選択した。

消化管、皮膚及び肝胆道系の irAE 並びに全 irAE（消化管、肝胆道系、皮膚、内分泌、神経系又は「その他」の irAE を含む）の発現割合を明らかにするため、それぞれの E-R モデルを開発した。irAE に関する E-R 関係は、irAE 発現の対数オッズを Cminss に対するシグモイド関数によって表した比例オッズモデルを用いて明確に示すことができた【モジュール 5.3.3.5-2】。

E-R 解析から、Ipilimumab 0.3～10 mg/kg で達成される曝露量の範囲において、Cminss が高いほど Grade 2 以上及び Grade 3 以上の irAE の発現割合が上昇することが示された。（表 3.3.2-1、図 3.3.2-1、図 3.3.2-2）。Cminss に加え、irAE の予測因子である可能性がある以下の共変量についても評価した：年齢、体重、LDH のベースライン値、ALC のベースライン値、DTIC 併用の有無、性別、治療歴の有無、ECOG PS 及び M 分類並びに肝転移の有無（肝胆道系の irAE モデルの場合）。

DTIC との併用療法は、最終的な消化管及び肝胆道系の irAE モデルでも共変量として含めた。Ipilimumab と DTIC の併用療法により、肝胆道系の irAE の発現リスクが顕著に上昇（オッズ比：9.3）したが、消化管の irAE のリスクは低下した（オッズ比：0.57）。その他の共変量は、いずれも有力な予測因子ではないことが明らかになった。肝胆道系の irAE に対する説明因子として肝転移の有無を評価したが、Grade 3 以上の irAE の高い発現率との関連性は認められなかった。皮膚の irAE に対する最終的な E-R モデルには、いずれの共変量も含まれなかった。

全 irAE に対する E-R 最終モデルに含めた Cminss 以外の因子は治療歴の有無のみであった。しかし、未治療被験者のほとんどに DTIC が投与されていたため、DTIC の影響と治療歴の有無が交絡し、この因子の選択に影響した可能性がある。具体的には、未治療患者における irAE のリスクの見かけの増大は、実際には全 irAE のうち肝胆道系の irAE のリスクの増大によるものと考えられる。DTIC との併用療法を受けた被験者では肝胆道系の irAE のリスクが著明に高い（オッズ比：9.3）【モジュール 5.3.3.5-2】。しかしながら、ベースラインで肝転移が存在しても肝胆道系 irAE のリスク上昇を伴わなかった。Ipilimumab と DTIC との併用療法で肝胆道系への毒性が高まる理由は不明であるが、これは DTIC を併用した臨床試験成績と一致した所見である【モジュール 5.3.5.1-5】【モジュール 5.3.4.2-3】。

表 3.3.2-1 用量別の推定irAE発現割合中央値

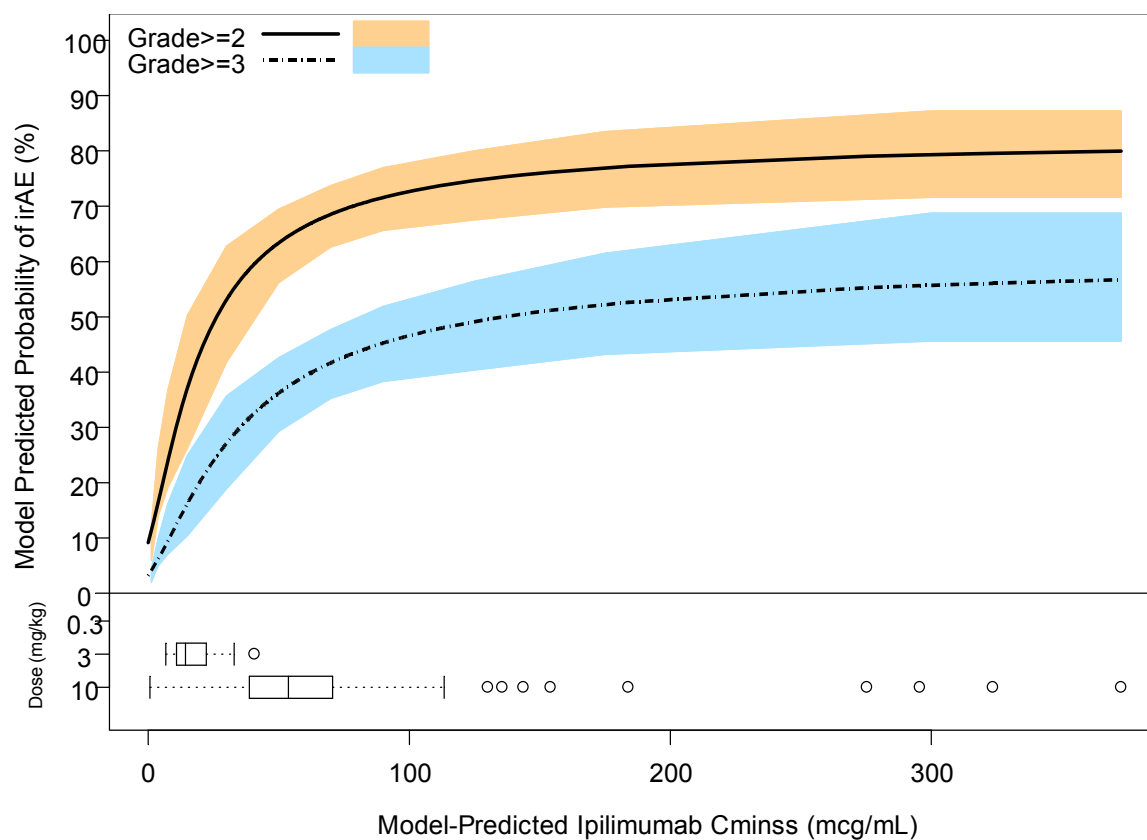
irAE の種類	共変量	投与量 (mg/kg)	Grade 2+	Grade 3+
			予測中央値	予測中央値
消化管 irAE	DTIC 併用なし	3	0.173	0.0766
		10	0.261	0.123
	DTIC 併用	3	NA	NA
		10	0.163	0.0717
肝胆道系 irAE	DTIC 併用なし	3	0.0163	0.0121
		10	0.0674	0.0507
	DTIC 併用	3	NA	NA
		10	0.367	0.300
皮膚 irAE	NA	3	0.112	0.0143
		10	0.221	0.0315
全 irAE	未治療 ^a	3	0.359	0.155
		10	0.646	0.374
	既治療	3	0.265	0.106
		10	0.482	0.233

^a 未治療被験者のほとんどもに DTIC の投与あり。

注：NA = 元のデータセットに条件が存在しない

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012（モジュール 5.3.3.5-2）表 5.3.3A、5.3.3B、5.3.3C 及び 5.3.3D 参照

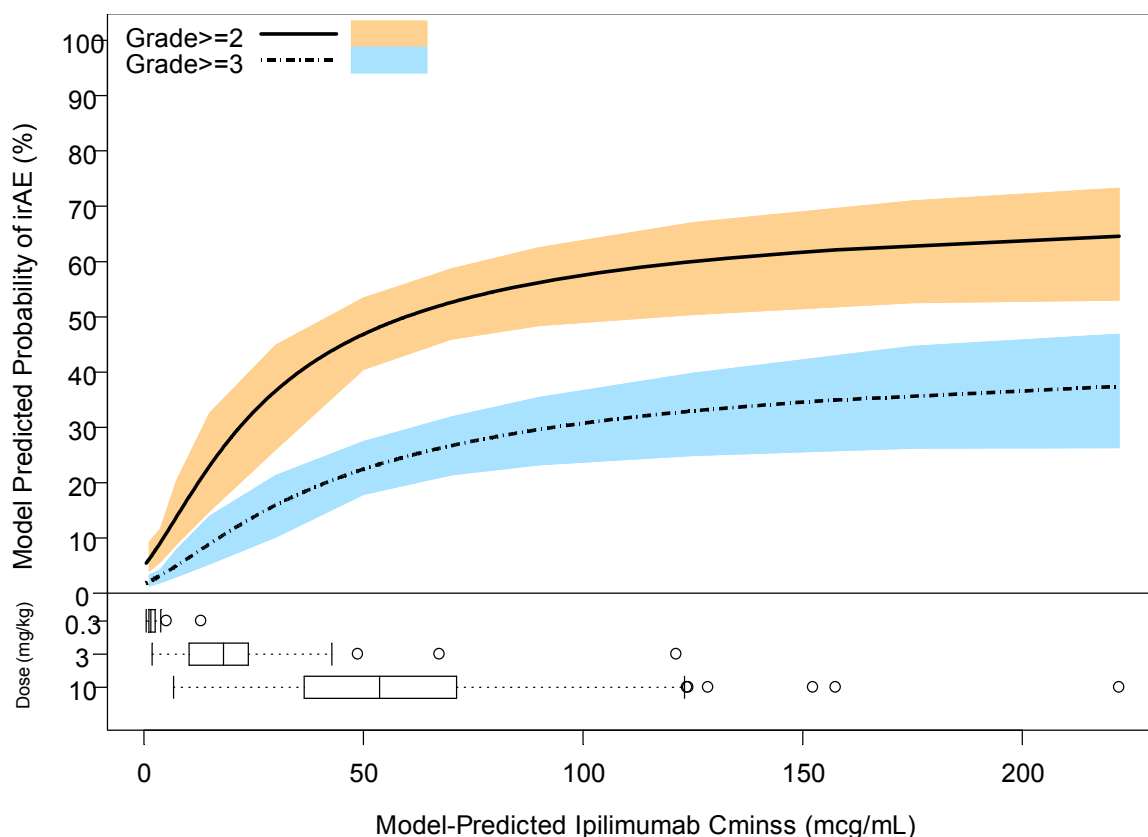
図 3.3.2-1 未治療の悪性黒色腫患者において予想される全 irAE 発現割合と Cminss との相関



注：点線及び実線はそれぞれ E-R モデルから推定した Cminss に対する Grade ≥ 2 及び Grade ≥ 3 の irAE 発現割合を示し、上下がその 95% CI を示す。箱ひげ図は各投与量における Cminss 実測値の分布範囲を示す [箱 (25 パーセンタイル、50 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル) 及びひげ (5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル)]

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012 (モジュール 5.3.3.5-2) 図 5.3.3F 参照

図 3.3.2-2 既治療の悪性黒色腫患者において予想される全 irAE 発現割合と Cminss との相関



注：点線及び実線はそれぞれ E-R モデルから推定した Cminss に対する Grade ≥ 2 及び Grade ≥ 3 の irAE 発現割合を示し、上下がその 95% CI を示す。箱ひげ図は各投与量における Cminss 実測値の分布範囲を示す [箱 (25 パーセンタイル、50 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル) 及びひげ (5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル)]

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2012 (モジュール 5.3.3.5-2) 図 5.3.3G 参照

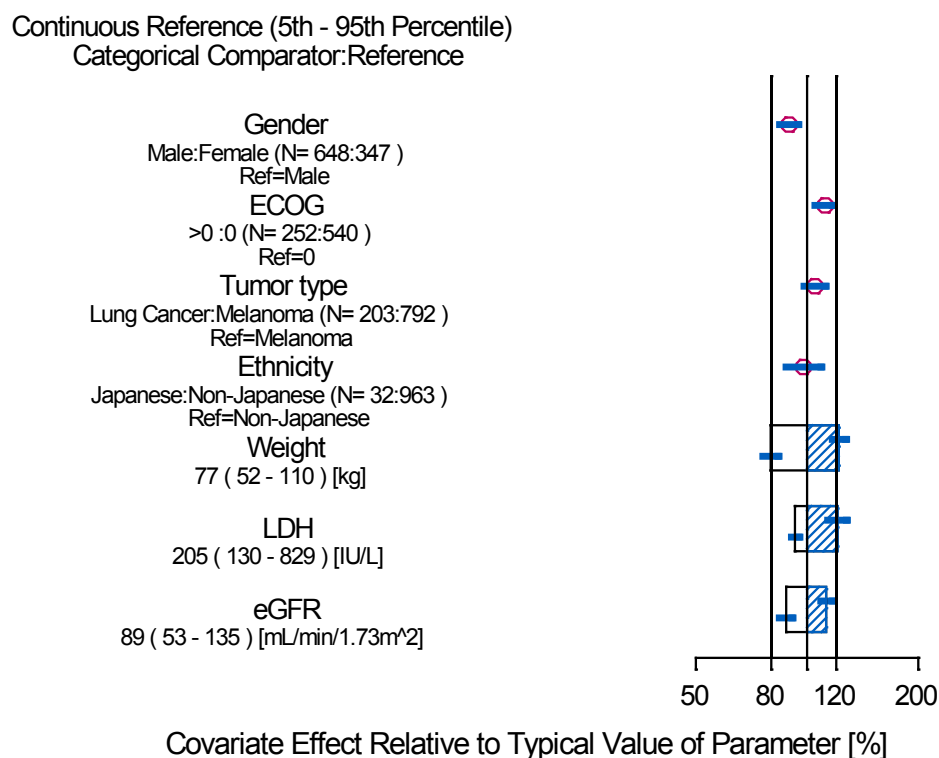
3.4 日本人被験者を統合した母集団薬物動態解析

3.4.1 母集団薬物動態モデル

国内で実施した第 1 相試験 (CA184113) 及び第 2 相試験 (CA184396) において、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された NSCLC 患者又は Ipilimumab 3 mg/kg が投与された進行期悪性黒色腫患者計 32 例の PK データを、海外悪性黒色腫患者のデータ (3.2 項) と統合し、さらに海外で実施した NSCLC 及び SCLC 患者を対象とした第 2 相試験 (CA184041) の PK データを統合して母集団薬物動態解析を実施した【モジュール 5.3.3.5-4】。具体的には、国内 2 試験の合計 32 例から得られた 226 点の血清中濃度データを含む合計 995 例から得られた 3910 点の血清中濃度データを用いて、民族間差、並びに癌腫の違いを含む各種共変量が PK に及ぼす影響を検討した (図 3.4.1-1)。その結果、民族間差及び癌腫の違いはいずれも有意な共変量ではなく、日本人集団における CL

の母集団平均値は、日本人以外に対して 98.8% (95% CI: 88.2%~109%) と推定された。これは、モデル式に含まれる体重や LDH 等の背景因子が同一の集団で比較した場合に、日本人の CL の母集団平均値が日本人以外と比較して約 1.2%小さいことを意味している。したがって、日本人と日本人以外の集団間には臨床用量の変更を要するほどの民族間差はないと考えられた。

図 3.4.1-1 フルモデルにおけるクリアランスに対する共変量効果（統合モデル）



注1：白丸と水平線は、それぞれカテゴリー変数の共変量効果及び95% CIを示す。

注2：箱の両端と水平線は、共変量の5及び95パーセンタイルにおける連続変数の共変量効果及び95% CIを示す。箱の空白及び斜線部分は共変量の中央値から5及び95パーセンタイルまでの共変量効果の範囲を示す。

注3：ECOG PS 0、体重 79 kg、LDH 204 IU/L 及び eGFR = 86 mL/min/1.73 m² の日本人以外の男性悪性黒色腫患者を標準とした。

注4：標準とした患者におけるパラメータ推定値を100%とし（垂直の実線）、垂直の破線はそれぞれ80%及び120%を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）図 5.1.1A 参照

Ipilimumab の血清中濃度推移は、0 次吸収過程と一次消失過程を持つ線形 2-コンパートメントモデルによく一致し、統合した母集団薬物動態解析の結果、最終モデルは日本人以外の悪性黒色腫患者における解析で構築した最終モデルと同一の構成となった。

母集団薬物動態解析最終モデルパラメータを表 3.4.1-1 に示す。これらの推定値は日本人以外で構築した母集団薬物動態モデルパラメータ（表 3.2.1-1）とほぼ一致しており、CL 及び VC にお

る個体間変動はそれぞれ 34.9%及び 15.9%であった。各 PK パラメータに対する母集団薬物動態モデルによる推定精度は高く、モデル推定値と臨床試験での観察値はよく一致していた。

表 3.4.1-1 母集団薬物動態解析最終モデルによるパラメータ推定値（統合データ）

パラメータ [単位]	パラメータ推定値 ^a	95% CI ^b
固定効果		
CL _{REF} [L/h] ^c	0.0154	(0.015, 0.0159)
VC _{REF} [L]	4.33	(4.23, 4.42)
Q _{REF} [L/h]	0.0367	(0.033, 0.0412)
VP _{REF} [L]	3.28	(3.07, 3.51)
CL _{BW}	0.576	(0.467, 0.686)
CL _{LDH}	0.792	(0.614, 1.02)
CL _{eGFR}	0.276	(0.185, 0.348)
CL _{Sex}	0.887	(0.843, 0.946)
CL _{ECOG}	1.13	(1.07, 1.17)
VC _{WT}	0.555	(0.465, 0.668)
VC _{Sex}	0.894	(0.858, 0.934)
個体間変動 (IIV)		
ω^2_{CL}	0.122 (0.349)	(0.107, 0.142)
ω^2_{VC}	0.0253 (0.159)	(0.0185, 0.0318)
$\omega_{CL} : \omega_{VC}$	0.0308 (0.554)	(0.0244, 0.039)
残差変動 ^d		
比例誤差	0.187	(0.175, 0.198)
絶対誤差 [µg/mL]	0.119	(0.0000528, 0.792)

^a 括弧内の推定値は分散推定値の変動係数及び共分散推定値の相関を表す。

^b CI はブートストラップ法により算出（ブートストラップを 700 回実行し 622 回成功）。

^c 共変量効果の推定には、体重 79 kg、LDH 204 IU/L、eGFR 86 (mL/min/1.73 m²) 及び ECOG PS 0 の男性患者を標準とした。

^d 残差変動は比例誤差及び絶対誤差を組み合わせた混合誤差モデルとして推定された。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）表 5.1.2A 参照

3.4.2 薬物動態パラメータの比較

Ipilimumab 3 mg/kg が投与された進行期悪性黒色腫患者の PK パラメータを母集団薬物動態解析最終モデルから求め、日本人と日本人以外とで比較した結果を表 3.4.2-1 に要約する。これらの値は、いずれのパラメータも日本人と日本人以外とで同程度であることから、Ipilimumab の PK に関して臨床的に意義のある民族間の差はないことが示唆される。PPK 解析【モジュール 5.3.3.5-4】から算出された T-HALF、CL、V_{ss} の合計 995 例における幾何平均値（CV%）は、それぞれ 15.0 日（33%）、0.197 mL/hr/kg（38%）及び 93.4 mL/kg（10%）であり、3.2.2 項に示す日本人以外の PK パラメータと同様の結果であった。また、海外及び国内試験において、本剤 3 mg/kg を 3 週ごとに投与した集団（N = 127）で推定した C_{minss} の幾何平均値（CV%）は、16.9 µg/mL（68%）であった。

表 3.4.2-1 母集団薬物動態解析最終モデルによる薬物動態パラメータ推定値の要約
(3 mg/kg投与時、民族別)

PK パラメータ	統計量	日本人 N = 20	日本人以外 N = 101
CL (mL/h/kg)	算術平均 (SD)	0.150 (0.0499)	0.210(0.0889)
	中央値 (最小値, 最大値)	0.146 (0.0469, 0.235)	0.197 (0.0458, 0.570)
	幾何平均 (CV%)	0.141 (33)	0.193(42)
Vss (mL/kg)	算術平均 (SD)	82.0 (8.28)	94.3 (9.91)
	中央値 (最小値, 最大値)	80.3 (66.9, 100)	93.5 (76.2, 123)
	幾何平均 (CV%)	81.6 (10)	93.8 (11)
AUCss (mg.hr/mL)	算術平均 (SD)	17.5 (6.56)	16.8 (8.07)
	中央値 (最小値, 最大値)	16.0 (9.02, 37.8)	16.0 (5.00, 70.4)
	幾何平均 (CV%)	16.5 (37)	15.4 (48)
Cmaxss (μg/mL)	算術平均 (SD)	80.5 (19.8)	76.9 (20.2)
	中央値 (最小値, 最大値)	78.4 (51.1, 129)	73.7 (31.1, 203)
	幾何平均 (CV%)	78.3 (25)	74.7 (26)
Cminss (μg/mL)	算術平均 (SD)	21.4 (11.6)	19.4 (14.1)
	中央値 (最小値, 最大値)	19.1 (8.49, 60.5)	17.9 (1.91, 117)
	幾何平均 (CV%)	19.2 (54)	16.1 (73)
Cavgss (μg/mL)	算術平均 (SD)	34.8 (13.0)	33.3 (16.0)
	中央値 (最小値, 最大値)	31.7 (17.9, 75.0)	31.8 (9.92, 140)
	幾何平均 (CV%)	32.8 (37)	30.6 (48)
AHALF (h) ^a	算術平均 (SD)	27.8 (2.67)	31.4 (2.59)
	中央値 (最小値, 最大値)	27.5 (22.6, 33.5)	31.3 (25.6, 36.4)
	幾何平均 (CV%)	27.7 (10)	31.3 (8)
BHALF (day) ^a	算術平均 (SD)	19.0 (6.75)	16.3 (6.08)
	中央値 (最小値, 最大値)	17.5 (12.8, 42.8)	15.3 (6.42, 51.1)
	幾何平均 (CV%)	18.2 (35)	15.4 (37)

^a BHALF (T-HALFβ)及び AHALF (T-HALFα)は以下の式を用いて算出した：

$$KE = CL/VC; K12 = Q/VC; K21 = Q/VP; AA = KE + K12 + k21$$

$$\beta = \left(\frac{AA - \sqrt{AA^2 - 4 \times KE \times K21}}{2} \right), \text{ and } t_{\beta} = \left(\frac{0.693}{\beta} \right)$$

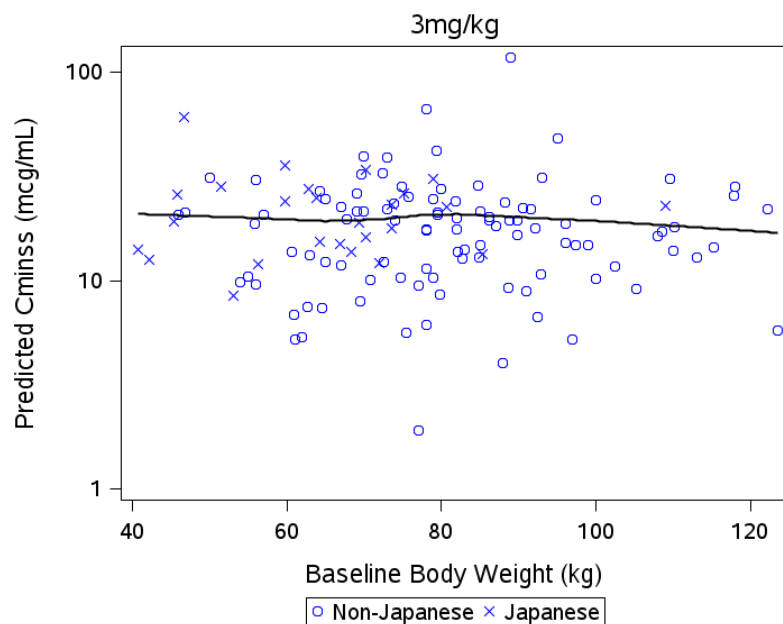
$$\alpha = \left(\frac{AA + \sqrt{AA^2 - 4 \times KE \times K21}}{2} \right), \text{ and } t_{\alpha} = \left(\frac{0.693}{\alpha} \right)$$

CL：全身クリアランス、Vss：定常状態における分布容積、AUCss：定常状態における血中濃度曲線下面積、Cmaxss：定常状態における最高血中濃度、Cminss：定常状態におけるトラフ濃度、Cavgss：定常状態における平均血中濃度、AHALF：分布相の消失半減期、BHALF：消失相の消失半減期

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）表 5.3.4A 参照

Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときに推定される Cminss と体重との相関を図 3.4.2-1 に示す。Ipilimumab の曝露量は、母集団薬物動態解析データセットに含まれる体重の全範囲で同程度であり、このことから Ipilimumab を体重当たりの用量で投与することの妥当性が裏付けられた。

図 3.4.2-1 Ipilimumab 3 mg/kgを投与したときに推定される定常状態におけるトラフ濃度とベースラインの体重との関係（統合データ）

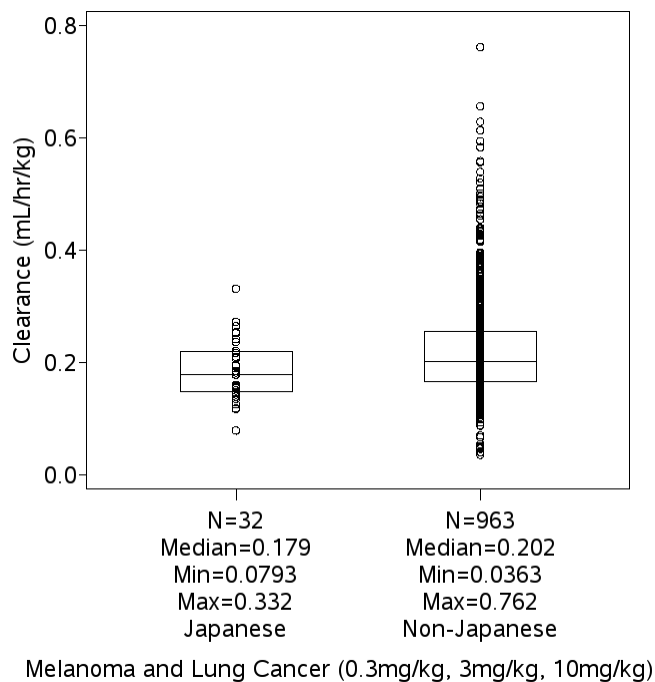


注：実線は Cminss と体重の関係を示す局所最小二乗法による平滑曲線。白丸は日本人以外、クロスは日本人を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）図 5.3.1B 参照

日本人及び日本人以外の個別の CL 推定値の比較を図 3.4.2-2 に示す。日本人での CL の中央値は、日本人以外での推定値よりも 11.4%低かったが、日本人の CL 推定値の分布は比較的狭く、日本人以外の CL 推定値の分布範囲に含まれることから、両者の Ipilimumab の曝露量に差はないと考えられた。

図 3.4.2-2 個別クリアランス推定値の比較（民族別）

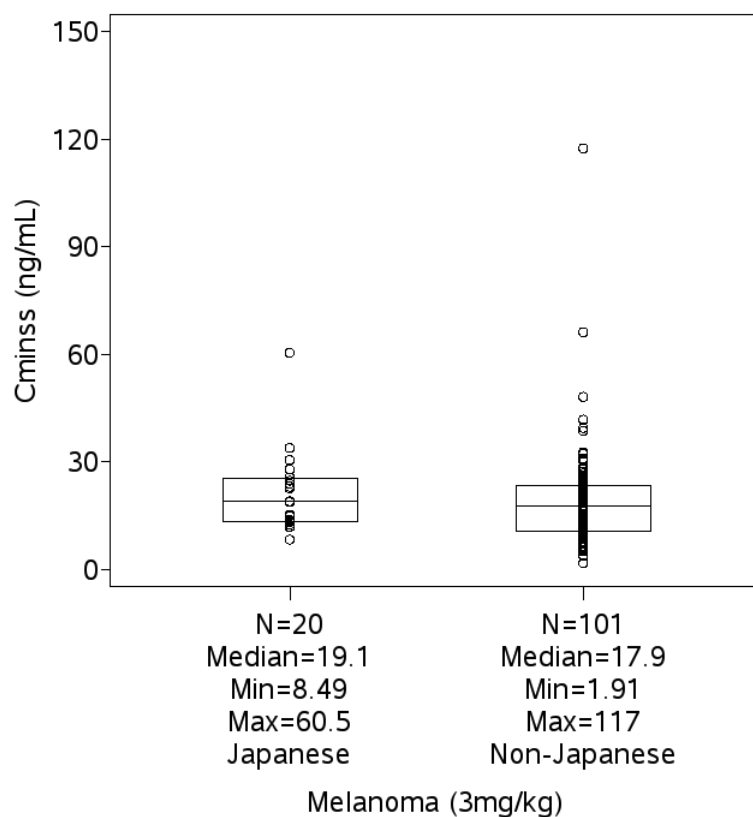


注：箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端は 75 及び 25 パーセンタイル、白丸は各被験者の個別推定値を示す。

出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）図 5.3.4C 参照

Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときに推定される C_{minss} を日本人と日本人以外で比較した結果を図 3.4.2-3 に示す。日本人における C_{minss} 推定値は、日本人以外と同程度の値であった。

図 3.4.2-3 Ipilimumab 3 mg/kgを投与したときに推定される定常状態におけるトラフ濃度
(民族別)



注：箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端は 75 及び 25 パーセンタイル、白丸は各被験者の個別推定値を示す。

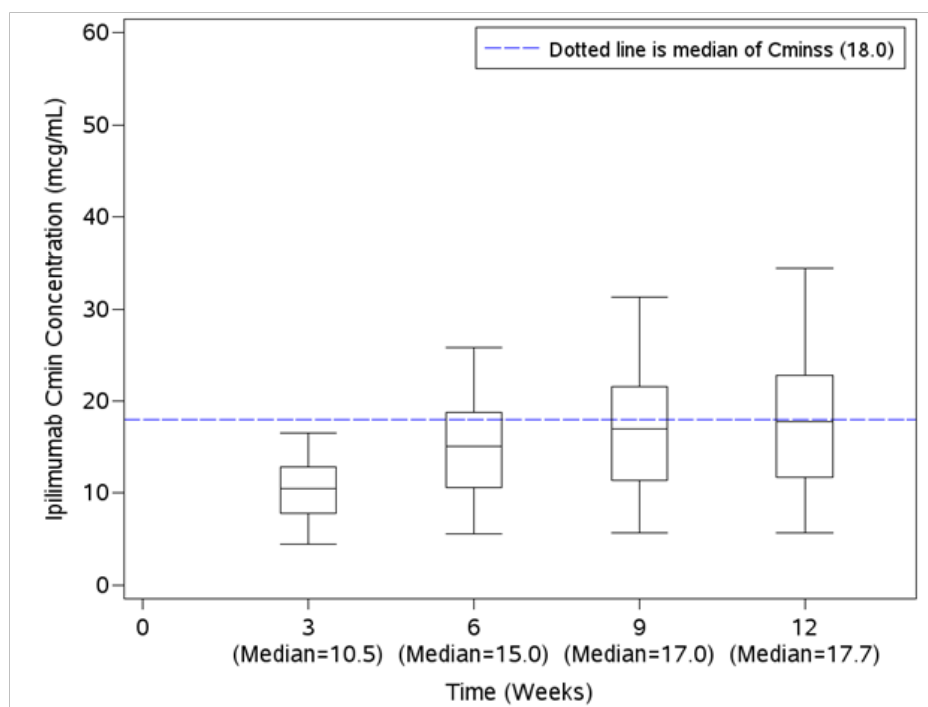
出典：Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014（モジュール 5.3.3.5-4）図 5.3.6A 参照

以上の結果より、日本人被験者と日本人以外の悪性黒色腫患者間で Ipilimumab の PK は同様であり、曝露量に臨床的に重要な相違はないと考えられた。

3.4.3 定常状態の到達

母集団薬物動態解析の結果から推定されたトラフ濃度の経時推移を図 3.4.3-1 に示す。投与期の 3 回目及び 4 回目の投与後におけるトラフ濃度の中央値は、モデルから推定された Cminss の 90% を上回り、4 回目の投与までにほぼ定常状態を達成することが示された。

図 3.4.3-1 悪性黒色腫患者における 3 週ごと 3 mg/kg 投与時の予想トラフ濃度の経時推移
(統合データ)



注 1: 箱内の実線は中央値、箱の上端及び下端は 75 及び 25 パーセンタイル、ひげは 95 及び 5 パーセンタイルを、破線は Cminss の中央値を示す。

注 2 : N = 121

出典 : Ipilimumab Population Pharmacokinetic Report, 2014 (モジュール 5.3.3.5-4) 図 5.3.5A 参照

3.5 薬力学の概要

非臨床試験では、抗 CTLA-4 抗体による T 細胞の活性化が液性免疫応答の亢進を誘導し、免疫を介した腫瘍破壊が誘導される様子が観察された¹⁵⁾。予後又は予測的な PD マーカーとなり得るバイオマーカーを探索するため、T 細胞の活性化及び ALC を評価した。その結果、Ipilimumab の作用機序と一致するように、Ipilimumab の投与後に活性化 T 細胞及び ALC の増加が認められた。Ipilimumab 投与期間中、本剤特有のベースラインからの ALC 平均値の増加がみられたが、活性化 T 細胞の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者の間で意義のある差が認められなかった。

3.5.1 Ipilimumab が T 細胞に及ぼす影響

3.5.1.1 既治療又は未治療の悪性黒色腫患者における T 細胞の活性化

第 2 相試験 (CA184004) では、既治療又は未治療の被験者を対象として Ipilimumab 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群での T 細胞活性化について、HLA-DR が発現した CD4+ 及び CD8+ T 細胞の割合をベースライン、Ipilimumab 初回投与 4 週後及び 12 週後にそれぞれ測定して評価した。その結果、Ipilimumab 3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群のいずれにおいても、投与 4 週後に活性化 T 細胞の割合が有

意に上昇し、投与 12 週後まで持続した（表 3.5.1.1-1）。また、Ipilimumab 3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の T 細胞活性化のパターンに臨床的意味のある相違はみられなかった。

表 3.5.1.1-1 Ipilimumab 3 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与後の活性化 T 細胞分画 (CA184004 試験)

T-細胞群	Ipilimumab 用量 (mg/kg)	割合の調整済平均 (%) (95% CI)		
		ベースライン ^a	4 週後 ^b	12 週後 ^c
活性化 CD4+ / 総 CD4+	3	17.0 (13.4, 20.6)	25.2 (21.3, 29.2)	24.7 (21.0, 28.3)
	10	14.9 (11.2, 18.6)	24.8 (20.8, 28.8)	24.7 (20.5, 29.0)
活性化 CD8+ / 総 CD8+	3	24.7 (18.9, 30.5)	31.1 (25.2, 37.1)	33.4 (27.5, 39.4)
	10	22.5 (16.5, 28.6)	25.7 (19.6, 31.9)	27.6 (21.0, 34.2)

^a ベースラインは、初回投与に最も近い投与前測定値と定義した。

^b 4 週後は、Day 8～Day 42（当日を含む）の間の来院時とした。

^c 12 週後は、Day 64～Day 98（当日を含む）の間の来院時とした。

出典：Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010¹⁰⁾

前治療歴の有無別では、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された既治療及び未治療被験者のいずれにおいても、活性化 CD4+ 及び CD8+ T 細胞の割合がベースラインからの持続的上昇が認められた（表 3.5.1.1-2）。

表 3.5.1.1-2 Ipilimumab 3 mg/kg投与後の各T細胞分画（前治療歴の有無別、CA184004 試験）

Data Set: all Treated Subjects as treated with Flow Cytometry data

T-Cell Population	Prior Therapy	Statistic	Fitted Mean Baseline	Relative Frequency Week 4	(%) Week 12
Activated (HLA-DR+) CD4+ / Total CD4+	Prior Therapy	Mean	18.3	25.6	25.8
		95% CI	(13.5, 23.1)	(20.2, 30.9)	(21.0, 30.6)
	No Prior Therapy	Mean	15.6	20.4	20.5
		95% CI	(7.5, 23.6)	(10.5, 30.4)	(12.5, 28.6)
Activated (HLA-DR+) CD8+ / Total CD8+	Prior Therapy	Mean	28.7	32.8	37.7
		95% CI	(21.6, 35.8)	(25.3, 40.3)	(30.6, 44.8)
	No Prior Therapy	Mean	17.7	23.4	19.8
		95% CI	(5.7, 29.7)	(10.1, 36.8)	(7.8, 31.7)

Means and 95% confidence intervals (CI) were estimated by an extended linear model, with fixed effects of prior therapy, time, and prior therapy-by-time interaction, as categorical variables, and a compound symmetry within-subject correlation structure and are restricted to the boundary of 0 to 100%.

Baseline is defined as the pre-dose measurement closest in time and prior to the first dose of any study medication.

Nominal Week 4 is defined as visits between study days 8 and 42, inclusive, and closest to day 22.

Nominal Week 12 is defined as visits between study days 64 and 98, inclusive, and closest to day 78.

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/stats/sce/sce-2012/sasprogs/analysis/flow_base412.sas RUN DATE: 30-MAY-2012 17:51

3.5.1.2 既治療又は未治療被験者におけるベースラインのT細胞の割合

第2相試験（CA184004、CA184007）の被験者におけるベースラインのT細胞分画の割合を、全身療法の治療歴の有無別に要約した。

CA184004試験では、既治療と未治療の被験者それぞれのベースラインのT細胞分画の割合に意義のある差は認められず、以下の主要なT細胞分画の割合の95% CIに重複がみられた：活性化T細胞（HLA-DR陽性又はICOS陽性、CD4+及びCD8+）又は制御性T細胞（FOXP3陽性、CD25^{bright}、CD4+）（表3.5.1.2-1）。

表 3.5.1.2-1 ベースラインにおける各T細胞分画（前治療歴の有無別、CA184004 試験）

T-Cell Population	Prior Therapy	Statistic	Fitted Mean Relative Frequency (%) Baseline
Activated (HLA-DR+) CD4+ / Total CD4+	Prior Therapy	Mean	16.3
		95% CI	(13.2, 19.5)
	No Prior Therapy	Mean	15.8
		95% CI	(10.9, 20.6)
Activated (HLA-DR+) CD8+ / Total CD8+	Prior Therapy	Mean	25.2
		95% CI	(20.4, 30.1)
	No Prior Therapy	Mean	16.3
		95% CI	(8.8, 23.7)
ICOS+ CD4 Effector T-cells/Total CD4 T-cells	Prior Therapy	Mean	0.6
		95% CI	(0.3, 0.8)
	No Prior Therapy	Mean	0.4
		95% CI	(0.0, 0.7)
ICOS+ CD8 Effector T-cells/Total CD8 T-cells	Prior Therapy	Mean	0.1
		95% CI	(0.0, 0.2)
	No Prior Therapy	Mean	0.0
		95% CI	(0.0, 0.2)
FOXP3+ CD25bright CD4 Treg cells/Total CD4 T-cell	Prior Therapy	Mean	2.7
		95% CI	(2.2, 3.2)
	No Prior Therapy	Mean	2.1
		95% CI	(1.3, 2.9)

Means and 95% confidence intervals (CI) were estimated by a linear model, with a fixed effect of prior therapy as a categorical variable, and are restricted to the boundary of 0 to 100%.

Baseline is defined as the pre-dose measurement closest in time and prior to the first dose of any study medication.

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/stats/sce/sce-2012/sasprogs/analysis/flow_base1.sas RUN DATE: 30-MAY-2012 17:51

CA184007 試験では、ベースラインにおける他の主要な T 細胞分画の割合についても、全身療法の治療歴の有無別に同様の解析を実施した（表 3.5.1.2-2）。CA184004 試験での結果と同様に、いずれの T 細胞分画についても既治療と未治療被験者の間で意義のある差は認められなかった。

表 3.5.1.2-2 ベースラインにおける各T細胞分画（前治療歴の有無別、CA184007 試験）

Data Set: all Treated Subjects as treated with Flow Cytometry data			
T-Cell Population	Prior Therapy	Statistic	Fitted Mean Relative Frequency (%) Baseline
Activated CD4 T-cells/Total CD4 T-cells	Prior Therapy	Mean	8.4
		95% CI	(6.7, 10.2)
	No Prior Therapy	Mean	7.7
		95% CI	(6.2, 9.2)
Activated CD8 T-cells/Total CD8 T-cells	Prior Therapy	Mean	12.1
		95% CI	(8.8, 15.5)
	No Prior Therapy	Mean	8.6
		95% CI	(5.7, 11.5)
Naive CD4 T-cells/Total CD4 T-cells	Prior Therapy	Mean	10.8
		95% CI	(5.8, 15.9)
	No Prior Therapy	Mean	14.0
		95% CI	(10.2, 17.9)
Naive CD8 T-cells/Total CD8 T-cells	Prior Therapy	Mean	28.0
		95% CI	(20.8, 35.2)
	No Prior Therapy	Mean	23.2
		95% CI	(17.7, 28.7)
Central Memory CD4 T-cells/Total CD4 T-cell	Prior Therapy	Mean	53.4
		95% CI	(49.3, 57.5)
	No Prior Therapy	Mean	55.7
		95% CI	(52.6, 58.9)
Central Memory CD8 T-cells/Total CD8 T-cell	Prior Therapy	Mean	38.7
		95% CI	(31.9, 45.6)
	No Prior Therapy	Mean	36.7
		95% CI	(31.3, 42.2)

Means and 95% confidence intervals (CI) were estimated by a linear model, with a fixed effect of prior therapy as a categorical variable, and are restricted to the boundary of 0 to 100%.

Baseline is defined as the pre-dose measurement closest in time and prior to the first dose of any study medication.

PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/stats/sce/sce-2012/sasprogs/analysis/flow_base2.sas RUN DATE: 30-MAY-2012 17:51

Data Set: all Treated Subjects as treated with Flow Cytometry data

T-Cell Population	Prior Therapy	Statistic	Fitted Mean Relative Frequency (%) Baseline
Effector Memory CD4 T-cells/Total CD4 T-cel	Prior Therapy	Mean	32.8
		95% CI	(29.1, 36.6)
	No Prior Therapy	Mean	27.4
		95% CI	(24.5, 30.3)
Effector Memory CD8 T-cells/Total CD8 T-cel	Prior Therapy	Mean	22.4
		95% CI	(17.5, 27.2)
	No Prior Therapy	Mean	26.1
		95% CI	(22.4, 29.8)
CCR9+ CD4 T-cells/Activated CD4 T-cells	Prior Therapy	Mean	13.4
		95% CI	(9.8, 17.0)
	No Prior Therapy	Mean	11.4
		95% CI	(8.5, 14.3)
CCR9+ CD8 T-cells/Activated CD8 T-cells	Prior Therapy	Mean	16.1
		95% CI	(12.0, 20.3)
	No Prior Therapy	Mean	14.0
		95% CI	(10.6, 17.4)

Means and 95% confidence intervals (CI) were estimated by a linear model, with a fixed effect of prior therapy as a categorical variable, and are restricted to the boundary of 0 to 100%.

Baseline is defined as the pre-dose measurement closest in time and prior to the first dose of any study medication.

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/stats/sce/sce-2012/sasprogs/analysis/flow_base2.sas RUN DATE: 30-MAY-2012 17:51

3.5.2 Ipilimumabがリンパ球絶対数に及ぼす影響

ベースラインの ALC は、悪性黒色腫、リンパ腫、癌及び肉腫における OS と正に相関することが報告されている^{16),17),18)}。すなわち、ベースラインの ALC の高さが予後に対するバイオマーカーとなる。例えば、ベースラインの ALC が $1.0 \times 10^9/L$ 未満の患者では、OS が有意に短いことが報告されている^{16),18)}。MDX010-20 試験では、投与群に関わらずベースラインの ALC の高さと生存期間との間に相関が認められた【モジュール 5.3.4.2-2】。しかし、gp100 群との比較により確認された Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群での OS に関するベネフィットは、ベースラインの ALC に左右されない。したがってベースラインの ALC は進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の効果の有意な予測因子とは言えない。

ALC は循環する T 細胞と B 細胞を合わせた複合的な指標であり、Ipilimumab の投与後、ALC のサブセットである活性化 T 細胞及びメモリーT 細胞の増加が認められた。MDX010-20 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験において、ALC は Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg による免疫細胞活性化の薬力学的バイオマーカーであることが明らかになった【モジュール 5.3.4.2-2】。第 2 相試験（CA184022、CA184004）では、Ipilimumab 投与後の ALC 平均値が用量依存的に増加した。Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された被験者の ALC は、導入期を通じて持続的に増加したことから、導入期に 3 週ごとに投与する Ipilimumab の投与法が支持される。Ipilimumab 0.3 mg/kg 群（CA184022 試験）や gp100 群（MDX010-20 試験）の ALC の変化量は、Ipilimumab を 3 mg/kg 以上投与した場合と比較して有意に小さかった【モジュール 5.3.4.2-2】。

MDX010-20 試験では、Ipilimumab 3 mg/kg が単独又は gp100 と併用して投与されたが、導入期の ALC 値に gp100 併用による有意な影響は認められなかった。

導入期において、Ipilimumab による ALC の用量依存的な増加が認められた。MDX010-20 試験の解析では、ALC の増加率と OS の間に統計学的に有意な関連性が認められた【モジュール 5.3.5.1-1】。しかし、ALC の増加率と 3 つの投与群との間に統計学的に有意な相関は認められなかった（ $P=0.14$ ）。ALC の変化量と Ipilimumab の OS に関するベネフィットの間に見かけの上で関連性が示唆されたが、以下の理由から確立されたものではない：1) ALC のみから OS を予測することができないと考えられる、2) T 細胞サブセットの活性化のバイオマーカー発現量を検討した結果、3 及び 10 mg/kg の用量間で明らかな差はみられない。さらに、腫瘍を直接標的とする化学療法薬や分子標的薬とは異なり、Ipilimumab のような免疫療法の作用は、宿主自身の免疫系を標的とした活性化により腫瘍を攻撃する間接的なものである。したがって、T 細胞活性化の程度が直接的に腫瘍の死滅程度と相関するとは限らない。ALC の増加は Ipilimumab のベネフィットのための要件ではなく、Ipilimumab による OS に関するベネフィットの予測因子でもなかった。したがって、現時点では ALC を臨床管理の指針に用いることはできず、曝露－OS 解析に含めなかった。

3.6 推奨用法・用量の妥当性

主要な第 3 相試験（MDX010-20）において、Ipilimumab 単独療法及び gp100 との併用療法の有

効性と安全性を検討した。この試験では Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに 12 週間投与した【モジュール 5.3.5.1-1】。Ipilimumab 3 mg/kg は、それまでに実施した臨床試験の結果に基づき選択した用量で、当該試験開始時点で最もよく用いられていた。その後、本剤の用量及び投与スケジュールをさらに検討するため、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたランダム化用量設定第 2 相試験（CA184022）を開始した。

3.6.1 *In vitro*

Ipilimumab はヒト CTLA-4 に高い親和力 ($KD = 5.25 \pm 3.62$ nM) で結合し、*in vitro* で B7.1 (CD80) 及び B7.2 (CD86) がヒト CTLA-4 へ結合するのを阻害する。EC50 値は約 0.2 µg/mL であり、B7.1 (CD80) 及び B7.2 (CD86) に対してそれぞれ 6~20 µg/mL 及び 1~3 µg/mL で最大阻害が認められた【モジュール 2.4】。

3.6.2 モデルマウスにおける非臨床試験での有効性

ヒト CTLA-4 トランスジェニック MC38 モデルを用いた 4 試験で、Ipilimumab の有効性を評価した【モジュール 2.4】。Ipilimumab 10 mg/kg を 3 日ごとに 3~4 回皮下投与した場合に腫瘍増殖の遅延や完全な阻害が認められたが、3 日ごとに 2 回投与したのみでは効果がみられなかった。これらのデータから、至適有効性を得るためには導入投与として提案する 3~4 回の反復投与が必要と考えられる。ヒト等価用量の算出に基づき¹⁹⁾、これらの試験から Ipilimumab はヒトにおいて約 1 mg/kg 以上の用量で CTLA-4 を遮断し有効性を示すことが示唆された。

3.6.3 ヒトにおける薬力学データ

3.6.3.1 バイオマーカーデータ

第 2 相試験（CA184022、CA184004）では、Ipilimumab 投与群において ALC 平均値の用量依存的な増加が観察された。Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された被験者の ALC は、導入期を通じて持続的に増加したことから、導入期に 3 週ごとに投与する Ipilimumab の用法が支持される。gp100 群（MDX010-20）や Ipilimumab 0.3 mg/kg 群（CA184022）では ALC の変化が認められなかった。MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 との併用群でも、ALC に対する有意な影響はみられなかったが、Ipilimumab が投与された 2 群において導入期の投与開始から最初の 6 週間に、ALC の変化率と OS との間に正の関連性が認められた【モジュール 5.3.4.2-2】。

Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg のいずれにおいても、末梢血中の T 細胞の活性化が認められた。既治療及び未治療のいずれの被験者においても Ipilimumab 3 mg/kg による T 細胞の活性化が認められており（3.5.1 項）、既治療と未治療被験者ではベースラインの T 細胞分画に意義のある差はみられなかった。

3.6.3.2 曝露－応答

E-R 解析から、Ipilimumab の曝露量の増加に伴い irAE の発現割合が上昇し、OS が延長するこ

とが示されている（3.3.1 項）。また、この解析から Ipilimumab 投与中の死亡のリスクは全身療法の治療歴による影響を受けないことも明らかになった（3.3.1 項）。

3.6.4 進行期悪性黒色腫を対象とした臨床試験

3.6.4.1 Medarex社が実施した第 1 相試験及び第 2 相試験

初期の第 1 相試験では、転移性悪性黒色腫患者を対象に Ipilimumab 1 mg/kg 及び 3 mg/kg の抗腫瘍効果が検討された。これらの結果から、主要な第 3 相試験（MDX010-20）での用法である Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに投与するスケジュールの根拠となる情報が得られた。MDX010-15 試験を含む進行期悪性黒色腫を対象とした初期の第 1 相試験では、Ipilimumab 3 mg/kg 単回及び反復投与による耐容性と安全性を検討し、さらに Ipilimumab の PK 成績から平均 T-HALF が 15 日であることが明らかになった【モジュール 5.3.3.2-1】。ここで明らかになった半減期も、その後の試験で 3 週ごとの投与スケジュールを選択する根拠となった。

3.6.4.2 BMS社が実施した第 2 相試験

用量設定試験として実施した CA184022 試験では、被験者 217 例に Ipilimumab 10、3 及び 0.3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与（導入期）し、その後は 12 週ごとに投与（維持期）するスケジュールを検討した。本試験では、PK、PD、臨床的有効性〔奏効率（以下、BORR）、PFS 及び OS〕及び安全性が検討された。CA184022 試験の主要目的は用量-反応関係の評価であった。主要評価項目である BORR は、10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群でそれぞれ 11.1%、4.2%及び 0%であった。全 3 群での傾向性検定の結果、用量による有意な影響が確認された（ $P = 0.0015$ ）。10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群での全 irAE の発現割合は、それぞれ 70.4%、64.8%及び 26.4%であり、10 mg/kg 群と 3 mg/kg 群では同程度であったのに対し 0.3 mg/kg 群では低かった。Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合はそれぞれ 25.4%、7%及び 0%であり、用量の増加に伴って重度の irAE の発現率が上昇することが示唆された。いずれの投与群で認められた irAE もコルチコステロイドなどの確立された治療法によって十分に管理可能であり、多くの場合数週間で回復した。CA184022 試験では用量が高いほど OS が延長する傾向がみられたが、用量間の HR は統計学的に有意ではなかった [10 mg/kg 対 0.3 mg/kg の HR = 0.796 (95% CI : 0.544~1.164)、10 mg/kg 対 3 mg/kg の HR = 0.908 (95% CI : 0.617~1.338)、3 mg/kg 対 0.3 mg/kg の HR = 0.888 (95% CI : 0.611~1.292)]。なお、本試験は OS の群間差を検出するにはデザインされていなかった。【モジュール 5.3.3.2-4】。

3.6.5 第 3 相試験

ランダム化二重盲検比較試験として実施した第 3 相試験（MDX010-20）では、3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する導入期に Ipilimumab の単独療法を受けた既治療の進行期悪性黒色腫患者において、統計学的に有意な、臨床的に意義のある死亡ハザードの 34%の低下（HR = 0.66）が認められた。この用量及びスケジュールで Ipilimumab が投与された被験者 131 例のうち、61.1%に irAE

が発現し、15.3%に Grade 3 又は 4 の irAE が発現した。irAE はおおむね管理可能であり、多くの場合数週間で回復した。Ipilimumab 群の 2.3%に治験薬に関連のある Grade 5 の有害事象が認められた。これらのデータから、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回それぞれ 90 分かけて静脈内投与した場合のリスク／ベネフィットプロファイルは、許容可能であることが明らかになった【モジュール 5.3.5.1-1】。MDX010-20 試験では PK 及びバイオマーカーのデータは収集しなかったが、第 2 相試験（CA184004、CA184022、MDX010-08）と比較して irAE の発現割合や安全性プロファイルが同様であったことから、本試験でも第 2 相試験における 3 mg/kg 投与の曝露量と同程度の曝露量が得られていたものと考えられる。

3.6.6 日本人以外の被験者におけるIpilimumabの市販用量のリスク／ベネフィット

PK／PD 解析及び E-R 解析に基づき、Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg の有効性が薬理的に示された。Ipilimumab の PK は治療歴の有無に左右されず、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者のいずれにおいても同様であった（3.2 項）。

既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 3 相試験（MDX010-20）では、Ipilimumab 3 mg/kg 投与により、対照群に対して統計学的に有意な、臨床的に意義のある生存期間の延長作用が示された。第 2 相試験及び MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg が投与された被験者の統合解析では、既治療と未治療の被験者の OS に差がみられず【モジュール 2.7.3】、OS に関するベネフィットは前治療歴に左右されなかった。また、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された化学療法未治療の被験者（治療歴を化学療法に限定した際に治療歴がない被験者）での OS は、第 3 相試験（CA184024）の DTIC 群よりも良好であった。さらに、有効性及び安全性指標に関する E-R 解析の結果から、DTIC との併用療法は Ipilimumab の有効性を高めることはなく、肝毒性発現のリスクを高めることが明らかになった。したがって既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者に対しては、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法が良好なリスク／ベネフィットをもたらすと考えられた。

MDX010-20 試験における安全性の結果は、第 2 相試験の同一用量での安全性プロファイルと一致していた。未治療及び化学療法未治療の悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルは管理可能なものであり、既治療の進行期悪性黒色腫患者の場合と同様であった【モジュール 2.7.4】。現時点では、3 mg/kg での投与スケジュールがリスク／ベネフィットに関して最も詳細に検討されている。Ipilimumab 3 mg/kg の投与により、既治療の悪性黒色腫患者における OS の延長と良好なリスク／ベネフィットが認められており、また既治療と未治療の被験者における OS に関するベネフィットと安全性プロファイルは同様であった。よって、進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 単独療法として、3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する用法用量が推奨される。

3.6.7 日本人被験者に対する用量の根拠

Ipilimumab 単独療法（3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与）は治療歴の有無を問わない進行期悪性黒色腫に対して米国及び EU で承認された。本邦でも、治療歴の有無を問わず進行期悪性黒色腫の治療として、Ipilimumab を単独療法として 3 mg/kg 投与することが推奨される。日本人患者を対

象とした CA184396 試験における有効性、安全性、PK 及び免疫原性成績の探索的評価において、既存の海外進行期悪性黒色腫患者集団との間にいずれも臨床的に意味のある差異は認められなかった。したがって、日本人の進行期悪性黒色腫患者では、海外における推奨用量と同じ用法・用量が推奨される。

3.7 ヒト生体試料、薬物動態又は薬力学データベースにおける主要な不一致

Medarex 社が実施した臨床薬理試験では血漿検体を対象とした酵素免疫測定法（以下、ELISA 法）が使用されているが、BMS 社が実施した臨床薬理試験では血清検体を対象とした ELISA 法が使用された。この測定法の差に関わらず、3 mg/kg 及び 10 mg/kg を同じレジメンで比較した場合の Ipilimumab の PK プロファイルはほぼ一致していた。MDX010-15 試験では BMS 社が実施した試験と比較して C_{max} がわずかに高く（10%～13%）、T-HALF がわずかに長かった（15 日対 9.5 日）。これは、MDX010-15 試験の C_{max} 付近でのサンプリングが BMS 社の試験よりも頻回に行われていることに加え、投与後 21 日以降にもサンプリングが実施されたことにより、より多くの濃度データから C_{max} 及び T-HALF が推定されたことによると考えられる【モジュール 5.3.3.2-1】。国内試験（CA184113、CA184396）で使用された PK の分析法は、BMS 社で実施した海外試験と同一の血清 ELISA 法であった。BMS 社が実施した試験と Medarex 社が実施した試験とでは検体と分析法が異なるが、本申請に使用した母集団薬物動態解析及び E-R 解析に関連する PK データは、主に BMS 社が実施した臨床薬理試験のものである。

第 2 相試験に登録された全被験者と主要な第 3 相試験（MDX010-20）に登録された被験者のほとんど（90.6%）に、■■■■ L プロセス B で製造された製剤のみが投与された。MDX010-20 試験の一部の被験者に初期の製剤（■■■■ L プロセス B）が投与されたが、分析結果の同等性【モジュール 2.3.S.2.6.2.2】及び 3.1.1 項に示した PK の類似性から、MDX010-20 試験において製造プロセスの違いが Ipilimumab の PK 成績、有効性又は安全性に影響することはないと考えられる。主要な第 2 相及び第 3 相試験ではプロセス B で製造された製剤が使用されたのに対し、国内試験と一部の海外試験ではプロセス C 又は C.1 で製造された製剤が使用された。プロセス B とプロセス C 及び C.1 の同等性／同質性は、分析による評価及び患者を対象とした生物学的同等性／同質性に関する第 1 相 PK 試験（CA184087）によって確認された。各製造プロセス間の分析結果の同等性／同質性及び類似した PK 特性から、製造プロセスの違いが PK 成績、有効性又は安全性に対して影響することはないと考えられる。

免疫原性の評価は、BMS 社が実施した試験と Medarex 社が実施した試験とで異なる検体と分析法が用いられている（4 項参照）。しかし、試験全体での免疫原性の発現率は約 2.3%であり、Ipilimumab の PK 成績への影響はないと考えられる。

以上の考察に基づき、このような不一致が、本申請における結論に影響を及ぼすことはないものと考えられる。

4 免疫原性

治療用蛋白質には抗体反応を引き起こす可能性があり、抗体反応による影響は、全くない場合から PK、有効性又は安全性プロファイルが変化する場合まで様々である。生物学的製剤の CL がその薬剤に対する抗原抗体反応を介して変化し、薬物濃度の低下や薬剤の標的への結合が阻害されることがあり、いずれの場合にも有効性の減弱につながると考えられる。また、免疫原性の発現により注入に伴う全身性の反応、局所注射部位反応、過敏症反応などの免疫を介した毒性が引き起こされることもある。このため Ipilimumab の臨床試験では、被験者の血液試料を採取して免疫原性の発現を評価した。本申請において免疫原性を評価した試験は以下のとおりである。

MDX010-08	CA184007	CA184078
MDX010-15	CA184008	CA184087
MDX010-20	CA184022	CA184113
CA184004	CA184024	CA184396

既治療及び未治療患者集団を含む進行期悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験で得られた ADA 測定の結果から、Ipilimumab 療法における免疫原性の発生割合は低く、血清反応陽性は概して一過性であり、抗体価は低いことが示された。また、本剤の治療濃度範囲において免疫原性は Ipilimumab の PK、安全性又は有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

4.1 免疫原性の測定方法

4.1.1 抗Ipilimumab抗体の測定

本臨床プログラムを通じて Ipilimumab を投与した被験者において、Ipilimumab に対する ADA を検出し、中和抗体活性を評価するために用いた各分析法の概要を表 4.1.1-1 に示す。個々の分析法について 4.1.2 項～4.1.8 項に要約する。

表 4.1.1-1 免疫原性の分析に使用した生体試料分析法及びバリデーションの一覧

分析法名称	Direct ELISA 法 (██████ 法)	Bridge ELISA 法 (██████ 法)	Bridge ECL 法 (██████ 法)	Bridge ECL 法 (██████ 法)	固相抽出／酸解離 Bridge ECL 法 (██████ 法)	競合的リガンド結合 法による ECL 中和 抗体活性分析法	細胞を用いた中和抗 体活性分析法
動物種	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト	ヒト
マトリックス	血漿	血漿	血清	血漿	血清	血清	血清
分析対象	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体	抗 Ipilimumab 抗体
試験内容	スクリーニング、 抗体価	スクリーニング、 抗体価	スクリーニング、 確認、抗体価	スクリーニング、 確認、抗体価	スクリーニング、 確認、抗体価	中和抗体	中和抗体
陽性対照 (PC)	該当なし	ウサギ抗ヒト IgG 血 清	アフィニティー精製 カニクイザル抗 Ipilimumab 抗体 (Lot █████ 599)	アフィニティー精製 カニクイザル抗 Ipilimumab 抗体 (Lot █████ 599)	アフィニティー精製 カニクイザル抗 Ipilimumab 抗体 (Lot █████ 10B)	アフィニティー精製 カニクイザル抗 Ipilimumab 抗体 (Lot █████ 599)	精製マウスモノクロー ナル抗 Ipilimumab 抗体
PC 感度	該当なし	該当なし	37.5 ng/mL	78.1 ng/mL	62.5 ng/mL	12,500 ng/mL	3800 ng/mL
遊離 Ipilimumab 存在 下での検出限界 (Ipilimumab 濃度)	該当なし	10 µg/mL まで PC:500 倍	10 µg/mL まで PC:0.6 µg/mL	5 µg/mL まで PC:0.625 µg/mL	75 µg/mL まで PC:0.5 µg/mL	2.5 µg/mL まで PC:24 µg/mL	100 µg/mL PC:8 µg/mL
測定地	██████ 社、████	██████ 社、████	████ 社、████	████ 社、████	████ 社、████	████ 社、████	BMS 社、NJ
バリデーション時期 (年)	20████	20████	20████	20████	20████	20████	20████
対象試験	MDX010-08	MDX010-15	CA184004 CA184007 CA184008 CA184022 CA184024 CA184078 CA184087	MDX010-20	CA184113 CA184396	CA184004 CA184007 CA184008 CA184022 CA184024 CA184078 CA184087	CA184396

出典：██████ バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-9）、██████ バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-11）、██████ バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-6）、██████ バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-5）、██████ バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-7）、競合的リガンド結合法による中和抗体活性分析法バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-8）、細胞を用いた中和抗体活性分析法バリデーション報告書（モジュール 5.3.1.4-4）

4.1.2 血漿試料を用いたDirect ELISA法（XXXXXXXXXX法）

Ipilimumab の開発初期に Medarex 社が実施した試験における ADA の検出には、直接サンドイッチ ELISA 法に基づく分析法（以下、XXXXXXXXXX法）が用いられた。本分析法では、Ipilimumab の F(ab')₂ フラグメントをマイクロタイターウェルに吸着させ、そこに血漿試料を添加してインキュベートする。F(ab')₂ フラグメントに結合した試料中の ADA を、XXXXXXXXXXで標識したXXXXXXXXXXを用いて検出した。血漿サンプル中に Ipilimumab に対する ADA の存在有無を判定するため、同一被験者の試料の抗体価を投与前後で比較した。抗体価がベースラインから 8 倍以上増加している場合に ADA 陽性と判定した。本分析法は Medarex 社の第 1 相試験（MDX010-08 試験）で使用された。分析手順及びパフォーマンス特性の詳細はXXXXXXXXXX分析法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-9】。

4.1.3 血漿試料を用いたBridge ELISA法（XXXXXXXXXX法）

Bridge ELISA 法（XXXXXXXXXX法）はXXXXXXXXXX社が開発した分析法である。本分析法では、固相化した Ipilimumab で ADA を捕捉し、検出にはXXXXXXXXXX化 Ipilimumab 及びXXXXXXXXXXを用いた。健康被験者の血漿試料 79 検体を分析したバリデーションの結果から、カットオフ値として光学濃度 0.090 を採用した。すなわち、光学濃度が 0.090 を上回る場合に ADA 陽性と判定した。本分析法は Medarex 社の第 1 相試験（MDX010-15 試験）で使用された。分析手順及びパフォーマンス特性の詳細はXXXXXXXXXX分析法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-10】【モジュール 5.3.1.4-11】。

4.1.4 血清試料を用いた均一Bridge ECL法（XXXXXXXXXX法）

米国における最新のガイダンスにより厳密に対応するため、改良された Bridge ECL 法（以下、XXXXXXXXXX法）が開発された。本分析法は、捕捉抗体のビオチン化 Ipilimumab 及びルテニウム標識 Ipilimumab による均一 Bridge フォーマットを用い、感度及び特異度に優れた電気化学発光（以下、ECL）法により対象物質を検出する分析法である。本分析法では、Ipilimumab で過免疫したカニクイザルのアフィニティー精製抗 Ipilimumab 抗体を陽性対照として用いた。また、ADA の評価は 3 段階（スクリーニング、確認及び抗体価測定）から構成され、カットオフ値を用いたスクリーニングの結果、陽性と判断された試料について確認アッセイを実施し、抗体価を測定した。さらに ADA 陽性が確定した試料は、Ipilimumab の F(ab')₂ 結合断片及び Ig のフレームワーク抗体により、Fab 領域及び Ig のフレームワーク領域への特異性を評価した。本分析法の手順及びパフォーマンス特性の詳細は、XXXXXXXXXX法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-6】。本分析法は、BMS 社が実施した複数の臨床試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078、CA184087）で使用された。

試料中の遊離薬物が ADA の検出能に影響を及ぼす（抗体が薬物によって干渉される）ことがあるため、遊離薬物濃度が低値となる Ipilimumab の投与前（例：トラフ濃度ポイント）及び半減期の約 5 倍の時間経過後に試料を採取することとした。しかし、トラフ濃度ポイントにおいても

試料中に比較的高濃度の Ipilimumab が存在し、それによって ADA 反応がマスクされることがあり、一部の ADA 検出頻度が低めに報告された可能性も考えられる。BMS 社が実施した試験で用いられた血清試料による ECL 法の分析感度は、カニクイザル陽性対照抗体を用いたバリデーションの結果から、Ipilimumab の非存在下で 37.5 ng/mL と推定された。試料中に遊離 Ipilimumab が 10 µg/mL 存在する場合、本分析法で検出可能なカニクイザル陽性対照抗体濃度は 600 ng/mL であった。しかし、治療期間を通して Ipilimumab 濃度が極端に低下した被験者は存在せず、これらの試験では問題となる免疫原性反応の存在を示唆するような曝露量への影響は認められなかった。

4.1.5 血漿試料を用いた均一Bridge ECL法（法）

血漿試料を用いた新たな Bridge ECL 法（以下、法）を開発し、社がバリデーションを実施した後、MDX010-20 試験における血漿試料の測定に使用した。血清試料を用いた ECL 法と同じフォーマット、試薬及び陽性対照が用いられているが、本分析法のバリデーションにはヒトヘパリン化血漿が用いられている法と法に大きな違いはなく、スクリーニングカットオフ値の決定に、前者は健康被験者から採取した血漿試料が使用されたのに対し、後者は Ipilimumab の投与歴がない悪性黒色腫患者の血清試料が使用されている。陽性対照として、Ipilimumab で過免疫したカニクイザルのアフィニティー精製抗 Ipilimumab 抗体を用いた。サル陽性対照を用いた抗体価測定試験の結果から、Ipilimumab の非存在下での相対的な分析感度は、法が 37.5 ng/mL であったのに対し、本分析法では 78.1 ng/mL であった。試料中に遊離 Ipilimumab が 5 µg/mL 存在する場合、本分析法で検出可能な陽性対照抗体濃度は 625 ng/mL であった。本分析法の分析手順及びパフォーマンス特性の詳細は分析法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-5】。

4.1.6 血清試料を用いた固相抽出及び酸解離法を組み合わせた均一Bridge ECL法（法）

固相抽出及び酸解離法を組み合わせた均一 Bridge ECL 法（以下、法）は、薬剤による干渉を改善する目的で開発された。本分析法では、血清試料中の ADA に対する選択性を高め、固相抽出及び酸解離法による前処理を実施して Ipilimumab と ADA を解離させた。固相抽出及び酸解離法による前処理により試料中の Ipilimumab を測定対象である ADA と分離した後、ADA を法と同様の標準的な Bridge ECL 法で分析した。陽性対照として、Ipilimumab で過免疫したカニクイザルのアフィニティー精製抗 Ipilimumab 抗体を用いた。本分析法では、陽性対照の抗体が 0.5 µg/mL 以上存在する場合、Ipilimumab 濃度 75 µg/mL までの範囲で正確な測定が可能であり、偽陰性を生じることがないと考えられた。

本分析法の分析手順及びパフォーマンス特性の詳細は、分析法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-7】。本分析法は、BMS 社の臨床試験（CA184113、CA184396）において用いられた。

4.1.7 競合的リガンド結合法による中和抗体活性分析法

法によって ADA 陽性が確定した試料については、中和抗体の有無を競合的リガンド結合法により検討した。本分析法では Ipilimumab に対する中和抗体を、CTLA-4 受容体と Ipilimumab との結合に対する抗 Ipilimumab 抗体の阻害能に基づき検出した。中和抗体に関する分析結果は、陽性又は陰性で示した。分析手順及びパフォーマンス特性の詳細はバリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-8】。本分析法は BMS 社の臨床試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022、CA184024、CA184078、CA184087）において使用した。

4.1.8 細胞を用いた中和抗体活性分析法

ADA 陽性試料中の中和抗体活性を検出するため、T 細胞と抗原提示細胞との相互作用を再現した、形質転換細胞系を用いた中和抗体活性分析法を開発した。細胞を用いた中和抗体活性分析法では、細胞表面に CTLA-4 を過剰発現させ、XXXXXXXXXX が関与するプロモーターの制御下でXXXXXXXXXX 細胞と、T 細胞上の CTLA-4 に結合すると阻害シグナルを産生するXXXXXXXXXX 細胞とを使用する。Ipilimumab は CD80/86 が CTLA-4 を介して T 細胞に阻害シグナルを伝達することを阻止するため、この分析法において Ipilimumab はXXXXXXXXXX が関与するXXXXXXXXXX の発現時間や発現量を増加させる。一方、Ipilimumab の中和抗体は、B 細胞上の CD80/86 と T 細胞上の CTLA-4 の間での阻害シグナルを遮断するのを阻止するため、T 細胞の阻害及びXXXXXXXXXX が関与するXXXXXXXXXX 発現量の低下につながる。

まず、ADA を確実に選択し、遊離薬物の干渉を最小限に抑えるため、酸解離法及びビオチン化 Ipilimumab による前処理を施した後、抽出した ADA を含む試料に一定量の Ipilimumab 並びにXXXXXXXXXX 細胞及びXXXXXXXXXX 細胞を添加する。これをインキュベートした後、細胞を溶解し、XXXXXXXXXX の基質を添加すると、XXXXXXXXXX の発現量、すなわち Ipilimumab の活性に比例した発光量のXXXXXXXXXX 発光がみられる。XXXXXXXXXX 発現量が、Ipilimumab 投与歴がない悪性黒色腫患者の血清試料から統計学的に算出したカットオフ値未満の場合は中和活性ありと判定し、XXXXXXXXXX 発現量がカットオフ値を上回る場合は中和活性なしと判定した。本分析法では、陽性対照としてマウスの精製抗 Ipilimumab モノクローナル中和抗体を用いた。陽性対照の抗体が 8 µg/mL 以上存在する場合、Ipilimumab 濃度が 100 µg/mL までの範囲で正確に測定することが可能であり、偽陰性が生じることはないと考えられた。本分析法の分析手順及びパフォーマンス特性の詳細は分析法バリデーション報告書に記載されている【モジュール 5.3.1.4-4】。

CA184396 試験においてXXXXXXXXXX 法により ADA 陽性が確定した試料の中和抗体を、本分析法により評価した【モジュール 5.3.5.2-1】、【モジュール 5.3.1.4-7】。

4.2 免疫原性の評価結果

ADA の発現頻度について、日本人以外の被験者 927 例を対象として検討した。これらの被験者のうち 830 例については、投与前後の検体を採取した。また、日本人の NSCLC 患者を対象とし

た試験（CA184113）の被験者 12 例及び悪性黒色腫患者を対象とした試験（CA184396）の被験者 20 例について、投与前後の検体を採取した。免疫原性評価用検体は、最も ADA を検出しやすいと考えられる、血中 Ipilimumab 濃度がトラフ値となる時点で採取した。Ipilimumab の用法や用量によらず、投与の中断（毒性のための投与スキップ又は休薬）があった被験者及び投与を中止した被験者も含めて解析結果を要約した。ただし、被験者の大部分では、疾患の進行等の理由により、Ipilimumab の最終投与から半減期の 5 倍以上経過した時点の検体は採取されなかった。

4.2.1 血漿試料を用いた免疫原性分析（MDX010-08 試験、MDX010-15 試験）

初期の ADA 分析法（XXXXXXXXXX法及びXXXXXXXXXX法）が用いられた 2 試験における、ADA の発現頻度を検討した（表 4.2.1-1）。これらの試験のうち、MDX010-08 試験では 2 例（2.6%）、MDX010-15 試験では 5 例（5.7%）に ADA 陽性が認められた。発現割合はおおむね低く、より高感度の Bridge ECL 法が用いられた BMS 社が実施した臨床試験における累積発現割合の 2.3%（表 4.2.2-1）と同様であった。しかし、これらの試験が実施された当時は確認アッセイ（免疫除去）を実施しておらず、偽陽性を含むために全体の陽性率が高くなっている可能性を考慮する必要がある。表 4.2.1-1 では、スクリーニング測定による陽性率のみを示した。

表 4.2.1-1 抗Ipilimumab抗体陽性例数（XXXXXXXXXX法及びXXXXXXXXXX法）

試験番号	対象集団	ADA 陽性	中和抗体活性陽性	最高抗体価
		陽性例数／評価例数 (%)		
MDX010-08	転移性悪性黒色腫	2/76 (2.6)	測定せず	8 倍
MDX010-15	ステージ III、IV 悪性黒色腫	5/88 (5.7)	測定せず	陽性

出典：Ipilimumab Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010¹⁰⁾、表 4.1.3.3 参照

4.2.2 血清試料を用いた免疫原性分析（CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験、CA184024 試験、CA184078 試験、CA184087 試験）

BMS 社が実施した臨床試験のうち、日本人以外において ADA が検出された被験者数（%）を表 4.2.2-1 に示した。

表 4.2.2-1 抗Ipilimumab抗体陽性例数 (法)

試験番号	用量 (mg/kg)	ADA		中和抗体活性陽性
		陽性（全時点）	陽性（投与後） ^{a,b}	
		陽性例数／評価例数（%）		
CA184004	3	3/40 (7.5)	0/36 (0.0)	0
	10	1/42 (2.4)	1/40 (2.5)	0
CA184007	10	2/115 (1.7)	1/108 (0.9)	0
CA184008	10	4/154 (2.6)	1/142 (0.7)	0
CA184022	0.3	6/71 (8.5)	4/58 (6.9)	0
	3	5/69 (7.2)	3/66 (4.5)	0
	10	5/69 (7.2)	1/63 (1.6)	0
CA184024	10	6/233 (2.6)	2/191 (1)	0
CA184078	10	7/59 (11.9)	4/56 (7.1)	0
CA184087	10	6/75 (8.0)	2/70 (2.9)	0
合計		45/927 (4.9)	19/830 (2.3)	0

^a Ipilimumab の投与前及び初回投与後にそれぞれ 1 回以上 ADA が測定された被験者のみを母数に含めた。

^b 投与後の ADA がベースラインよりも高かった被験者数

出典：Ipilimumab Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2012²⁰⁾表 S.5.1 及び S.5.2 参照、CA184087 試験 CSR (モジュール 5.3.1.2-1)

全試験での ADA の発現頻度は概して低かった (表 4.2.2-1)。BMS 社が実施した悪性黒色腫を対象とした Ipilimumab の臨床試験全体において、927 例中 45 例 (4.9%) でいずれかの時点で ADA が検出された。ベースラインと投与後の両方で評価が行われた被験者 830 例中 19 例 (2.3%) に、投与後の ADA の発現が認められた。ADA が検出された残りの 26 例では、ベースラインの時点で交差反応による ADA がすでに観察されていた。これらの 26 例において、投与後に Fab 領域に特異的な ADA (すなわち、Ipilimumab に特異的な ADA) が陽性であった試料はなかったことから、ベースラインに ADA が検出された原因は内因性の因子による ADA 測定への干渉である可能性がある。26 例中 7 例において、ベースラインと投与後の両方で Ig のフレームワーク領域に特異的 ADA が検出された。

Ipilimumab の投与後に ADA 陽性であった 19 例のうち、それぞれ最初の ADA が検出された測定時点は、Week 3 で 4 例、Week 4 で 11 例、Week 10 で 2 例、Week 20 と Week 21 でそれぞれ 1 例ずつであった。これらの 19 例中 2 例では投与後に Fab 断片特異的 ADA が検出されたが、中和抗体は検出されなかった。個々の試験報告書に、ADA が検出された時期及び回数を被験者ごとに記載している【モジュール 5.3.4.2-1】【モジュール 5.3.3.2-2】【モジュール 5.3.3.2-3】【モジュール 5.3.3.2-4】【モジュール 5.3.5.1-5】【モジュール 5.3.4.2-3】【モジュール 5.3.1.2-1】。全試験で免疫原性が認められた被験者の割合は、Ipilimumab の投与量の増加に伴って減少し、0.3 mg/kg 群では 6.9%、3 mg/kg 群では 2.9%、10 mg/kg 群では 1.8%であった。投与量の増加に伴った免疫原性の減少は、今回の申請資料に含まれた試験の実施時に用いた分析法の相違が原因の一つと考えられる。しかし、これらの結果を比較したときの CI は重複していたため、投与量の明確な影響を評価することはできなかった。

3.2.3.7 項に記述したように、ADA が Ipilimumab の CL に及ぼす影響はごくわずかであった。

いずれかの時点で ADA 陽性が 1 回以上認められた被験者を対象として、特に Ipilimumab の投与に伴う有害事象（投与後 24 時間以内に発現した有害事象など）、アナフィラキシー、過敏症、全有害事象（重篤及び非重篤）が免疫原性発現の有無と相関があるかを検討した。ただし、Ipilimumab に対する ADA が発現した被験者数は少数であったため、免疫原性が安全性に及ぼす影響の解釈には限界がある。

CA184004 試験 (N = 4)、CA184007 試験 (N = 2)、CA184008 試験 (N = 4)、CA184022 試験 (N = 16)、CA184024 試験 (N = 6)、CA184078 試験 (N = 7)、CA184087 試験 (N = 6) の評価期間を通じて、45 例でいずれかの時点で 1 回以上 ADA が検出された。検出された ADA の大部分は抗体価が低く（抗体価 10）、抗体価としては最低値で陽性と判定されたものであったが、例外として、CA184022 試験の 3 例の抗体価は 50、CA184024 試験の 1 例の抗体価は 80 であり、CA184078 試験の 2 例の抗体価は 10 を上回っていた。CA184022 試験では、これら 3 例のうち 1 例（CA184022-30-22081）はベースラインでのみ ADA 陽性を示し、Week 7 では ADA 陰性であった。他の 2 例は、それぞれ Week 10（CA184022-45-22283）及び Week 4（CA184022-5-22141）でのみ ADA 陽性を示した。CA184024 試験の 1 例（CA184024-26-24524）では、ベースライン及び Week 21 に抗体価 80 と測定されたが、他の時点の評価ではすべて ADA 陰性であった。CA184078 試験では、1 例（CA184078-2-23）の抗体価はベースラインで 20、Week 4 で 10 であったが、その後の評価ではすべて ADA 陰性であった。CA184078 試験の他の 1 例（CA184078-2-67）ではベースラインの抗体価が 80 であったが、その後の評価ではすべて ADA 陰性であった。ADA 陽性を示したすべての検体で、Ipilimumab の定常領域と Fab 領域の双方に対し抗体反応が検出された。中和抗体分析で陽性を示す検体はなかった。また、Ipilimumab の Fab 領域は天然に存在するエピトープではないため、Ipilimumab の Fab 領域に対する中和抗体には、Ipilimumab の活性を中和する可能性を除き、生理学的意義はないものと予測される。

上記の試験の 45 例いずれにも、Ipilimumab の注入部位周囲の過敏症又はアナフィラキシー反応は認められなかった。これらの被験者では、皮膚炎、紅斑、そう痒症、肝炎、発熱及び疲労といった irAE が発現したが、これらの事象は Ipilimumab の作用機序により説明可能で、大部分が Grade 2 以下であり、注入部位周囲に生じたものではなく、必ずしも ADA 発現時に発現したものではなかった。また、ADA 陽性例におけるこれらの事象の発現頻度は試験全体での発現頻度と同様であった。Ipilimumab に対する抗体反応の被験者ごとの一覧は各試験の治験総括報告書に記載されている。

4.2.3 血漿試料を用いた免疫原性分析（MDX010-20 試験）

第 3 相試験（MDX010-20）では 643 例を対象に免疫原性を検討し、そのうち 511 例に Ipilimumab が投与されていた（Ipilimumab 群 131 例、Ipilimumab + gp100 群 380 例）【モジュール 5.3.5.1-1】。すべての被験者が ADA 陰性と判定された（表 4.2.3-1）。本試験では Ipilimumab の血清中濃度を評価しなかったが、本試験の用法、用量は他の試験と同様であったため、曝露量は Ipilimumab 3 mg/kg を投与した他の試験の場合と同程度であると予想される。ADA の発現頻度が低かった原因として

は、試料に血漿を用いた本分析法の感度が比較的低かったことが可能性として考えられる。それでもなお、表 4.2.3-1 に示したデータ及び他の試験において Ipilimumab の PK に ADA の影響が認められていないことから、MDX010-20 試験の被験者で臨床的に重要な ADA 反応が生じたとは考えにくい。

表 4.2.3-1 抗Ipilimumab抗体陽性例数 ([REDACTED] 法) (MDX010-20 試験)

治療群	ADA 陽性例数／評価例数 (%)	中和抗体活性陽性	最高抗体価
Ipilimumab (3 mg/kg)	0/131 (0.0)	測定せず	—
Ipilimumab (3 mg/kg) + gp 100	0/380 (0.0)	測定せず	—
gp 100	0/132 (0.0)	測定せず	—
合計	0/643 (0.0)	—	—

出典：MDX010-20 試験 CSR (モジュール 5.3.5.1-1) 表 6.7 参照

4.2.4 固相抽出及び酸解離法を組み合わせたBridge ECL法 (CA184113 試験、CA184396 試験)

日本人患者を対象とした 2 試験 (CA184113 及び CA184396) では、特異度及び感度を改善するため開発された、固相抽出及び酸解離法を組み合わせた Bridge ECL 法 ([REDACTED] 法) により Ipilimumab の免疫原性を評価した。本測定法はこれまでの分析法より薬剤耐性に優れており、以前は試料中に高濃度に存在する Ipilimumab によりマスクされ検出されなかった ADA 反応を本法では検出する可能性がある。したがって、これまでの測定結果と本法での測定結果を直接比較することはできない。これまでに完了している CA184113 試験及び CA184396 試験の全検体について評価した。

これまでに得られている日本人患者を対象とした試験の結果 (悪性黒色腫患者 20 例、NSCLC 患者 12 例) から、表 4.2.4-1 に示す通り、Ipilimumab 投与期間中の日本人での ADA の発現率は約 6% (2/32) であった。しかし、ADA 陽性の日本人被験者の抗体価は概して低く、一過性であり、血清中薬物濃度は ADA 陽性例と陰性例とで同程度であった。さらに、ADA 陽性例において Ipilimumab の注入に伴う注入部位周囲の過敏症及びアナフィラキシー反応は認められず、いずれの検体も中和抗体活性は陰性であった。ADA 陽性例の 1 例 (被験者番号：CA184396-1-39622) は Week 4 において ADA 陽性であった。抗体価は 1 と低く、一過性であり、本症例は投与を延期することなく 4 回の投与を完了し、投与 12 週後の有効性評価は進行であった。本症例で発現した治験薬と関連のある有害事象は発疹、ALT 増加、AST 増加及び過敏症 (いずれも Grade 1) であった。過敏症は Ipilimumab 初回投与時 (Day 1) に認められたものであるが軽度であり、初回投与後の再発はなかった。さらに、本事象は注入部位周囲に生じたものではなく、また ADA 発現時 (Week 4) に発現したものではなかった。

別の 1 例 (被験者番号：CA184396-1-39616) は Week 6 及び Week 9 において ADA 陽性 (抗体価はそれぞれ 32、16) であった。当該被験者も投与を延期することなく 4 回の投与を完了した。当該被験者の投与 12 週後の有効性評価は安定であった。本症例で発現した有害事象は、Grade 1 の発熱及び Grade 2 の蜂巣炎 (いずれも発現日：Day 60) であり、いずれも治験薬との関連はな

いと判断された。

日本人症例数が少ないこと及び日本人を対象とした試験で使用した ADA 分析法がより新しく高感度な方法であることから結果の解釈は困難であるが、これまでに免疫原性に起因する安全性リスクの増大は認められず、その抗体価は概して低く、一過性であった。また、免疫原性による PK への臨床的に意義のある影響は認められず、ADA の発現は Ipilimumab の安全性又は有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

表 4.2.4-1 抗Ipilimumab抗体陽性例数 (████████ 法)

試験番号	用量 (mg/kg)	ADA		中和抗体活性陽性
		陽性（全時点）	陽性（投与後）	
		陽性例数／評価例数 (%)		
CA184113	3	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	測定せず
	10	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)	測定せず
CA184396	3	2/20 (10.0)	2/20 (10.0)	0
合計		2/32 (6.25)	2/32 (6.25)	0

出典：CA184113 試験 CSR（モジュール 5.3.5.2-2）、CA184396 試験 CSR（モジュール 5.3.5.2-1）

5 結論

5.1 薬物動態

- Ipilimumab の PK は 0.3～10 mg/kg の用量範囲において線形を示し、クリアランスは投与量及び投与時期に依存しなかった。
- Ipilimumab の T-HALF は約 15 日であった。
- Ipilimumab を 3 週ごとに 4 回投与した場合、全身曝露量の蓄積はごくわずかであり、血中濃度は導入期の 4 回目投与までに定常状態に達した。
- Ipilimumab 3 mg/kg を投与した患者の大部分では、Ipilimumab の血清中トラフ濃度は非臨床試験から推定された最低閾値濃度を上回っており、既治療及び未治療双方の患者集団で CTLA-4 による活性化 T 細胞の抑制性調節を阻害するのに十分な濃度が得られた。
- 成人における Ipilimumab の CL 及び Vss は体重に伴って増加し、Cminss は体重の全範囲で同程度であることから、体重当たりの用量 (mg/kg) を設定することは妥当であると考えられる。
- ベースラインの LDH が高値であるほど Ipilimumab の CL が増加することが示されたが、LDH による曝露量変動は±30%未満であり、その影響は臨床的に重要ではないことから、用量調節は必要ないと考えられる。
- 患者の治療歴の有無にかかわらずなく、Ipilimumab の PK は同様であった。
- 年齢、性別、ECOG PS、免疫原性 (ADA の有無)、DTIC の併用、前治療歴、癌腫、軽度の肝機能障害及び腎機能障害は、Ipilimumab の PK に影響を及ぼさない。
- Ipilimumab 0.3～10 mg/kg 投与後の PK パラメータは、日本人と日本人以外の集団間で同様であり、民族的要因の影響による相違は認められなかった。日本人と日本人以外の進行期悪性黒色腫患者において曝露量は同程度であると考えられる。

5.2 曝露－応答

- E-R 解析の結果に基づき、進行期悪性黒色腫患者の OS は、治療歴の有無に左右されない。
- E-R 解析で検討した曝露量の全範囲において、Ipilimumab の Cminss 増加に伴って進行期悪性黒色腫患者の生存期間は延長し、ベースラインの LDH 増加に伴って生存期間は短縮した。また、ECOG PS が 1 以上である被験者は ECOG PS が 0 である被験者よりも死亡のリスクが高く、M 分類のうち M1c の被験者では、それ以外の転移ステージが低い被験者に比べて死亡のリスクが高かった。
- 曝露量 (Cminss) と irAE 発現割合の E-R 解析から、Ipilimumab 0.3～10 mg/kg 投与によって得られる曝露量範囲にわたって、Grade 2 以上及び Grade 3 以上の irAE の発現率は、定常状態における Ipilimumab のトラフ濃度の増加に伴って増加することが明らかになった。

5.3 薬力学

- 既治療又は未治療の両被験者とも同様に、活性化された CD4+及び CD8+T 細胞の相対頻度及び絶対数の平均値は、Ipilimumab の投与開始後に持続的に増加した。
- Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 投与群の間に、T 細胞活性化のパターンに臨床的意味のある相違はみられなかった。
- ベースラインの活性化 T 細胞又は制御性 T 細胞の割合を既治療及び未治療患者の進行期悪性黒色腫患者の間で比較したところ、いずれの試験においても前治療歴に関わらず同様であった。
- Ipilimumab の投与によって、投与開始後の ALC 平均値が用量依存的にベースライン値よりも増加した。しかしながら、T 細胞サブセットの活性化割合に用量依存性は認められなかった。gp100 単独療法と比較した OS に対する Ipilimumab のベネフィットはベースラインの ALC によって異なることから、ベースラインの ALC は進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の効果の有意な予測因子とは言えないと考えられた。
- Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与しても、心電図間隔の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.4 免疫原性

- 海外及び国内での Ipilimumab 投与後の ADA 発現割合は全体でそれぞれ約 2% (19/830)、約 6% (2/32) であったが、抗体価はいずれもおおむね低く、多くの場合は一過性であり、血清中薬物濃度は ADA 陽性例と陰性例とで同程度であった。日本人被験者数が少ないこと、及び日本人を対象とした試験で使用した ADA 分析法がより新しく高感度な方法であることから結果の解釈は困難であるが、中和抗体の発現した患者はみられず、免疫原性による PK への影響は認められなかったことから、日本人被験者における Ipilimumab の免疫原性発現は、日本人以外の被験者と同様に、Ipilimumab の安全性又は有効性に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

5.5 推奨用法・用量設定

- 既治療の進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を投与すると OS が延長し、良好なリスク／ベネフィットプロファイルを示す。
- Ipilimumab 投与による末梢血中の T 細胞の活性化が認められ、既治療及び未治療の被験者集団間で活性化の割合は類似していた。また、ベースラインの T 細胞分画の割合を全身両方の治療歴の有無別に評価した結果、既治療被験者と未治療被験者では意義のある差はみられなかった。
- Ipilimumab の CL は既治療及び未治療の悪性黒色腫患者の間で同様であることから、これらの両集団に Ipilimumab 3 mg/kg を投与したときの曝露量は同程度であることが示唆される。

- E-R 解析の結果から、OS に対する Ipilimumab のベネフィットは、治療歴の有無（既治療対未治療）及び免疫療法歴の有無に左右されないことが示唆される。
- 投与期間中の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は、既治療及び未治療の被験者の間で同様である。
- 既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を投与した場合、両者の生存期間は同程度と考えられる。
- 日本人患者を対象とした CA184396 試験における有効性、安全性、PK 及び免疫原性成績の探索的評価において、既存の海外悪性黒色腫患者集団との間にいずれも臨床的に意味のある差異は認められなかった。したがって、日本人の進行期悪性黒色腫患者では、海外における推奨用量と同じ用法・用量が推奨される。

6 参考文献

- 1) Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2184-2204.
- 2) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93:2645-2668.
- 3) Weber JS, Hamid O, Chasalow SD, et al. Ipilimumab increases activated T-cells and Enhances Humoral Immunity in Patients with Advanced Melanoma. *J Immunother* 2012; 35:89-97.
- 4) Seitz K, Zhou H. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potentials for Therapeutic Monoclonal Antibodies: Reality Check. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:1104-18.
- 5) Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(4):497-503.
- 6) Ando Y. Carboplatin dosing for adult Japanese patients. *Nagoya journal of medical science.* 2014-02;76:1-9.
- 7) Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Chadwick R, Calvert AH, Harrap KR. Pharmacokinetics of cisdiammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. *Cancer Res*, 1984; 44: 1693–1697.
- 8) Paraplatin (carboplatin), US Package Insert.
- 9) Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2005.
- 10) Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010.
- 11) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.
- 12) Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, et al. Phase I Study of Vorinostat in Patients With Advance Solid Tumors and Hepatic Dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4507-4512.
- 13) Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CH, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: A study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol.* 2008; 25:563-569.
- 14) Patel H, Egorin MJ, Remick SC, et al. Comparison of Child Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction: Implications for chemotherapy dosing. *J Clin Oncol.* 2004; 22,14S Suppl, 2004: 6051.
- 15) Ji RR, Chasalow SD, Wang L, et al. An immune -active tumor microenivroment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61:1019-1031.
- 16) Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol* 2006; 134(6):596-601.

- 17) Ege H, Gertz MA, Markovic SN et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. *Br J Haematol* 2008;141:792-98.
- 18) Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res.* 2009; 69(13):5383-91.
- 19) Guidance for Industry, Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2002.
- 20) Ipilimumab Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2012

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

ブリストル・マイヤーズ株式会社

略号一覧

略号	英語	日本語
ALC	Absolute Lymphocytic Count	リンパ球絶対数
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
BOR	Best Overall Response	最良総合効果
BORR	Best Objective Response Rate	奏効率
CR	Complete Response	完全奏効
CRF	Case Report Form	症例報告書
DCR	Disease Control Rate	病勢コントロール率
DTIC	Dacarbazine	ダカルバジン
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	－
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase	インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ
IFN- α	Interferon- α	インターフェロン- α
IL-2	Interleukin-2	インターロイキン-2
IRC	Independent Review Committee	独立レビュー委員会
ITT	Intent-To-Treat	－
LDH	Lactose Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mWHO	Modified World Health Organization	－
NCI	National Cancer Institute	米国国立癌研究所
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
SD	Stable Disease	安定
SPD	Sum of the Products of the Greatest Diameters	二方向積和
TTP	Time to Progression	無増悪期間
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
US	United States	アメリカ合衆国

目次

1	背景及び概観	10
1.1	有効性評価に用いた臨床試験	10
1.2	試験デザイン	15
1.2.1	MDX010-20 試験	18
1.2.2	CA184022 試験	20
1.2.3	CA184004 試験	21
1.2.4	MDX010-08 試験	21
1.2.5	CA184024 試験	22
1.2.6	CA184332 試験	22
1.2.7	CA184338 試験	23
1.2.8	CA184396 試験	23
1.3	有効性の評価項目及び解析方法	24
1.3.1	解析対象集団	24
1.3.2	有効性の評価項目	24
1.3.3	抗腫瘍効果の判定	25
1.3.4	統計解析	25
1.3.5	部分集団解析	26
2	個々の試験結果の要約	27
2.1	MDX010-20 試験（評価資料）	27
2.2	CA184022 試験（評価資料）	38
2.3	CA184004 試験（評価資料）	40
2.4	MDX010-08 試験（評価資料）	42
2.5	CA184024 試験（参考資料）	43
2.6	CA184332 試験（参考資料）	44
2.7	CA184338 試験（参考資料）	45
2.8	CA184396 試験（評価資料）	45
3	全試験を通しての結果の比較と解析	49
3.1	既治療例における有効性	49
3.1.1	試験対象集団	49
3.1.1.1	被験者の内訳	49
3.1.1.2	被験者背景、疾患特性、前治療歴	51
3.1.1.3	投与状況	55
3.1.2	有効性の結果	59
3.1.2.1	OS	59

3.1.2.2	BORR、DCR 及び PFS	61
3.1.2.3	既治療例における長期の生存及び奏効期間	63
3.1.3	HLA-A2*0201 タイプ別の Ipilimumab の有効性について	64
3.2	未治療例における有効性	66
3.2.1	未治療、既治療別の有効性	66
3.2.1.1	試験対象集団	66
3.2.1.1.1	被験者の内訳	66
3.2.1.1.2	被験者背景、疾患特性	69
3.2.1.1.3	投与状況	72
3.2.1.2	有効性の結果の比較	72
3.2.1.2.1	OS	72
3.2.2	化学療法未治療、化学療法既治療別の有効性	77
3.2.2.1	試験対象集団	77
3.2.2.1.1	被験者の内訳	77
3.2.2.1.2	被験者背景、疾患特性	78
3.2.2.1.3	投与状況	78
3.2.2.2	有効性の結果の比較	78
3.2.2.2.1	OS	78
3.2.3	未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の生存成績	79
3.3	日本人における有効性（CA184396 試験）	82
3.4	部分集団における結果の比較	82
3.4.1	被験者背景、疾患特性及び前治療歴別の部分集団解析	82
4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	85
5	効果の持続、耐薬性	87
6	結論	88
7	参考文献	90
8	付録	92

表一覧

表 1.1-1	有効性評価に用いた臨床試験（海外試験）	11
表 1.1-2	有効性評価に用いた臨床試験（国内試験）	14
表 1.1-3	海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184004 及び CA184022）統合に 用いた試験及び対象集団の内訳（前治療歴別及び前化学療法歴別、ITT 集団）	15
表 1.2-1	試験対象集団の要約-進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab 3 mg/kg の臨床試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）	16
表 2.1-1	OS-MDX010-20 試験（ITT 集団）	28
表 2.1-2	各評価時点の生存率-MDX010-20 試験（ITT 集団）	30
表 2.1-3	有効性の副次評価項目-MDX010-20 試験（ITT 集団）	31
表 2.1-4	Ipilimumab 投与による長期の奏効（2 年以上）-MDX010-20 試験（奏効例）	34
表 2.1-5	臨床効果に対する副腎皮質ステロイドの影響（MDX010-20 試験、ITT 集団）	35
表 2.1-6	奏効の維持に対する副腎皮質ステロイドの影響（MDX010-20 試験、奏効例）	36
表 2.2-1	既治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性-CA184022 試験	39
表 2.3-1	予測バイオマーカーの主な結果-CA184004 試験	41
表 2.3-2	既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性-CA1840004 試 験	41
表 2.4-1	化学療法未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性-MDX010-08 試験 ...	43
表 2.5-1	OS-CA184024 試験（ITT 集団）	44
表 2.8-1	mWHO 規準に基づく有効性-CA184396 試験（投与例）	47
表 3.1.1.1-1	被験者の内訳-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）	50
表 3.1.1.2-1	被験者背景及び疾患特性-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）	52
表 3.1.1.2-2	前治療歴-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）	54
表 3.1.1.3-1	投与状況-既治療（MDX010-20 試験）	56
表 3.1.1.3-2	投与状況-未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合）	57
表 3.1.1.3-3	投与状況-未治療、既治療別（MDX010-08 試験）	58
表 3.1.2.1-1	OS-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）	60
表 3.1.2.2-1	BORR、DCR 及び PFS-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集 団）	62
表 3.1.2.3-1	Ipilimumab 投与例における長期生存-既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）	63

表 3.1.2.3-2	Ipilimumab 投与例における長期的な奏効期間（MDX010-20 試験、奏効例） ...	64
表 3.2.1.1.1-1	被験者の内訳-未治療、既治療別（MDX010-08 試験、ITT 集団）	67
表 3.2.1.1.1-2	被験者の内訳-未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、ITT 集団）	68
表 3.2.1.1.2-1	被験者背景及び疾患特性-未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）	70
表 3.2.1.2.1-1	OS-未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）	73
表 3.2.1.2.1-2	OS-未治療、既治療別（Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団）	76
表 3.2.3-1	有効性の評価に用いた試験における OS	81

図一覧

図 2.1-1	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-MDX010-20 試験 (ITT 集団)	29
図 2.1-2	投与群別の PFS-MDX010-20 試験 (ITT 集団)	33
図 2.5-1	投与群別の OS-CA184024 試験 (ITT 集団)	44
図 2.8-1	PFS-CA184396 試験 (投与例)	48
図 3.1.3-1	HLA タイプ別の OS の Kaplan-Meier プロット-CA184004/CA184022 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 群と MDX010-20 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 群の比較	65
図 3.2.1.2.1-1	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-未治療、既治療別 (MDX010-08 試験、ITT 集団)	74
図 3.2.1.2.1-2	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-未治療、既治療別 (CA184004/CA184022 試験統合、ITT 集団)	75
図 3.2.1.2.1-3	未治療例における OS の Kaplan-Meier 生存曲線 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団)	76
図 3.2.1.2.1-4	既治療例における OS の Kaplan-Meier 生存曲線 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団)	77
図 3.4.1-1	被験者背景及び疾患特性の部分集団解析：OS ハザード比及び 95%信頼区間の Forrest plot-MDX010-20 試験-Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群の比較	83
図 3.4.1-2	治療歴別の部分集団解析：OS ハザード比及び 95%信頼区間の Forrest plot-MDX010-20 試験-Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群の比較	84

付録一覧

付録 8-1	mWHO による効果判定基準	92
付録 8-2	被験者の内訳-MDX010-20 試験（登録例）	94
付録 8-3	被験者背景及び疾患特性-MDX010-20 試験（ITT 集団）	95
付録 8-4	導入期における Ipilimumab の投与状況-MDX010-20 試験（投与例）	96
付録 8-5	MDX010-20 試験での gp100 群の実際の生存曲線と予測による生存曲線の比較	97
付録 8-6	メタアナリシスに使用した 8 試験の試験背景と患者背景一覧	98
付録 8-7	被験者の内訳-CA184022 試験（登録例）	101
付録 8-8	被験者背景及び疾患特性-CA184022 試験（ITT 集団）	102
付録 8-9	導入期及び維持期における Ipilimumab の投与状況-CA184022 試験（投与例）	104
付録 8-10	被験者の内訳-CA184004 試験（登録例）	105
付録 8-11	被験者背景及び疾患特性-CA184004 試験（ITT 集団）	106
付録 8-12	導入期における Ipilimumab の投与状況-CA184004 試験（投与例）	108
付録 8-13	被験者の内訳-MDX010-08 試験（登録例、初期サイクル）	109
付録 8-14	被験者の内訳-MDX010-08 試験（クロスオーバーサイクル）	110
付録 8-15	被験者背景及び疾患特性-MDX010-08 試験（ITT 集団）	111
付録 8-16	Ipilimumab の投与状況- MDX010-08 試験（投与例、初期サイクル）	112
付録 8-17	被験者の内訳-CA184396 試験（登録例）	113
付録 8-18	被験者背景及び疾患特性-CA184396 試験（投与例）	114
付録 8-19	各被験者における全身療法-CA184396 試験（投与例）	118
付録 8-20	導入期における Ipilimumab の投与状況-CA184396 試験（投与例）	134
付録 8-21	被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（MDX010-20 試験、ITT 集団）	135
付録 8-22	被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（MDX010-08 試験、ITT 集団）	136
付録 8-23	被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、ITT 集団）	137
付録 8-24	被験者背景及び疾患特性-化学療法未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）	138
付録 8-25	投与回数-化学療法未治療、既治療別（MDX010-20 試験、投与例）	140
付録 8-26	投与回数-化学療法未治療、既治療別（MDX010-08 試験、投与例）	141
付録 8-27	投与回数-化学療法未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、投与例）	142
付録 8-28	OS-化学療法未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）	143
付録 8-29	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-化学療法未治療、既治療別（MDX010-20 試験、ITT 集団）	144

付録 8-30	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-化学療法未治療、既治療別 (CA184004 試験及び CA184022 試験の統合、ITT 集団)	145
付録 8-31	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-化学療法未治療 (MDX010-08 試験、ITT 集団)	146
付録 8-32	OS-化学療法未治療、既治療別 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団)	146
付録 8-33	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-化学療法未治療例 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団)	147
付録 8-34	OS の Kaplan-Meier 生存曲線-化学療法既治療例 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合、ITT 集団)	148
付録 8-35	部分集団解析における OS ハザード比及び 95%信頼区間の Forrest plot-MDX010-20 試験-Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法群の比較	149

1 背景及び概観

1.1 有効性評価に用いた臨床試験

切除不能又は転移性悪性黒色腫（以下、進行期悪性黒色腫）を対象に海外及び国内で実施された Ipilimumab の有効性を検討した臨床試験の一覧を、それぞれ表 1.1-1 及び表 1.1-2 に示す。これらの試験結果に基づき、既治療の進行期悪性黒色腫患者及び未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を評価した。

本申請資料では、進行期悪性黒色腫に対し、ダカルバジン（以下、DTIC）等の化学療法又はインターロイキン-2（以下、IL-2）等の免疫療法の治療歴がある患者を「既治療例」、化学療法及び免疫療法のいずれの治療歴もない患者を「未治療例」と定義した。また、この定義とは別に、治療歴を化学療法に限定して、化学療法の治療歴がある患者を「化学療法既治療例」、化学療法の治療歴がない患者を「化学療法未治療例」と別途定義した。評価資料と位置付けた海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）における解析対象集団を既治療例・未治療例、化学療法既治療例・化学療法未治療例別に表 1.1-3 に示す。

既治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性は、主に、海外第 3 相試験（MDX010-20）の結果により評価し、本試験をピボタル試験と位置付けた。さらに、Ipilimumab 3 mg/kg を投与したその他の海外評価資料（CA184022、CA184004 及び MDX010-08 試験）の結果も合わせ包括的に既治療例での有効性を評価した（3.1 項）。

未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を評価するため、前述した 2 つの定義（解析対象集団）を用いて、前治療の有無別（未治療と既治療、化学療法未治療と化学療法既治療）に既治療の進行期悪性黒色腫患者の有効性と比較した。また、未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を支持するため、未治療例を対象とした 2 つの海外観察試験（CA184332 及び CA184338）の結果を示し、未治療例を対象とした海外第 3 相試験（CA184024）と比較した（3.2 項）。

さらに、日本人の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性は、国内第 2 相試験（CA184396）の結果により評価した。本資料は、CA184396 試験における最終被験者の投与終了 90 日後のデータベースロック日（20██ 年 █ 月 █ 日）までに得られたデータに基づいて作成された治験総括報告書に従って作成した（3.3 項）。

表 1.1-1 有効性評価に用いた臨床試験（海外試験）

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
MDX010-20 [評価資料]	既治療の切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者 (HLA-A*0201 陽性例)	第 3 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	<p><u>導入期：</u> 以下のいずれかの群に 1:3:1 の割合でランダム割付けをする。 gp100 群：Ipilimumab のプラセボと悪性黒色腫ペプチドワクチン（gp100）を 3 週間隔で 4 回投与する。 Ipi 3 mg/kg + gp100 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 を 3 週間隔で 4 回投与する。 Ipi 3 mg/kg 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 プラセボを 3 週間隔で 4 回投与する。</p> <p><u>再導入期：</u> 適格被験者を対象に導入期と同様の用法用量で投与する。</p>	<p>主要：OS（Ipi 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の比較） 副次：OS（Ipi 3 mg/kg + gp100 群と Ipi 3 mg/kg 群、gp100 群と Ipi 3 mg/kg 群の比較）、BORR、奏効期間、PFS、TTP、QOL</p>	<p>gp100 = 136/132 3 mg/kg + gp100 = 403/380 3 mg/kg = 137/131</p> <p>合計= 676/643</p>
CA184022 [評価資料]	既治療の切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	<p>Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg のいずれかの群に 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。 <u>導入期：</u> Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する。 <u>維持期：</u> PD、投与中止を要する毒性の発現、同意の撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg を 12 週間隔で投与する。</p>	<p>主要：BORR 副次：BORR の用量反応性、BORR の 3 用量群間の差、Week 12 の無増悪生存率、DCR、PFS、OS、1 年生存率、奏効期間及び奏効期間が 24 週以上の被験者の割合、奏効までの期間、QOL</p>	<p>0.3 mg/kg = 73/72 3 mg/kg = 72/71 10 mg/kg = 72/71</p> <p>合計= 217/214</p>

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
CA184004 [評価資料]	既治療又は未治療の切除不能なステージIII又はステージIVの悪性黒色腫患者	第2相、ランダム化、二重盲検、多施設共同	導入期：Ipilimumab 3又は10 mg/kgを3週間隔で4回投与する。 維持期：PD、投与中止を要する毒性の発現又は同意撤回まで、Ipilimumab 3又は10 mg/kgを12週間隔で投与する。	主要： バイオマーカー 副次：BORR、DCR、Week 12の無増悪生存率、PFS、OS、1年生存率、奏効期間及び奏効期間が24週以上の被験者の割合、奏効までの期間	3 mg/kg = 40/40 10 mg/kg = 42/42 合計= 82/82
MDX010-08 [評価資料]	化学療法未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者	第2相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同	Ipilimumab 3 mg/kgを4週間隔で4回投与する単独療法群又は Ipilimumab 3 mg/kgを4週間隔で4回投与し、DTIC 250 mg/m ² を4週間隔で最大6サイクルまで5日間連続投与する併用療法群にランダム割付けをする。 初期サイクル：2群ともに Ipilimumab 3 mg/kgを4週間隔で4回投与する。 クロスオーバーサイクル：初期サイクルで Ipilimumab の単独療法を受けた被験者に PD を認めた場合に、DTIC との併用療法を可とした。	主要：BORR 副次：PFS、奏効期間、奏効までの期間及び安定期間	3 mg/kg = 40/39 3 mg/kg + DTIC = 36/35 合計= 76/74
CA184024 [参考資料]	未治療の切除不能なステージIII又はステージIVの悪性黒色腫患者	第3相、ランダム化、二重盲検、2群、多施設共同	Ipilimumab + DTIC 又はプラセボ+ DTIC のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。 導入期： 1) Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボを3週間隔で4回投与する。 2) オープンラベル下で DTIC 850 mg/m ² を3週間隔で Week 22 まで投与する。 維持期：PD、投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボを12週間隔で投与する。	主要：OS 副次：PFS、DCR、BORR、1、1.5 及び2年生存率推定値 [3年生存率推定値（事後解析）]、奏効期間、奏効までの期間	10 mg/kg + DTIC = 250/247 DTIC = 252/251 合計= 502/498

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
CA184332 [参考資料]	未治療のステージIII又はステージIVの悪性黒色腫患者	レトロスペクティブ 観察コホート試験	Ipilimumab 3 mg/kg	主要：OS	中間解析 157
CA184338 [参考資料]	未治療のステージIII又はステージIVの悪性黒色腫患者	レトロスペクティブ 観察コホート試験	Ipilimumab 3 mg/kg	主要：OS	中間解析 273

出典：MDX010-20 試験、CA184022 試験、CA184004 試験、MDX010-08 試験、CA184024 試験、CA184332 試験、CA184338 試験の各 CSR

OS = 全生存期間、BORR = 奏効率、PFS = 無増悪生存期間、TTP = 無増悪期間、DCR = 病勢コントロール率、PD = 進行、DTIC = ダカルバジン

表 1.1-2 有効性評価に用いた臨床試験（国内試験）

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け 例数/投与例数
CA184396 （評価資料）	化学療法未治療又は既治療の切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者	第 2 相、オープンラベル、単群	導入期： Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する。	主要：安全性 副次：BORR 探索：DCR、OS、PFS	26 [*] /20

出典：CA184396 試験 CSR

OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、BORR = 奏効率、DCR = 病勢コントロール率

* 登録例

表 1.1-3 海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184004 及びCA184022）統合に用いた試験及び対象集団の内訳（前治療歴別及び前化学療法歴別、ITT集団）

Study	Treatment Group	No. Rndomized	Prior Systemic Anti-cancer Therapy		Prior Chemotherapy Use	
			Previously Untreated	Previously Treated	Chemo Naive	Chemo Pretreated
MDX010-20	3 mg/kg	137	0	137	13	124
	3 mg/kg + gp100	403	0	403	33	370
MDX010-08	3 mg/kg	40	20	20	40	0
	3 mg/kg + DTIC	36	22	14	35	1
CA184004/ CA184022 ^a	3 mg/kg	112	15	97	25	87
Total	Any ipi	728^b	57	671	146	582
Pooled	3 mg/kg monotherapy	289^c	35	254	78	211

Abbreviations: Chemo = chemotherapy, dacarbazine = DTIC, ipi = Ipilimumab

Source: Refer to Table 1.2.1.1 of the Summary of Clinical Efficacy

^a Data are pooled for CA184004 and CA184022, as the two studies have a similar design, follow-up, and dosing regimen (refer to SCE).

^b Randomized subjects treated with Ipilimumab 3 mg/kg including combination therapy.

^c Randomized subjects treated with Ipilimumab 3 mg/kg monotherapy.

1.2 試験デザイン

有効性評価に用いた各試験の試験デザインを要約する。試験デザインの詳細は各試験の総括報告書に記載した。

海外で実施された進行期悪性黒色腫患者を対象とした 4 つのランダム化試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）の試験対象集団の比較を表 1.2-1 に要約した。Ipilimumab の臨床試験における対象患者は、すべての M 分類、広範囲におよぶ転移、年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、ECOG PS）が 1 以下など、進行期悪性黒色腫を特徴づける予後因子を有する患者であった。なお、自己免疫疾患を有する患者及び活動性の脳転移を有する患者は除外された。ただし、CA184022 試験のみ、病状が安定している脳転移を有する患者についても除外された。

表 1.2-1 試験対象集団の要約-進行期悪性黒色腫患者を対象としたIpilimumab 3 mg/kgの臨床試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及びMDX010-08）

Ipilimumab dosing ^a Dose schedule Study	Every 3 weeks			Every 4 weeks
	Induction and re-induction	Induction and maintenance		Induction only
	MDX010-20	CA184022	CA184004	MDX010-08 ^c
Number randomized (N=863)	403 - ipi + gp100 137 - ipi monotherapy 136 - gp100	71 ^b	40	40 - ipi monotherapy 36 - ipi+DTIC
Eligibility criteria				
Stage III (unresectable) / IV	√	√	√	√
Measurable disease	√	√	√	√
Previously untreated	-	-	√	√
Pre-treated ^d	√	√ ^e	√	√
ECOG PS 0 or 1	√	√	√	-
Karnofsky score ≥60%	-	-	-	√
Stable brain metastases ^f	√	-	√	√
Active brain metastases	-	-	-	-
Autoimmune Disease	-	-	-	-
Prior vaccines	√	√	√	-
Response endpoints based on IRC	-	√	-	-

^a Induction dosing is for 12 weeks and maintenance dosing every 12 weeks.

^b Additional 1 subject was previously untreated (included in Section 2 tables but not in Section 3 tables and figures)

^c Subjects alive at the end of MDX010-08 were eligible for entry in MDX010-28 and survival data was collected in MDX010-28.

- ^d Pre-treated subjects are defined as subjects with prior systemic anti-cancer therapy received for the stage of disease under study (excluding adjuvant therapy). For MDX010-20 and MDX010-08, pre-treated subjects are defined as subjects with prior systemic anti-cancer therapy (ie, no restriction on adjuvant therapy setting since this information is not available in the CRF).
- ^e Progressive disease, no response in 3 months, and/or intolerance after any therapy.
- ^f Subjects could have had prior brain metastasis that had been previously treated.
- ipi: ipilimumab, √: included, -: excluded

1.2.1 MDX010-20 試験

本試験は既治療の進行期悪性黒色腫患者（HLA-A*0201 陽性例）を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較第3相試験であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法、Ipilimumab 3 mg/kg と悪性黒色腫ペプチドワクチン（以下、gp100）の併用療法及びgp100 単独療法の有効性及び安全性を評価した。

主要目的、副次目的

主要目的は、Ipilimumab + gp100 併用療法と gp100 単独療法で全生存期間（以下、OS）を比較することであった。主な副次目的は、Ipilimumab + gp100 併用療法と Ipilimumab 単独療法及び gp100 単独療法と Ipilimumab 単独療法での OS の比較、安全性、奏効率（以下、BORR）、奏効期間、無増悪生存期間（以下、PFS）及び無増悪期間（以下、TTP）の確認であった。

対象患者

対象は HLA-A2*0201 陽性の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者で、1 レジメン以上の前治療により、(1) 奏効〔部分奏効（以下、PR）又は完全奏効（以下、CR）〕が得られたが、後に再発が認められた患者、(2) 奏効（PR 又は CR）が得られなかった患者又は (3) 耐容できない毒性がみられた患者とした。なお、被験者は BRAF 変異の有無にかかわらず登録された。

試験デザイン

本試験は、多施設共同（13 カ国、125 施設）、ランダム化、二重盲検比較試験であり、独立データモニタリング委員会による監視の下で実施された。また、対照群の gp100 は転移性悪性黒色腫での有効性を示唆する公表データに基づき設定された。本試験はスクリーニング期、導入期及び追跡調査期の3期から構成された。

スクリーニング期

同意取得後、ベースライン時の M 分類（「M0、M1a 又は M1b」 vs 「M1c」）及び IL-2 による前治療の有無を層別因子として、スクリーニング期で適格と判断された患者は、二重盲検下で Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg (+ gp100 プラセボ) 群又は gp100 (+ Ipilimumab プラセボ) 群のいずれかに 3 : 1 : 1 の割合でランダム割付けされた。

導入期

導入期では、Ipilimumab 又はそのプラセボを 90 分かけて静脈内投与し、3 週間隔で計 4 回投与した。gp100 又はそのプラセボは Ipilimumab の投与直後に皮下注射により投与した。

治験薬と関連のある有害事象によって Week 12 より前に投与を中止した被験者〔進行（以下、PD）ではない場合〕には、投与中止後も Week 12 を含むすべての来院及び試験手順を実施し、必要に応じて追加の腫瘍評価を行うこととした。投与を受けたすべての被験者について、Week 12、16、24 及び以降 3 カ月ごとの腫瘍評価が規定されたが、いずれかの時点で PD が認められ、投与継続不能となった被験者には、追加の腫瘍評価は不要とした。治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した、安定（以下、SD）、PR 又は CR の被験者には、投与中止後も治験実施計画書に基づきすべての来院及び試験手順を実施することとした。抗腫瘍効果は modified WHO（以下、mWHO）規準を用いて評価した。なお、Week 12 から 3 カ月以上 SD を示した後に PD を認めた被

験者又は導入期に奏効（CR 又は PR）を認めた後に PD を認めた被験者は、最初に割り付けられたレジメンでの再導入を可能とした。これらの被験者は、再導入の適格基準を満たし続け、投与中止基準に該当しない限り、導入期と同様の投与方法で継続することとした。

追跡調査期

導入期完了後は追跡調査期に移行し、有効性及び安全性について追跡調査を実施した。

主要評価項目、被験者数設定の根拠

本試験では当初、BORR を主要評価項目として、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と各単独療法群を比較する計画であり、目標被験者数を 750 例としていた。その後、規制当局との相談時に OS を本試験の主要評価項目とすることが推奨されていたこと及び第 2 相試験のデータが蓄積されたことにより、従来の腫瘍縮小効果の評価項目よりも、OS の方がよりの確に Ipilimumab のベネフィットを評価できることが明らかになったことから、主要評価項目を OS に変更した。目標被験者数は新しい主要評価項目に基づき変更され、本試験で収集した開鍵前の生存データ及び文献に基づき検討した結果、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び gp100 群の OS の差を検出力 90% の log-rank 検定（有意水準 0.05）を用いて検出するためには、2 群で計 385 件のイベント及び計 500 例の被験者数が必要であった。したがって、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群のイベント数の比を 3 : 1 : 1 と仮定すると、3 群では計 481 件のイベントが必要であった。これらに基づき、試験全体として 650 例を超える被験者数を目標とした。

解析対象集団、解析方法

有効性は、ランダム割付けされた全被験者〔以下、intent-to-treat (ITT) 集団〕を対象に評価した。主要解析では、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の差の層別 log-rank 検定を行い、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて比較した。層別因子として、ベースライン時の M 分類（「M0、M1a 又は M1b」 vs 「M1c」）及び IL-2 による前治療の有無の 2 つを用いた。中央値及びその 95% 信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により算出した。

副次解析として、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較及び gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較を行った。また、生存率の両側 95% CI をブートストラップ法により算出した。その他の Time to event analysis（PFS 及び TTP）についても、OS と同様の方法で解析した。BORR 及び病勢コントロール率（以下、DCR）とその正確な両側 95% 信頼区間は Clopper-Pearson 法で算出した。BORR の群間差は、層別因子で層別した層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。奏効期間は、奏効例を対象として投与群別に要約統計量を算出した。

対照薬として gp100 を使用した理由

MDX010-20 試験は、承認された治療法も標準療法とされる治療法もない予後不良の既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象に実施された。標準療法がない状況から、gp100 : 209-217 (210M) 及び 280-288 (288V) から成る gp100 ペプチドワクチンを MDX010-20 試験の対照薬として選択した。これまでに、悪性黒色腫患者を対象とした複数の臨床試験において、gp100 ペプチドワクチンの安全性及び有効性成績が多数報告されている^{1),2),3),4),5),6),7),8),9),10),11),12),13),14),16),17),18)}。

第1相及び第2相試験において、gp100 : 209-217 (210M) の単独療法又はその他の免疫療法との併用療法による免疫学的活性が検討され、ペプチドワクチンが、チロシナーゼなどの他のワクチンと比較して免疫原性が高いことが確認された¹²⁾。また、T 前駆細胞数の増加¹⁷⁾、エフェクターT 細胞反応の亢進²⁾、効果の長期持続¹⁴⁾及び結合活性の高いT 細胞の誘導¹⁰⁾も報告された。さらに、ステージ I~III の悪性黒色腫患者において、gp100 : 209-217 (210M) による初回接種後、所属リンパ節 (vaccine-draining lymph nodes) で、増殖能の高いペプチド特異的なセントラルメモリー及びエフェクターメモリーCD8 陽性T 細胞数の増加が誘導された⁷⁾。

計 381 例が組み入れられた米国国立癌研究所 (NCI) による様々なペプチドワクチンの試験から算出した BORR は 2.9%であった。このうち、gp100 ペプチドワクチンが接種された 100 例での BORR は 2%であった¹⁾。これらのデータと免疫学的データを総合すると、ペプチドワクチンは免疫原性を示すが、単独療法によりある程度の臨床効果は示すものの十分ではなく、他の免疫療法を追加する必要があるとの結論が裏付けられた⁵⁾。

複数の非ランダム化試験において、上記いずれかの gp100 ペプチド又はその両方と高用量又は低用量 IL-2 及びインターフェロン- α (IFN- α) などのサイトカインとの併用療法が検討された^{3),5),9),11),14)}。gp100 : 209-217 (210M) に低用量 IL-2¹³⁾又は IFN- α ¹¹⁾を併用した、それぞれ 26 例及び 10 例の全例で臨床効果が認められなかった。一方、高用量 IL-2 との併用では BORR 38%と報告された³⁾。NCI で治療を受けた進行期悪性黒色腫患者 684 例の症例では、IL-2 と gp100 : 209-217 (210M) 併用療法を受けた患者 (N = 150) の BORR が 22.3%であったのに対し、IL-2 単独療法を受けた患者 (N = 305) では 12.8%であった (報告された p 値 = 0.01)¹⁴⁾。

以上のとおり、複数の臨床試験データから、gp100 ペプチドの gp100:209-217(210M) 及び 280-288 (288V) によりエフェクターT 細胞反応が誘導されるほか、gp100 : 209-217 (210M) によって IL-2 の臨床効果が増強される可能性が示唆されている。

既治療の進行期悪性黒色腫患者では承認された治療法も標準療法もなかったこと、治験への参加が治療の選択肢の一つとされていた状況であったこと¹⁵⁾、また、上記の広範な臨床結果を考慮すると、十分に検討がなされた gp100 ペプチドワクチンを MDX010-20 試験の対照薬として使用することは妥当であったと考えられる。

1.2.2 CA184022 試験

本試験は既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab 単独療法のランダム化二重盲検第2相試験であり、Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg 単独療法の有効性及び安全性を評価した。

主要目的は、mWHO 規準を用いて、Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg 単独療法の BORR を推定することであった。副次目的は、BORR の用量反応性を評価すること、Ipilimumab の各投与群における BORR の群間差を推定すること、PFS、DCR、OS などを推定することであった。

本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期の4期から構成された。同意取得後、スクリーニング期で適格と判断された患者は、二重盲検下で Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg のいずれかの投与群に 1:1:1 の割合でランダム割付けされた。目標被験者数は各群 70 例とした。導入期 (投与開始から Week 24) では、Ipilimumab を 90 分かけて静脈内投与し、3 週間隔 (Week

1、4、7 及び 10) で計 4 回投与した。導入期の腫瘍評価は、Week 12、16、20 及び 24 に実施した。導入期に PD を認めず、Ipilimumab が耐容可能な被験者は維持期 (Week 24～) に移行し、PD、投与中止を要する毒性の発現、同意の撤回又は試験終了まで 12 週間隔で投与を継続した。また、導入期 (又は維持期) に PD が認められなかった被験者は、PD が認められるまで腫瘍評価を実施した。BORR 及び DCR とその正確な両側 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法で算出した。OS 及び PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。

1.2.3 CA184004 試験

本試験は既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab 単独療法のランダム化二重盲検第 2 相試験であり、Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg 単独療法の有効性及び安全性を評価した。

主要目的は、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 単独療法の腫瘍縮小効果及び重篤な毒性の予測マーカー候補を特定することであった。副次目的は、mWHO 規準を用いて、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 単独療法の BORR を評価すること、DCR、PFS、OS を推定することなどであった。

本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期の 4 期から構成された。同意取得後、スクリーニング期で適格と判断された患者は、二重盲検下で Ipilimumab 3 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けされた。目標被験者数は各群 40 例とした。導入期 (投与開始から Week 24) では、Ipilimumab を 90 分かけて静脈内投与し、3 週間隔 (Week 1、4、7 及び 10) で計 4 回投与した。投与後の腫瘍評価は、Week 12、16、20 及び 24 に実施した。導入期に PD を認めず、Ipilimumab が耐容可能な被験者は維持期 (Week 24～) に移行し、PD、投与中止を要する毒性の発現、同意の撤回又は試験終了まで 12 週間隔で投与を継続した。また、導入期 (又は維持期) に PD が認められなかった被験者は、PD が認められるまで腫瘍評価を実施した。バイオマーカーと有効性の関連性は、腫瘍縮小効果が評価可能な被験者を対象に解析した。バイオマーカーと安全性の関連性は、治験薬投与例の全例を対象に解析した。バイオマーカーの解析では、治験責任医師が判定した最良総合効果 (以下、BOR) に基づく有効性の評価変数 (効果カテゴリー) を用いた。BORR 及び DCR とその正確な両側 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法で算出した。OS 及び PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。

1.2.4 MDX010-08 試験

本試験は化学療法未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の単独療法及び DTIC との併用療法のランダム化オープンラベル第 2 相試験であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法及び DTIC との併用療法の安全性及び有効性を評価した。

主要目的は Ipilimumab を反復投与したときの安全性と有効性のプロファイルを確認すること並びに DTIC との併用によって Ipilimumab の抗腫瘍効果が増強するか否かを確認することであった。副次目的は、腫瘍生検に基づき、腫瘍を標的とした免疫応答誘導を評価することなどであった。

同意取得後、スクリーニング期で適格と判断された患者は、Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 4 週間隔で計 4 回投与する群又は Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週間隔で計 4 回投与及び DTIC 250 mg/m² (4 週間隔で 5 日間連続投与し最大 6 サイクル) と併用投与する群にランダム割付けされた。目標被験者数は各群 23 例とした。初期サイクルの投与期間は 4 ヶ月間とした。初期サイクルでの腫瘍評価は Week 13 に実施した。初期サイクルの投与完了後は、被験者は 4 週毎に 3 回来院して追跡評価を受け、腫瘍評価は Week 21 及び 26 に実施した。その後 Week 105 までは 3 ヶ月毎に追跡評価を受けた。Ipilimumab 3 mg/kg 群にランダム割付けされた被験者は、初期サイクルで PD を認めた場合、DTIC との併用療法を投与するサイクルに移行することを可能とした (クロスオーバーサイクル)。PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。BORR 及び免疫関連効果の群間比較を目的とする Fisher 検定は実施されなかった。代わりに各群での 95%信頼区間を算出した。

1.2.5 CA184024 試験

本試験は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたランダム化二重盲検並行群間比較第 3 相試験であり、Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 併用療法及び DTIC 単独療法の有効性及び安全性を評価した。

主要目的は、Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 群と DTIC 単独療法群の OS を比較することであった。

本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期の 4 期から構成された。同意取得後、スクリーニング期で、適格と判断された患者は、二重盲検下で Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 又は DTIC + プラセボ (DTIC 単独療法) のいずれかの群に 1:1 の割合でランダム割付けされた。目標被験者数は各群 250 例とした。導入期では、Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボを 3 週間隔 (Week 1、4、7 及び 10) で計 4 回投与し、Week 1 から Week 22 まで非盲検下で DTIC を 3 週間隔で投与した。導入期に PD を認めず、Ipilimumab が耐容可能な被験者は維持期 (Week 24～) に移行し、PD、投与中止を要する毒性の発現、同意の撤回又は試験終了まで 12 週間隔で投与を継続した。また、導入期 (又は維持期) に PD が認められなかった被験者は、PD が認められるまで腫瘍評価を実施した。PD を認めた被験者又は導入期若しくは維持期での評価の継続を希望しない被験者は追跡調査期に移行した。有効性の主要解析では、投与群間の OS の差について、ランダム化時の層別因子であるベースライン時の M 分類 (M0、M1a、M1b 又は M1c) 及び ECOG PS (0 又は 1) で層別した両側有意水準 0.05 の log-rank 検定を行った。また、投与群を単一の共変量とし、ランダム化時の層別因子であるベースライン時の M 分類 (M0、M1a、M1b 又は M1c) 及び ECOG PS (0 又は 1) で層別した Cox 比例ハザードモデルにより、DTIC 単独療法群に対する Ipilimumab + DTIC 群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。

1.2.6 CA184332 試験

本試験は、米国の実臨床で Ipilimumab (Yervoy™) 3 mg/kg が投与された未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者を対象としたレトロスペクティブ観察コホート試験である。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価する試験であり、現在も継続中である。

主要目的は、患者背景及び疾患特性、有害事象の発現状況、治療内容、OSを確認することであった。

本試験では、iKnowMed と呼ばれる電子カルテシステムを利用している US Oncology Comprehensive Strategic Alliance (CSA) Network に属する医療機関で、20 年 月から 20 年 月までの間に実臨床で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を実施した未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者のうち、選択・除外基準を満たした（悪性黒色種以外の癌に対する治療を受けている患者、他の臨床試験に登録されている患者又は他の 1 次治療を受けたことがある患者を除く）157 例を対象とした。

本試験は、主に iKnowMed 電子カルテシステムを利用してデータ収集しており、生存情報については、Social Security Death Index や US Oncology's Financial Data Warehouse と呼ばれる公的に利用可能なデータによって補完している。なお、一部の診療録から抽出が必要なデータについては、eCRF で収集した。OS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。

1.2.7 CA184338 試験

本試験は、米国の実臨床で Ipilimumab (Yervoy™) 3 mg/kg が投与された未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者を対象としたレトロスペクティブ観察コホート試験である。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価する試験であり、現在も継続中である。

主要目的は、患者背景及び疾患特性、有害事象の発現状況、治療内容、OSを確認することであった。

本試験は、米国医療機関で 20 年 月から 20 年 月までの間に実臨床で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を実施した未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者のうち、選択・除外基準を満たした（悪性黒色種以外の癌に対する治療を受けている患者、他の臨床試験に登録されている患者又は他の 1 次治療を受けたことがある患者を除く）273 例を対象とした。これらの医療機関は、米国の広範な地域を網羅しており、米国における実臨床を評価するにあたり、より一般化可能性の高い結果が得られると考えられる。

本試験では、臨床試験と同様に、CRF を用いて、データ収集を行った。OS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。

1.2.8 CA184396 試験

本試験は化学療法未治療又は既治療の日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の単群オープンラベル第 2 相試験であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価した。

主要目的は Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性を評価することであった。副次目的は、mWHO 規準を用いて、Ipilimumab 単独療法の抗腫瘍効果 (BORR) を推定することであった。

対象は過去に化学療法未治療又は治療歴を有する切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者であり、ECOG PS が 0 又は 1、mWHO 規準に基づく測定可能病変、適切な骨髄機能、

腎機能、肝機能を有する患者が選択された。なお、自己免疫疾患を有する患者及び活動性の脳転移を有する患者は除外された。

本試験はスクリーニング期、導入期、毒性／PD 追跡調査期、生存追跡調査期の 4 期から構成された。同意取得後、スクリーニング期で適格と判断された患者は、導入期に移行し、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与された。再導入は実施しなかった。腫瘍評価は、スクリーニング時、Week 12、18、24 及びそれ以降は 12 週間隔で実施した。PD、耐容できない毒性の発現、あるいは導入期での治験薬投与の継続を希望しない被験者は追跡調査期に移行した。いずれの被験者においても、少なくとも最終被験者の投与開始後 1 年間は追跡調査を実施することとした。目標被験者数は 18 例とした。有効性の解析では、BORR 及び DCR をその正確な両側 95%信頼区間と共に推定した。

1.3 有効性の評価項目及び解析方法

1.3.1 解析対象集団

解析に用いた各集団の定義を以下に示す。

ランダム割付け例／ITT 集団：投与群にランダム割付けされた被験者。

投与例：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。観察試験（CA184332 及び CA184338）では Ipilimumab の投与を 1 回以上受けた被験者。

すべてのランダム化臨床試験（MDX010-20、CA184022、CA184004、MDX010-08 及び CA184024）では、ITT 集団を用いて解析を行った。非ランダム化臨床試験（CA184396）及び観察試験（CA184332 及び CA184338）では、投与例を用いて解析を行った。

1.3.2 有効性の評価項目

有効性の評価は以下の項目に基づいて評価した。

全生存期間（OS）

ランダム化臨床試験では、OS の定義は、ランダム割付け日から死亡日までの期間とし、死亡しなかった被験者は、最終生存確認日にて打ち切られた。CA184396 試験では、治験薬投与開始日から死亡日までの期間とし、死亡しなかった被験者は、最終生存確認日にて打ち切られた。観察試験（CA184332 及び CA184338）では Ipilimumab 投与開始日から死亡までの期間とし、死亡しなかった被験者及び最新の生存情報が不明の被験者は、最終生存確認日にて打ち切られた。

生存率

ランダム化臨床試験では、生存率の定義は、ランダム化を行った日から各時点（1 年、18 ヶ月及び 2 年後など）で被験者が生存している率とした。

観察試験（CA184332 及び CA184338）では、生存率の定義は、Ipilimumab 投与開始日から各時点（1 年後など）で被験者が生存している率とした。

奏効率（BORR）

BORR の定義は、BOR が CR 又は PR である被験者数のランダム割付け被験者数（CA184396

試験では投与例数) に対する割合とした。

病勢コントロール率 (DCR)

DCR の定義は、BOR が CR、PR 又は SD である被験者数のランダム割付け被験者数 (CA184396 試験では投与例数) に対する割合とした。

無増悪生存期間 (PFS)

ランダム化試験では、PFS の定義は、ランダム割付け日から PD 又はあらゆる原因による死亡までのいずれか早い時点までの期間とした。CA184396 試験では治験薬投与開始から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間とした。PD が確認されずに死亡した被験者は、死亡日に増悪したとみなした。PD が確認されずに生存した被験者は、最終の評価可能な腫瘍評価日にて打ち切られた。ベースライン後に腫瘍評価の記録がなく生存していた被験者は、ランダム割付け日 (CA184396 試験では治験薬投与開始日) にて打ち切られた。

無増悪期間 (TTP)

TTP の定義は、MDX010-20 試験では、ランダム割付け日から PD 又は PD に伴う死亡までのいずれか早い時点までの期間とした。

奏効期間

奏効期間の定義は、奏効 (CR 又は PR) が確認された日から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間とした。

1.3.3 抗腫瘍効果の判定

抗腫瘍効果は mWHO 規準を用いて評価した (付録 8-1)。ただし、MDX010-08 試験に関しては固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST version 1.0) を用いて評価した。

CA184022 試験及び CA184024 試験では、すべての腫瘍画像診断 (放射線像及び写真画像) を独立レビュー委員会 (以下、IRC) が盲検下で順に確認し、効果を判定した。MDX010-20 試験、CA184004 試験、MDX010-08 試験及び CA184396 試験では、治験責任医師が効果判定を行った。本概要では、CA184022 試験及び CA184024 試験の IRC 評価並びに MDX010-20 試験、CA184004 試験、MDX010-08 試験及び CA184396 試験の治験責任医師評価を、各治験実施計画書に基づき BORR として示す。

1.3.4 統計解析

各試験における主要な統計解析手法については、試験デザインの項 (1.2 項) に示した。

また、本概要では、3.2 項において、未治療例での有効性を評価するため、以下の統合解析を行った。

- 1) 個々の試験での前治療の有無別の評価：

CA184004 試験と CA184022 試験は、試験デザイン等が類似していることから統合し、MDX010-20 試験及び MDX010-08 試験の生存成績とともに評価した。

- 2) 統合データでの前治療の有無別の評価：

海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）を統合し、生存成績を評価した。

統合解析での OS は、個々の試験と同様 Kaplan-Meier 法を用いて推定した。なお、海外 4 試験の統合解析については、特定のサブグループで OS を推定する際、被験者数の多い試験が、より影響を与えやすいこと、さらに、導入期における投与間隔（MDX010-08 試験のみ 4 週間隔、他は 3 週間隔）、ランダム化割合（MDX010-20 試験では 3 : 1 : 1 に割付け、CA184022 試験では 1 : 1 : 1 に割付け、他は 1 : 1）、生存成績の調査期間などが異なることに注意し、解釈する必要があった。

1.3.5 部分集団解析

MDX010-20、CA184022、CA184004 及び CA184024 試験では、事前に定めた部分集団での解析を実施した。本概要では、年齢、性別、人種、M 分類の亜分類、ECOG PS、ベースライン時の乳酸脱水素酵素（以下、LDH）値、免疫療法の治療歴、IL-2 の治療歴、前治療の全身療法での効果及び実施地域について、OS の部分集団解析を行った MDX010-20 試験の結果のみ示す。なお、MDX010-20 試験では、抗がん剤治療歴の数又は種類、前治療での DTIC 化学療法の有無及び前治療のライン数（1 又は 2 以上）についても、OS の部分集団解析を実施した（3.4 項）。

2 個々の試験結果の要約

本項では、評価資料の有効性に関する試験結果を、参考資料は主要評価項目のみ要約し、詳細はモジュール 2.7.6 に示す。

2.1 MDX010-20 試験（評価資料）

被験者の内訳、被験者背景及び疾患特性

被験者の内訳を付録 8-2 に、被験者背景及び疾患特性を付録 8-3 に示す。ランダム割付けされた 676 例（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 403 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 137 例、gp100 群 136 例）を有効性の評価対象（ITT 集団）とした。このうち、643 例（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 380 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 131 例、gp100 群 132 例）が治験薬の投与を受けた。年齢（中央値）は 57 歳で、男性被験者は 59%（401/676 例）、白人被験者は 94.4%（638/676 例）、ステージ IV の被験者は 98.2%（664/676 例）であった。ベースライン時の M 分類が M1c 期の被験者は 71.4%（483/676 例）であり、37.6%（254/676 例）の被験者が LDH の基準値上限（以下、ULN）を超えていた。ECOG PS は、11 例（2 が 9 例、3 又は不明が各 1 例）を除いて 0～1 であった。被験者背景及び疾患特性は 3 群間で同様であった。

投与状況

導入期における Ipilimumab の投与状況を付録 8-4 に示す。計画された 4 回の投与を受けた被験者は半数以上であり、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 242 例（63.7%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 88 例（67.2%）、gp100 群で 78 例（59.1%）であった。投与回数の中央値はすべての投与群で 4.0 であり、投与回数の平均値は 3.3～3.4 であった。なお、643 例中 603 例の被験者（94%）は導入期のみでの投与を受け、再導入を受けた被験者は 40 例（6%）であった。

追跡調査の状況

MDX010-20 試験の成績は、最長 55 ヶ月までの十分な追跡調査期間に基づくものであり、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の被験者のうち、約 96%の被験者の最新の生存情報又は生存に関するデータカットオフ日（20██年██月██日）前 3 ヶ月以内に記録された生存情報から得られたものであった（【モジュール 5.3.5.1-1】、Supplemental Table 4.5.1）。追跡不能となった被験者の割合（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群でそれぞれ 0.7%、1.5% 及び 0.7%）は低かった。

有効性の結果、主要評価項目

MDX010-20 試験は、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群及び gp100 群に 3 : 1 の割合でランダム化された 500 例中、385 の死亡イベント数が観察されれば、両側有意水準 0.05 で 90%以上の検出力となる計画であった。ランダム化された 539 例において 425 件の死亡イベント数が観察された。さらに、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群に 1 : 1 の割合でランダム化された 273 例中、219 件の死

亡イベント数が観察され、両側有意水準 0.05 で 80%以上の検出力を有していた。

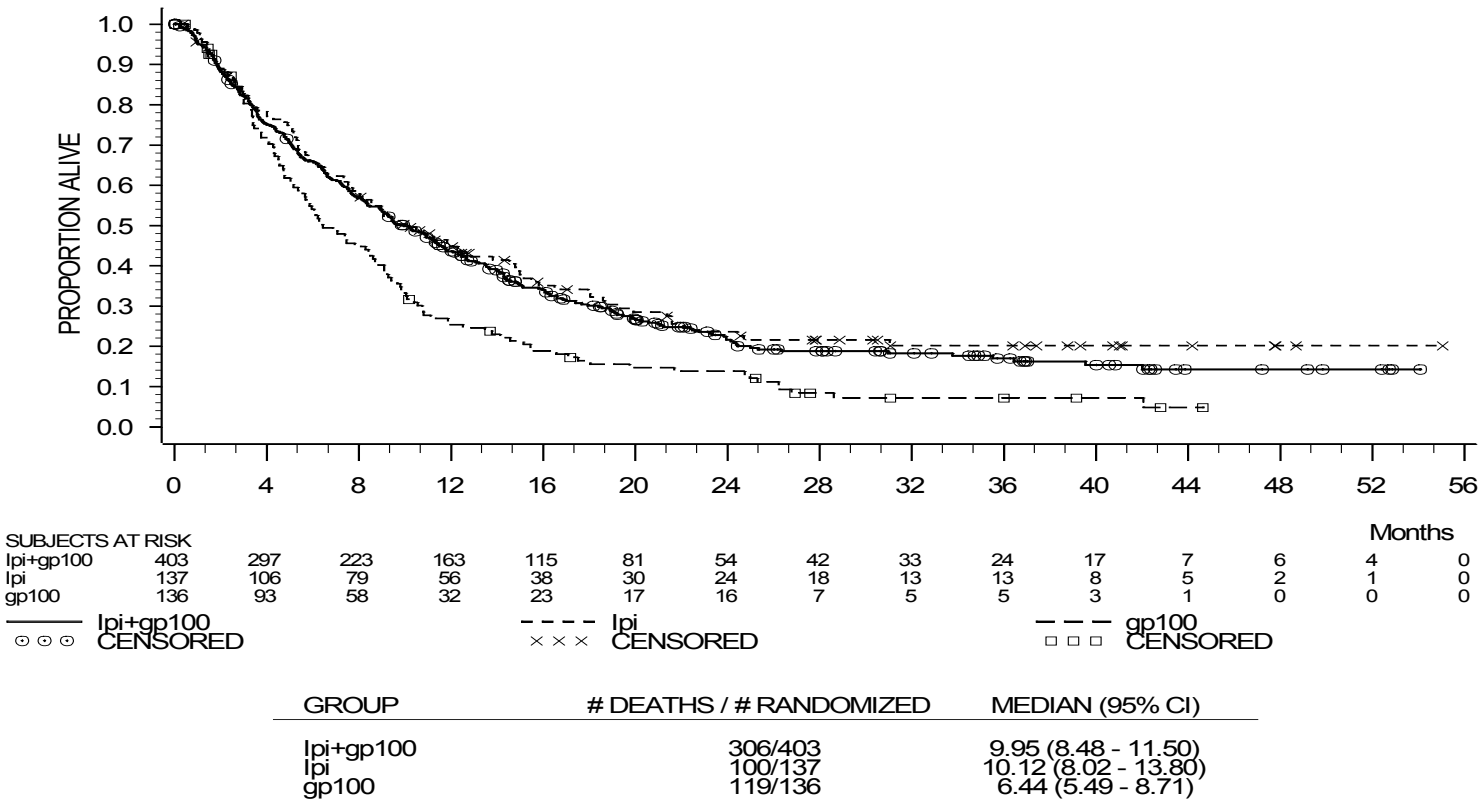
OS の結果を表 2.1-1 に示す。死亡リスクは gp100 群に比べ、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では 32% [ハザード比 = 0.68 (95% CI : 0.55, 0.85)、p = 0.0004]、Ipilimumab 3 mg/kg 群では 34% [ハザード比 = 0.66 (95% CI : 0.51, 0.87)、p = 0.0026] 統計学的に有意に低下した。一方、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の比較では、群間差は認められなかった [ハザード比 = 1.04 (95% CI : 0.83, 1.30)、p = 0.7575]。

表 2.1-1 OS-MDX010-20 試験 (ITT集団)

	Ipi+gp100 (n=403)	Ipi (n=137)	gp100 (n=136)	Total (n=676)
Number of events	306	100	119	525
HR vs. gp100 with 95% CI	0.68 (0.55, 0.85)	0.66 (0.51, 0.87)	—	—
Log-rank p value vs. gp100	0.0004	0.0026	—	—
HR vs. Ipilimumab with 95% CI	1.04 (0.83, 1.30)	—	—	—
Log-rank p value vs. Ipilimumab	0.7575	—	—	—

OS の Kaplan-Meier 生存曲線を表 2.1-1 に示す。Kaplan-Meier 生存曲線は、投与開始から約 4 カ月間は 3 群でほぼ同様に、その後曲線に差が生じ、gp100 群と比較し、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS に対する有益な効果が示された。OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 9.95 カ月 (95% CI : 8.48, 11.50)、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 10.12 カ月 (95% CI : 8.02, 13.80)、gp100 群では 6.44 カ月 (95% CI : 5.49, 8.71) であった。

図 2.1-1 OSのKaplan-Meier生存曲線-MDX010-20 試験 (ITT集団)



各評価時点の生存率を表 2.1-2 に示す。1 年及び 2 年生存率の推定値は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群で gp100 群と比較して一貫して高かった。1 年生存率の推定値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 43.6%、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 45.6%、gp100 群で 25.3%であった。2 年生存率の推定値は、それぞれ 21.6%、23.5%及び 13.7%であった。

表 2.1-2 各評価時点の生存率-MDX010-20 試験 (ITT集団)

	Ipi + gp100 (N=403)	Ipi (N=137)	gp100 (N=136)	Total (N=676)
Survival rate (95% CI)				
12-month	0.436 (0.386, 0.485)	0.456 (0.370, 0.541)	0.253 (0.181, 0.329)	0.403 (0.367, 0.441)
24-month	0.216 (0.172, 0.261)	0.235 (0.160, 0.315)	0.137 (0.080, 0.200)	0.205 (0.173, 0.239)

Source: Supplemental Table 4.1.7.1

有効性の結果、副次評価項目

副次評価項目の結果を表 2.1-3 に要約した。

BORR、DCR、PFS において、対照群である gp100 群と比較して、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群で有意に良好な結果が得られた。

表 2.1-3 有効性の副次評価項目-MDX010-20 試験 (ITT集団)

	Ipi + gp100 n = 403	Ipi n = 137	gp100 n = 136
BORR (CR and PR)			
n (%)	23 (5.7)	15 (10.9)	2 (1.5)
95% CI	(3.7, 8.4)	(6.3, 17.4)	(0.2, 5.2)
Treatment comparison - BORR	p-value ^a		
Ipi + gp100 vs. gp100	0.0433		
Ipi vs. gp100	0.0012		
Ipi + gp100 vs. Ipi	0.0402		
DCR (CR, PR, SD)			
n (%)	81 (20.1)	39 (28.5)	15 (11.0)
95% CI	(16.3, 24.3)	(21.1, 36.8)	(6.3, 17.5)
BOR, N (%)			
CR	1 (0.2)	2 (1.5)	0
PR	22 (5.5)	13 (9.5)	2 (1.5)
SD	58 (14.4)	24 (17.5)	13 (9.6)
PD	239 (59.3)	70 (51.1)	89 (65.4)
Not evaluated	83 (20.6)	28 (20.4)	32 (23.5)
PFS (months)			
Median (95% CI)	2.76 (2.73, 2.79)	2.86 (2.76, 3.02)	2.76 (2.73, 2.83)
Treatment comparison - PFS	Hazard Ratio (95% CI) ^b		
Ipi + gp100 vs. gp100	0.81 (0.66, 1.00)		
Ipi vs. gp100	0.64 (0.50, 0.83)		
Ipi + gp100 vs. Ipi	1.25 (1.01, 1.53)		
Time to Progression (months)			
Median (95% CI)	2.76 (2.73, 2.79)	2.86 (2.76, 3.02)	2.76 (2.73, 2.83)
Time to Response (months)			
N	23	15	2
Mean (95% CI)	3.324 (2.991, 3.737)	3.176 (2.753, 3.598)	2.743 (2.117, 3.370)
Duration of Response (months)			
N	23	15	2
Median (95% CI)	11.47 (5.36, NR)	NR (28.09, NR)	NR (2.00, NR)

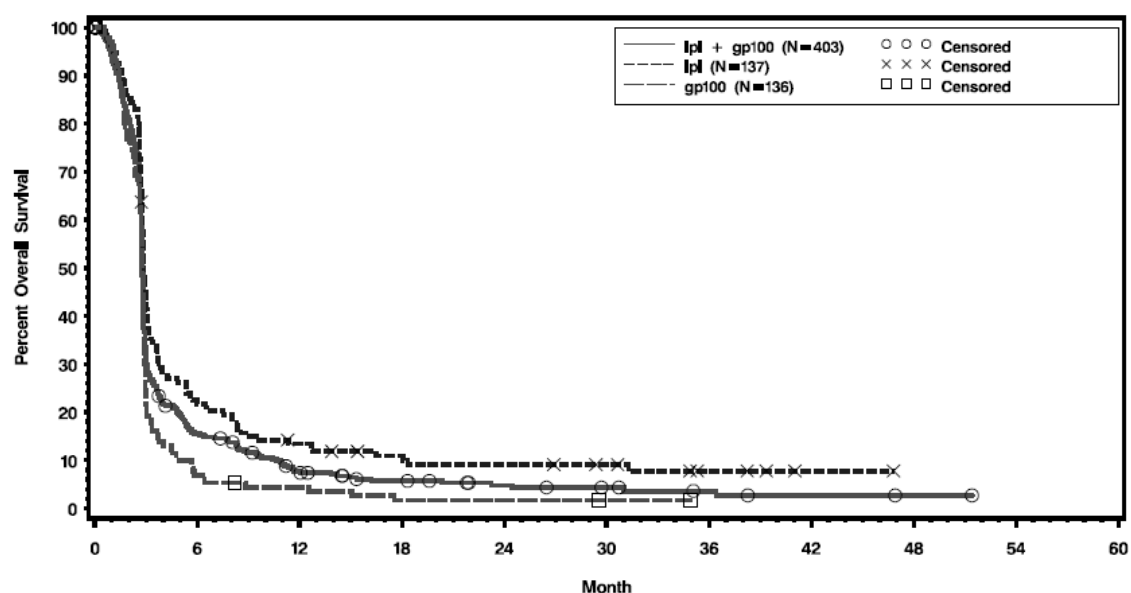
BORR = best overall response rate, BOR = best overall response, DCR = disease control rate, PFS = progression free survival, CI = confidence interval, CR = confirmed complete response, PR = confirmed partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NE = not evaluated, missing, or unknown, NR = not reached

95% confidence intervals (CI) for median were computed using Brookmeyer and Crowley method.

- ^a The comparison for P-values was performed between ipi + gp100 vs. gp100, ipi vs. gp100, and ipi+gp100 vs. ipi. P-values were computed using CMH test stratified by baseline M-stage at randomization (M0, M1a, M1b vs. M1c) and prior IL-2 treatment (Yes vs. No).
- ^b Cox model for Hazard ratios (HR) and log-rank test p-values were stratified by baseline M-stage at randomization (M0, M1a, M1b vs. M1c) and prior treatment IL-2 with (Yes vs. No).

MDX010-20 試験の投与群別の PFS を図 2.1-2 に示す。PFS 中央値は 3 群で同程度 (約 2.8 カ月) であり、これは初回腫瘍評価が Week 12 に設定されていたことを反映した結果と考えられた。Week12 後、各投与群の曲線に差が生じはじめ、PFS のハザード比は、gp100 群に対して Ipilimumab 3 mg/kg 群で 0.64 (95% CI : 0.50, 0.83, $p = 0.0007$)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 0.81 (95% CI : 0.66, 1.00, $p = 0.0464$) であり、Ipilimumab 3 mg/kg 群に対して Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 1.25 (95% CI : 1.01, 1.53, $p = 0.0371$) であった。

図 2.1-2 投与群別のPFS-MDX010-20 試験 (ITT集団)



Note: Kaplan-Meier method was used for estimation.
Program: S:\project\mdx-010\mdx010-20\program\govsurv114.sas

10:04 Thursday, 2010

Ipilimumab による長期の奏効

MDX010-20 試験における長期奏効例の結果を表 2.1-4 に示す。奏効例のうち 2 年以上奏効が持続した被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 60.0% (15 例中 9 例、奏効期間 : 26.5+~44.2+ヵ月)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 17.4% (23 例中 4 例、奏効期間 : 27.9+~44.4+ヵ月) であった。これらの被験者のうち、36 カ月以上奏効が持続した被験者は 3 例であった。gp100 群では、2 年以上奏効が持続した被験者は認められなかった。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群でのみ、2 年を超える長期の奏効例が確認された。なお、「+」は各被験者の最終評価時点で奏効が継続していたことを示す。

表 2.1-4 Ipilimumab投与による長期の奏効（2年以上）-MDX010-20 試験（奏効例）

	Ipi + gp100 N=23	Ipi N=15	gp100 N=2
Responders (CR/PR) >2 years	4 (17.4%)	9 (60.0%)	None
Duration of response (months)	27.9+, 35.6+, 32.6+, 44.4+	26.5+, 27.9+, 28.1, 31.6+, 32.0+, 36.6+, 35.5+, 35.5+, 44.2+	—

+ = ongoing at study termination

Source: Appendix Listing 4.2.1.

副腎皮質ステロイドの全身投与が Ipilimumab の臨床効果に与える影響

MDX010-20 試験で、副腎皮質ステロイドの全身投与の有無別に被験者が病勢コントロール又は維持に与える影響を分析した結果を表 2.1-5 に示す。MDX010-20 試験では、全身性副腎皮質ステロイドの慢性投与が必要な患者を除外しており、ここでは治験薬投与後に使用された副腎皮質ステロイドの全身投与の有無を示す。なお、部分集団の各カテゴリーの被験者数が少なかったため、結果の解釈には限界があった。

Ipilimumab 3 mg/kg 群 137 例のうち、BOR 評価前に副腎皮質ステロイドを投与した被験者は 34 例、投与しなかった被験者は 103 例であった。CR、PR 又は SD を認めた後に PD を認めなかった被験者の割合は、副腎皮質ステロイド投与例で 8.8% (3/34 例)、副腎皮質ステロイド非投与例で 14.6% (15/103 例) であった。

Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 403 例のうち、BOR 評価前の副腎皮質ステロイド投与例は 92 例、非投与例は 311 例であった。CR、PR 又は SD を認めた後に PD を認めなかった被験者の割合は、副腎皮質ステロイド投与例で 7.6% (7/92 例)、副腎皮質ステロイド非投与例で 8.4% (26/311 例) と同程度であった。

表 2.1-5 臨床効果に対する副腎皮質ステロイドの影響 (MDX010-20 試験、ITT集団)

	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab		MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100		MDX010-20 gp100	
	Steroids Prior to Clinical Activity (b)	No Steroids Prior to Clinical Activity	Steroids Prior to Clinical Activity (b)	No Steroids Prior to Clinical Activity	Steroids Prior to Clinical Activity (b)	No Steroids Prior to Clinical Activity
GR, PR, SD Not Followed by PD	3 (8.8)	15 (14.6)	7 (7.6)	26 (8.4)	0	4 (3.4)
PD (a)	31 (91.2)	88 (85.4)	85 (92.4)	285 (91.6)	18 (100.0)	114 (96.6)

(a) PD includes PD, SD Followed by PD, or Unknown Response

(b) For SD not Followed by PD and for Unknown Response, all steroids on-study are considered.

Source: SCE-A Appendix 10.8.1

また、奏効の維持に対する副腎皮質ステロイドの影響を検討した結果を表 2.1-6 に示す。Ipilimumab 3 mg/kg 群で、奏効後に PD が報告された症例は、副腎皮質ステロイドの投与を受けた場合で 8 例中 2 例であり、副腎皮質ステロイドの投与を受けなかった場合で 7 例中 3 例であり、特筆すべき差はみられなかった。

表 2.1-6 奏効の維持に対する副腎皮質ステロイドの影響（MDX010-20 試験、奏効例）

Steroids post-response (CR/PR)	Ipi		Ipi + gp100		gp100	
	Yes (n=8)	No (n=7)	Yes (n=1)	No (n=22)	Yes (n=0)	No (n=2)
Response maintained	6 (75.0)	4 (57.1)	1 (100.0)	10 (45.5)	0	1 (50.0)
Response not maintained	2 (25.0)	3 (42.9)	0	12 (54.5)	0	1 (50.0)

CR: complete response, PR: partial response, ipi: ipilimumab

Source: SCE-A Appendix 10.8.2

gp100 の対照群としての妥当性

BMS 社は、MDX010-20 試験の結果から、gp100 を対照薬として用いたことの妥当性を検討するため、以下に示す 2 種類の解析を用いて gp100 群の OS について評価した。

進行期悪性黒色腫の予後モデルを用いた解析：

この解析の目的は、Korn らが開発した進行期悪性黒色腫の予後モデルを使用し、MDX010-20 試験の gp100 群の被験者のベースライン時の特性に基づき OS を予測することであった。予測による生存曲線は実際の結果による生存曲線と一貫しており（付録 8-5）、gp100 群における OS の結果は、対象とした患者集団に予想される結果と差がないことが示唆された（1 標本 log-rank 検定による $p = 0.25$ ）。

Korn らが開発した進行期悪性黒色腫の予後モデル：Korn らは 1975 年から 2005 年にかけて第 2 相試験 42 試験で治療を受けた 2100 例の進行期悪性黒色腫患者を対象としたメタアナリシスを実施した¹⁹⁾。文献に記載された解析方法を以下に簡潔に示す。解析に含まれた試験は、文献による調査及び試験参加機関（Southwest Oncology Group、Eastern Cooperative Oncology Group、Cancer and Leukemia Group B、North Central Cancer Treatment Group、Clinical Trials Group of the National Cancer Institute of Canada）の解析部門における記録を参照した上で選択された。この解析では、主なベースライン時の特性、PFS 及び OS について、個々の患者データが利用可能であった。文献では多変量解析により以下の因子が OS の予測因子として特定された。

- 個々の患者のベースライン時の特性：PS、内臓転移の有無、性別
- 試験の特性：中枢神経系転移を有する患者の組み入れの有無

Korn らはこれらのベースライン時の予後因子を用いて進行期悪性黒色腫の将来の試験における OS の結果を予測するためのモデルを提示した。

進行期悪性黒色腫を対象とした臨床試験データを用いた解析（メタアナリシス）：

この解析の目的は、Korn らのモデルを用いて MDX010-20 試験の gp100 群における OS と進行期悪性黒色腫患者を対象とした過去の臨床試験データの OS を比較することであった。過去の臨床試験データには DTIC、fotemustine（国内未承認）、テモゾロミド、カルボプラチン／パクリタキセル及びソラフェニブ、レナリドミドのランダム化第 3 相試験 7 試験（N = 2291）及び IL-2 の臨床試験 8 試験の統合解析 1 つ（N = 270）の公表データを用いた（付録 8-6）。詳細なメタアナリシス報告書は【モジュール 5.3.5.3-2】に示した。

このメタアナリシスでは、非線形混合効果モデルを用いて Korn らのモデルで特定された予後因子で調整した際の gp100 群の過去の臨床試験データに対する生存効果を評価した。また、当該モデルにより試験間のばらつき及び Korn らのモデルを用いた予測と臨床試験データの潜在的なバイアスを推定した。その結果、gp100 群における OS と過去の臨床試験データから観察された OS との間に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.58$ ）。Korn らのモデルによる予測におけるバイアスにも統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.35$ ）。

感度解析として、Ipilimumab 群と gp100 群をともに共変量として含んだモデル（メタアナリシス報告書の Model 2 及び 3）及び Ipilimumab 群のみを共変量として含んだモデル（メタアナリシス報告書の Model 4）を実施した。すべての解析において、Ipilimumab を含む群では過去のデータとの間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。一方、gp100 群では過去のデータとの間に統計学的有意差は認められなかった（Model 2 では $p = 0.28$ 、Model 3 では $p = 0.33$ ）。

モデルの限界：

Korn らの開発したモデルには一定の限界がある。Korn らがモデルを開発するために用いた第 2 相試験の多くで LDH のデータが利用できなかったため（これらの試験は LDH が重要な予後因子と判明する前に実施されたため、LDH のデータを報告していない）、Korn らのモデルでは LDH を使用していない。また、将来のモデルで使用され得る未測定の前因子が他にも存在する可能性もある。しかし、多くの試験（2100 例が治療を受けた 1975 年から 2005 年の 42 試験）が解析に用いられ、モデルには LDH を除く主な予後因子が含まれているため、当該解析は、進行期悪性黒色腫患者の OS の評価において信頼できる指標を提供するものと考えられる。

モデル解析の要約：

上記 2 つの解析（ベースライン時の予後因子を用いた gp100 群の OS の予測と実際に観察されたデータの比較、及び gp100 群の生存効果と既存対照データの比較）では、いずれも gp100 群の OS は進行期悪性黒色腫患者に使用可能な治療を行った場合と同様であり、MDX010-20 試験の gp100 群が OS に悪影響を与えなかったことを示唆していた。

結論：

Korn らが開発したモデルにより MDX010-20 試験での gp100 群において実際に観察された OS

と同様の OS を予測することが可能であった。この解析では進行期悪性黒色腫患者のベースライン時の特性から OS を予測した。gp100 群の個々の患者データからモデルにより予測された OS は、実際に観察されたデータと一貫していたことより、gp100 群が OS に悪影響を与えなかったことを示唆している。

BMS 社は Korn らのモデルの検証のため、文献から得られた悪性黒色腫患者を対象とした第 3 相試験 7 試験 (N = 2291) 及び IL-2 の第 2 相試験 8 試験の統合解析 1 つ (N = 270) の OS の結果を予測する際に当該モデルを適用し、Korn らのモデルを検証した (これら試験データは Korn らのモデルの開発には用いられていない)。メタアナリシスでも gp100 群の OS と進行期悪性黒色腫患者を対象とした広範な臨床試験から確認された OS に統計学的有意差は認められなかった。モデルを用いたこれらの解析の結果から、MDX010-20 試験の gp100 群は OS に悪影響を与えなかったと考えられる。

モデルによる解析の利点の 1 つは、多くの試験の広範な臨床経験を利用して MDX010-20 試験の gp100 群における OS の結果を過去の試験と比較できることである。個々の試験でベースライン時の患者の特性が異なっている可能性があるため、この広範なデータを利用した比較は、特定の個々の試験と直接比較するよりも好ましいと考える。

以上より、gp100 は Ipilimumab のベネフィットを評価するための対照薬として適切であると考ええる。

2.2 CA184022 試験 (評価資料)

被験者の内訳を付録 8-7 に、被験者背景及び疾患特性を付録 8-8 に示す。ランダム割付けされた全 217 例 (Ipilimumab 0.3 mg/kg 群 73 例、3 mg/kg 群 72 例、10 mg/kg 群 72 例) を有効性の評価対象 (ITT 集団) とした。このうち、214 例 (Ipilimumab 0.3 mg/kg 群 72 例、3 mg/kg 群 71 例、10 mg/kg 群 71 例) が治験薬の投与を受けた。ITT 集団の年齢 (中央値) は 59.0 歳で、男性被験者は 66.4%、白人被験者は 98.6%であった。1 例以外は ECOG PS が 0 又は 1 であった。登録時の M 分類が M1c の被験者の割合は 54.4%、ステージ IV の被験者の割合は 95%であった。被験者背景及び疾患特性は、登録時の M 分類を除いて 3 群間で同様であった。

投与状況を付録 8-9 に示す。214 例全例が導入期で Ipilimumab の投与を受け、20 例が維持期でも投与を受けた。導入期で 4 回の Ipilimumab 投与をすべて受けた被験者の割合は、0.3 及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 68.1% (49/72 例) 及び 70.4% (50/71 例)、10 mg/kg 群で 50.7% (36/71 例) であった。試験期間中の最大投与回数は 6 回であった。

有効性の主要評価項目、副次評価項目の結果を併せて表 2.2-1 に示す。主要評価項目である IRC 評価による BORR は、Ipilimumab 0.3 mg/kg 群で 0% (0/73 例)、3 mg/kg 群で 4.2% (3/72 例)、10 mg/kg 群で 11.1% (8/72 例) であった。3 mg/kg 群の奏効例 3 例が全例 PR であり、10 mg/kg 群の奏効例 8 例中 CR が 2 例、PR が 6 例であった。

表 2.2-1 既治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性－CA184022 試験

	Ipilimumab 0.3 mg/kg (N=73)	Ipilimumab 3 mg/kg (N=72)	Ipilimumab 10 mg/kg (N=72)
Overall Survival	8.57	8.74	11.43
median (95% CI) (months)	(7.69, 12.71)	(6.87, 12.12)	(6.90, 16.10)
Survival Rate at 1 Year	39.58	39.32	48.64
% (95% CI)	(28.20, 51.19)	(27.97, 50.87)	(36.84, 60.36)
Survival Rate at 2 Years	18.43	24.20	29.81
% (95% CI)	(9.62, 28.22)	(14.42, 34.75)	(19.13, 41.14)
Extent of follow-up	0.53 - 35.48	0.39 - 32.10	0.43 - 31.24
Range, months (Median)	(8.31)	(8.69)	(10.68)
BORR (CR/PR), n (%) (95% CI)	0	3 (4.2)	8 (11.1)
	(0.0, 4.9)	(0.9, 11.7)	(4.9, 20.7)
CR	0	0	2 (2.8)
PR	0	3 (4.2)	6 (8.3) ^a
SD	10 (13.7)	16 (22.2)	13 (18.1)
PD	43 (58.9)	41 (56.9)	36 (50.0)
Unknown	20 (27.4) ^b	12 (16.7) ^c	15 (20.8) ^d
Disease Control Rate, % (95% CI)	13.7	26.4	29.2
	(6.8, 23.8)	(16.7, 38.1)	(19.0, 41.1)
PFS Median (months)	2.56	2.60	2.56
(95% CI)	(2.53, 2.60)	(2.56, 2.66)	(2.50, 2.69)

^a 2 additional subjects had an overall response of PR after a BOR of PD; 1 of these responses was confirmed

^b Unknown=early censoring therapy (n=1), no post-baseline assessments (n=17), no Week 12 assessment (n=2)

^c Unknown=no post-baseline assessments (n=11), no Week 12 assessment (n=1)

^d Unknown=early censoring therapy (n=4), no post-baseline assessments (n=10), no Week 12 assessment (n=1)

Source: Final CSR CA184022; Tables 3.1A and 3.1B of CA184022 Addendum CSR

2.3 CA184004 試験（評価資料）

被験者の内訳を付録 8-10 に、被験者背景及び疾患特性を付録 8-11 に示す。ランダム割付けされた全 82 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 40 例、10 mg/kg 群 42 例）を有効性の評価対象とした。ランダム割付けされた 82 例はすべて Ipilimumab の投与を受けた。被験者背景及び疾患特性は、2 群間でおおむね同様であった。年齢（中央値）は 57.0 歳で、男性被験者は 63.4%、白人被験者は 97.6% であった。半数以上の被験者は ECOG PS が 0 であり、各群で約 3 分の 1 の被験者（3 mg/kg 群 35.0%、10 mg/kg 群 33.3%）は転移性悪性黒色腫に対する全身抗がん療法の治療歴がなかった。M 分類が M1c であった被験者の割合は 3 mg/kg 群で 10 mg/kg 群より低かった（55.0%対 66.7%）。

導入期における Ipilimumab の投与状況を付録 8-12 に示す。82 例全例が導入期で Ipilimumab の投与を受け、11 例が維持期でも投与を受けた。導入期で 4 回の Ipilimumab 投与をすべて受けた被験者の割合は、3 mg/kg 群で 70%（28/40 例）、10 mg/kg 群で 64%（27/42 例）であった。

主要評価項目である効果及び安全性予測バイオマーカーの主な結果を表 2.3-1 に示す。Week 12 までの循環血液中のリンパ球絶対数（以下、ALC）の増加を含め、いくつかのバイオマーカーがベネフィット（BOR が CR、PR 又は初回投与日から 24 週以上持続した SD と定義）に関連すると考えられた。ベネフィットに関連すると考えられたその他のバイオマーカーは、Week 4 までの腫瘍浸潤リンパ球の増加及び腫瘍生検におけるベースライン時の FoxP3 又は免疫調節性酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）（いずれも制御性 T 細胞を誘導するマーカー）の発現であった。これらのうち、ALC の変化のみに Ipilimumab の用量との関連性が認められた。有効性又は安全性の評価項目と、一塩基多型遺伝子型、HLA-A2*0201 アレルの有無又は medium-resolution HLA-A 遺伝子型との関連は認められなかった。

また、有効性の副次評価項目である OS、BORR、DCR 及び PFS の結果を表 2.3-2 に示す。

表 2.3-1 予測バイオマーカーの主な結果-CA184004 試験

Observed Effect			Dose Response	Predictive for Response	Predictive for Toxicity
Benefit Group	Non-Benefit Group				
Circulating Absolute 3 mg/kg: 30 3 mg/kg: 19 Lymphocyte Count cells/mL/ week cells/mL/ week (mean rates, by Week increase decrease 12) (P=0.00042*) 10 mg/kg: 153 10 mg/kg: 30 cells/mL/ week cells/mL/ week increase increase			Yes	Yes	Not analyzed
Tumor infiltrating 4/7 increase lymphocytes by 0/7 decrease Week 4 (by H & E) 3/7 no change (P=0.005*)	2/20 increase 3/20 decrease 15/20 no change		No	Yes	Not analyzed
FoxP3 expression at 6/8 baseline by IHC of subjects tumor biopsies (P=0.014*)	evaluable 9/25 positive subjects positive		Not applicable	Yes	Not analyzed
IDO expression at 3/8 baseline by IHC of subjects tumor biopsies (P=0.012*)	evaluable 3/27 positive subjects positive		Not applicable	Yes	Not analyzed

* P-values uncorrected for multiple testing.

表 2.3-2 既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性-CA1840004 試験

	Ipilimumab 3 mg/kg (N=40)	Ipilimumab 10 mg/kg (N=42)
Overall Survival median (95% CI) (months)	12.8 (9.5, 17.6)	11.2 (6.1, 16.9)
Survival Rate at 1 Year, % (95% CI)	52.0 (36.6, 67.3)	45.2 (31.0, 59.5)
Survival Rate at 18 months, % (95% CI)	33.8 (19.8, 49.1)	35.2 (21.2, 49.9)
Extent of follow-up Range, months (Median)	0.79 - 28.29 (12.17)	0.76 - 29.44 (11.20)
BORR (CR/PR), n(%) (95% CI)	3 (7.5) (1.6, 20.4)	5 (11.9) (4.0, 25.6)
CR	0	1 (2.4)
PR	3 (7.5)	4 (9.5)
SD	10 (25.0)	3 (7.1)
PD	19 (47.5)	24 (57.1)
Unknown	8 (20.0) ^a	10 (23.8) ^b
Disease Control Rate, % (95% CI)	32.5 (18.6, 49.1)	19.0 (8.6, 34.1)
PFS Median (months) (95% CI)	2.63 (2.56, 3.88)	2.56 (2.50, 2.66)

^a Unknown=censored due to biopsy of index lesions (n=4), no post-baseline assessments (n=4)^b Unknown=censored due to biopsy of index lesions (n=5), no post-baseline assessments (n=5)

Survival rate at 2 years was not analyzed because data are not mature for this study

Source: CSR CA184004 and CA184004 Addendum CSR

2.4 MDX010-08 試験（評価資料）

被験者の内訳を初期サイクル及びクロスオーバーサイクル別に付録 8-13 及び付録 8-14 に、被験者背景及び疾患特性を付録 8-15 に示す。ランダム割付けされた全 76 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 40 例、Ipilimumab + DTIC 群 36 例）を有効性の評価対象（ITT 集団）とした。そのうち、74 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 39 例、Ipilimumab + DTIC 群 35 例）が治験薬の投与を受けた。ITT 集団の平均年齢は 60.3 歳（25～83 歳）であり、男性被験者は 65.8%（50/76 例）、白人被験者は 90.8%（69/76 例）であった。ベースライン時の M 分類が M1c であった被験者は 52.6%（40/76 例）であり、LDH が ULN を超えた被験者は 23.7%（18/76 例）であった。ベースライン時の Karnofsky score が 80%超の被験者は 81.6%（62/76 例）であった。

Ipilimumab の投与状況（初期サイクル）を付録 8-16 に示す。初期サイクルで 4 回の投与をすべて受けた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 35.9%（14/39 例）、Ipilimumab + DTIC 群で 57.1%（20/35 例）であった。治験薬の総投与量（平均値 ± SD）は、745.2 ± 288.60 mg であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群で PD が認められた被験者のうち、13 例はクロスオーバーサイクルへ移行し DTIC の併用投与を受けた。

有効性の主要評価項目、副次評価項目の結果を表 2.4-1 に示す。主要評価項目である BORR について、初期サイクル（4 ヶ月間）では、7 例の奏効例（BORR 9.2%）を認め、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 2 例（BORR 5.0%）、Ipilimumab + DTIC 群で 5 例（BORR 13.9%）であった。

表 2.4-1 化学療法未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした有効性－MDX010-08 試験

	Ipilimumab 3 mg/kg (N=40)	Ipilimumab 3 mg/kg and DTIC (N=36)
Overall Survival	11.5 (7.8, 15.5)	14.3 (10.2, 18.8)
median (95% CI) (months) ^a		
Extent of follow-up	0.0 - 69.7	0.0 - 72.9
Range, months (Median)	(8.3)	(13.3)
BORR (CR/PR), n(%) (95% CI)	2 (5.0) (0.6, 16.9)	5 (13.9) (4.7, 29.5)
CR	0	2 (5.6)
PR	2 (5.0)	3 (8.3)
SD	6 (15.0)	8 (22.2)
PD	28 (70.0)	20 (55.6)
Missing	4 (10.0)	3 (8.3)
Disease Control Rate, % (95% CI)	20.0 (9.1, 35.6)	36.1 (20.8, 53.8)
PFS Median (months) (95% CI)	2.8 (1.9, 3.0)	3.3 (3.0, 4.2)

^a Survival rate not computed

Source: CSR MDX010-08 and MDX010-28 (survival data)

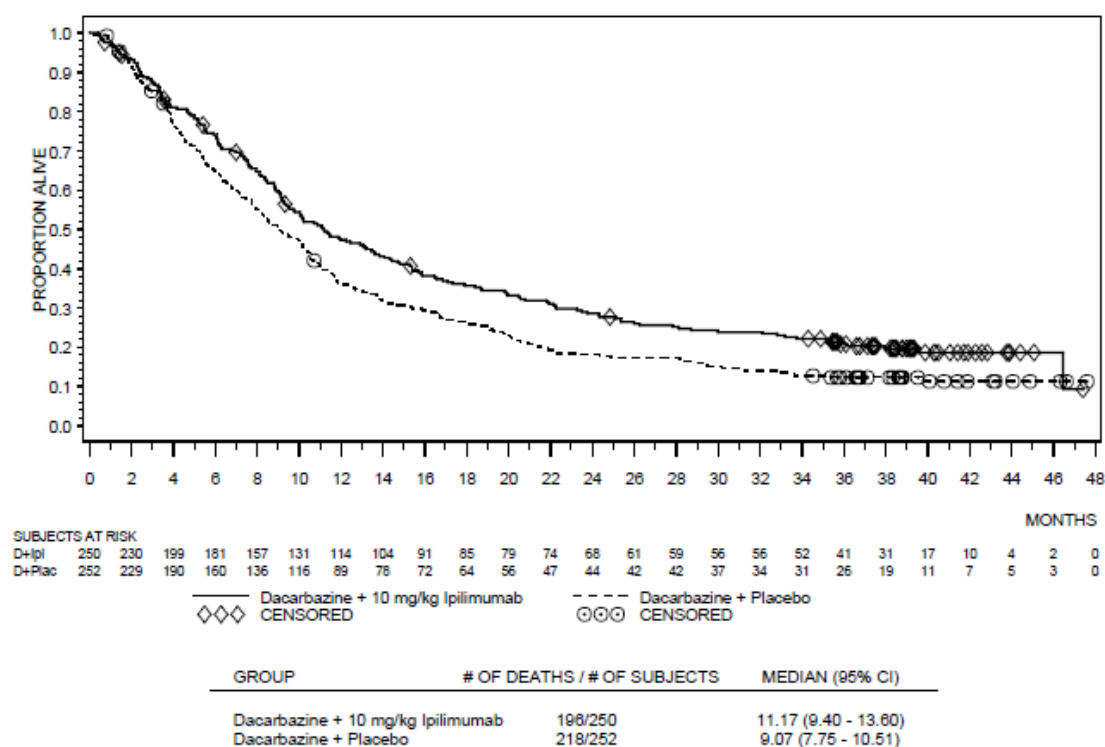
2.5 CA184024 試験（参考資料）

主要評価項目である OS の結果を表 2.5-1 に、OS の Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.5-1 に示す。両群比較における OS のハザード比は 0.72 (95% CI : 0.59, 0.87、p = 0.0009) であり、Ipilimumab + DTIC 群では DTIC 単独療法群に比べ、死亡リスクが 28%有意に低下した。Kaplan-Meier 生存曲線は、投与開始後約 4 ヶ月間は両群で同様であったが、その後曲線に差が生じ、Ipilimumab + DTIC 群で DTIC 単独療法群に比べ、OS に対する有益な効果が示された。OS の中央値は、Ipilimumab + DTIC 群で 11.2 ヶ月 (95% CI : 9.4, 13.6)、DTIC 単独療法群で 9.1 ヶ月 (95% CI : 7.8, 10.5) であった。

表 2.5-1 OS-CA184024 試験 (ITT集団)

	Ipi+DTIC (N = 250)	DTIC (N = 252)
Overall Survival		
Number of Events	196	218
Median (months)	11.17	9.07
95% CI for median	(9.40, 13.60)	(7.75, 10.51)
HR (95% CI)	0.716 (0.588, 0.872)	
P-value	0.0009	

図 2.5-1 投与群別のOS-CA184024 試験 (ITT集団)



2.6 CA184332 試験 (参考資料)

本試験では、Ipilimumab 投与開始後 1 年以上経過した全患者 157 例を対象に、すべての解析を行った。

年齢 (中央値) は 66 歳 (範囲: 21~91 歳)、男性の割合は 68.2% (107/157 例)、白人の割合は 68.2% (107/157 例: 44 例は不明) であった。また、ECOG PS が 0 又は 1 であった患者の割合は 80.9% (127/157 例)、LDH が ULN を超えていた患者の割合は 24.8% (39/157 例: 32 例は不明)、

M 分類が M1c であった患者の割合は 54.1% (85/157 例)、脳転移を有する患者の割合は 33.1% (52/157 例)、BRAF 変異が陰性であった患者の割合は 61.8% (97/157 例: 39 例は不明) であった。全患者が前治療歴を有さず、22.2% (34/157 例) の患者は、術後補助療法を実施していた。

解析は Ipilimumab の投与を少なくとも 1 回受けた 157 例を対象に行ったが、157 例中 15 例は、Ipilimumab の投与に関する詳細情報が不明であった。64.8% (92/142 例) の患者は、少なくとも承認投与回数である 4 回の投与を受けた。最大投与回数は 8 回であった。

主要評価項目である OS の中央値は、11.5 カ月 (95% CI : 8.9, 16.6) であった。1 年生存率の推定値は、46.7% (95% CI : 38.1, 54.9) であった。なお、20 年 月 日のデータカットオフ時点で、Ipilimumab 投与開始からの追跡調査期間の中央値は、8.5 カ月であり、157 例中 83 例が死亡していた。また、脳転移の有無で OS の後解析を実施した結果、脳転移を有する患者 (54 例: 診断から Ipilimumab の投与開始前までに脳転移が新たに発現した 2 例を含む) における OS の中央値は 7.0 カ月 (95% CI : 5.06, 12.81)、脳転移を有さない患者 (103 例) における OS の中央値は 14.1 カ月 (95% CI : 9.96, -) であった。

2.7 CA184338 試験 (参考資料)

本試験では、Ipilimumab 投与開始後 1 年以上経過した全患者 273 例を対象に、すべての解析を行った。

年齢 (中央値) は 64 歳 (範囲 : 26~91 歳) で、男性の割合は 64.8% (177/273 例)、白人の割合は 95.2% (260/273 例) であった。また、ECOG PS が 0 又は 1 であった患者の割合は 80.6% (220/273 例: 34 例は不明)、LDH が ULN を超えていた患者の割合は 36.6% (100/273 例: 46 例は不明)、M 分類が M1c であった患者の割合は 56.0% (153/273 例)、脳転移を有する患者の割合は 12.1% (33/273 例)、BRAF 変異が陰性であった患者の割合は 66.3% (181/273 例: 42 例は不明) であった。全患者が前治療歴を有さず、19.4% (53/273 例) の患者は、術後補助療法を実施していた。77.7% (212/273 例) の患者は、少なくとも承認投与回数である 4 回の投与を受けた。最大投与回数は 5 回であった。

主要評価項目である OS の中央値は、14.5 カ月 (95% CI : 12.9, 18.7) であった。1 年生存率の推定値は、59.2% (95% CI : 53.0, 64.8) であった。なお、20 年 月 日のデータカットオフ時点で、Ipilimumab 投与開始からの追跡調査期間の中央値は、12.2 カ月であり、273 例中 142 例が死亡していた。また、脳転移のない被験者において、OS の後解析を実施した結果、OS の中央値は 17.5 カ月 (95% CI : 13.7, 21.5) であった。脳転移を有する患者における OS の解析については、症例数が少なかったため、実施しなかった。

2.8 CA184396 試験 (評価資料)

被験者の内訳を付録 8-17 に、被験者背景及び疾患特性を付録 8-18 に示す。

26 例が本試験に登録され、20 例が Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与された。Ipilimumab を投与されなかった 6 例のうち、5 例が適格性基準に該当せず、1 例が同意を撤回した。投与例 20 例の年齢 (中央値) は 62.5 歳 (範囲 : 29~76 歳) で、男性被験者は 50.0% (10/20 例)、すべての被験者

が日本人であった。ステージ IV の被験者は 95.0% (19/20 例) であり、ベースライン時の M 分類が M1c 期の被験者は 70.0% (14/20 例) であった。60.0% (12/20 例) の被験者が LDH の基準値上限を超えていた。ECOG PS が 0 及び 1 の被験者はそれぞれ 70.0% (14/20 例)、30.0% (6/20 例) であった。未治療の被験者は 4 例、既治療の被験者は 16 例であった。なお、化学療法未治療の被験者は 5 例、化学療法既治療の被験者は 15 例であった (付録 8-19 参照)。

導入期における Ipilimumab の投与状況を付録 8-20 に示す。Ipilimumab の単独投与 (3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与) を受けた 20 例のうち、計画された 4 回の投与を受けた被験者は 75.0% (15/20 例) であり、投与回数の中央値は 4.0 であった。

CA184396 試験の結果は、最終被験者の投与終了 90 日後のデータベースロック日 (20 年 月 日) までに得られたデータに基づき記述した。データベースロック時点での腫瘍評価は最長で Week 24 であった。

有効性の結果を表 2.8-1 に示す。Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、mWHO 規準に基づき、PR が認められたのは 2 例 (未治療例及び既治療例の各 1 例)、SD が認められたのは 2 例 (すべて既治療例)、PD が認められたのは 13 例、評価不能が 3 例であった。BORR は 10.0% (95% CI : 1.2, 31.7)、DCR は 20.0% (95% CI : 5.7, 43.7) であった。

PR の 1 例 (未治療例、被験者 ID: CA184396-3-39605) は、Week 12 時点で PR となり、Week 18 時点でも更なる腫瘍縮小が認められ、PR が確定した。PR のもう 1 例 (既治療例、被験者 ID: CA184396-6-39617) は、Week 18 時点で PR となり、Week 24 時点でも更なる腫瘍縮小が認められ、PR が確定した。SD の 1 例 (被験者 ID: CA184396-3-39607) は Week 24 時点でも SD が継続していた。SD のもう 1 例 (被験者 ID: CA184396-1-39616) は Week 18 時点で PD となった。各被験者のベースライン及び試験期間中における腫瘍評価を、それぞれ【モジュール 5.3.5.2-1】Appendix 5.1 及び Appendix 5.2 に、各評価時点における総合効果を Appendix 5.3 に示す。

CA184396 試験の PFS を図 2.8-1 に示す。PFS イベントは 17 例で確認され、PFS の中央値は 2.74 カ月 (95% CI : 1.25, 2.83) であった。

表 2.8-1 mWHO規準に基づく有効性－CA184396 試験（投与例）

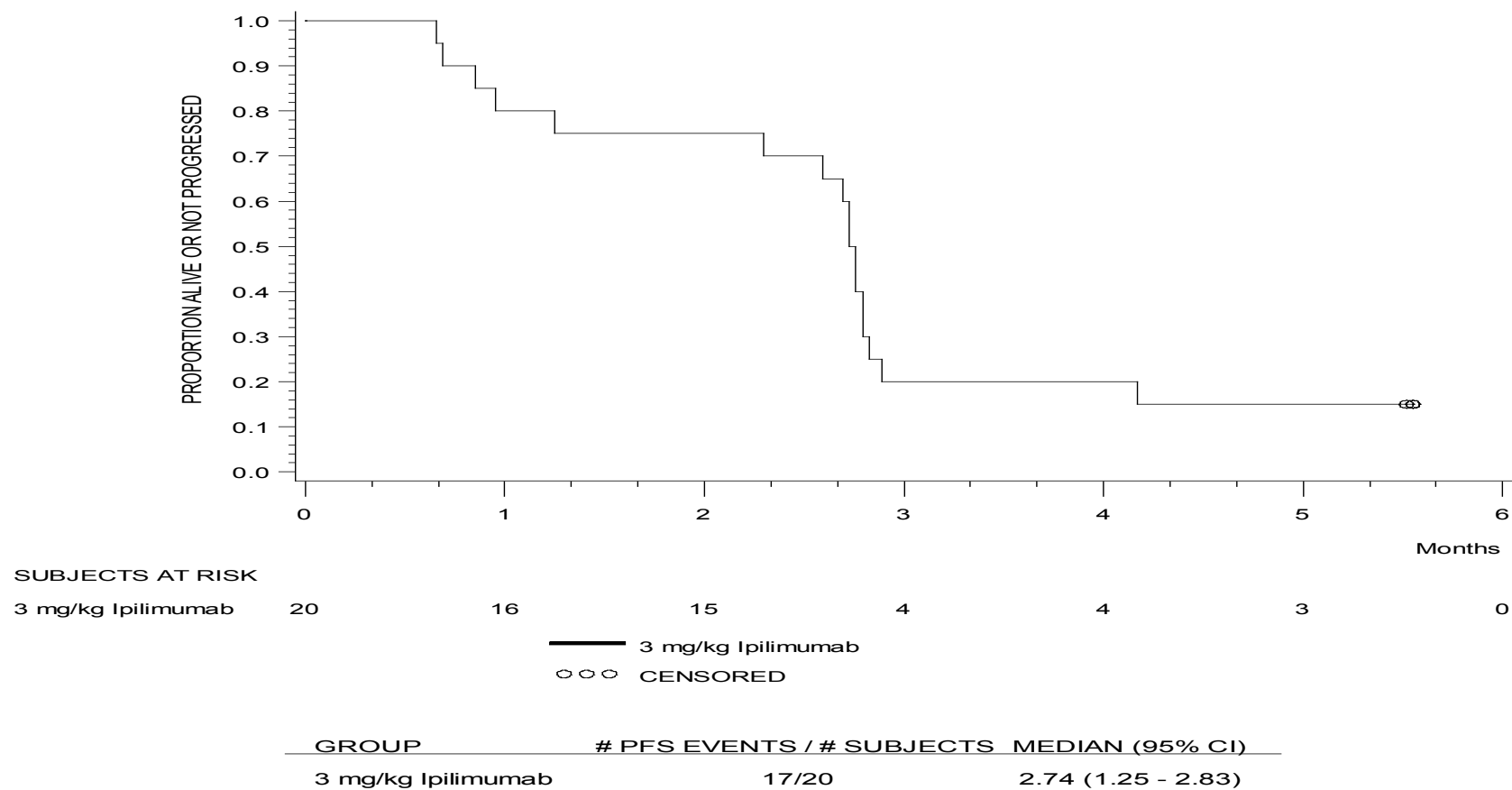
	3 mg/kg Ipilimumab N=20
Best Overall Response n (%)	
PARTIAL RESPONSE, PR	2 (10.0)
STABLE DISEASE, SD	2 (10.0)
PROGRESSIVE DISEASE, PD	13 (65.0)
NOT EVALUABLE	3 (15.0)
Best Overall Response Rate (%) (a)	2/20 (10.0)
95% CI (b)	(1.2 , 31.7)
Disease Control Rate (%) (c)	4/20 (20.0)
95% CI (b)	(5.7 , 43.7)

- (a) Number with CR or PR / number of treated subjects.
 (b) 2-sided, exact confidence interval (Clopper and Pearson).
 (c) Number with CR, PR or SD / number of treated subjects.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/396/val/cpp/programs/rt-ef-borr-v01.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 10:31

図 2.8-1 PFS-CA184396 試験（投与例）



LIBRARY: LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/surv_v10.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 15:17

3 全試験を通しての結果の比較と解析

既治療（DTIC 等の化学療法又は IL-2 等の免疫療法の治療歴がある患者）の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg の有効性は、主に、ピボタル試験である海外第 3 相試験（MDX010-20）の他、評価資料とした海外第 2 相試験 3 試験（CA184022、CA184004 及び MDX010-08）を用いて評価した。

また、未治療例での有効性を評価するため、上記海外 4 試験を用いて、前治療の有無別（未治療と既治療、化学療法未治療と化学療法既治療）の生存成績を比較した。個々の試験での前治療の有無別の評価は、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験及び海外 2 試験の統合データ（CA184004/CA184022）を使用して評価した。CA184004 試験と CA184022 試験は、試験デザイン等が類似していることから統合した。各試験での前治療の有無の内訳を表 1.1-3 に示した。さらに、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者での生存成績を比較するため、海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）を統合して評価した。

加えて、未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を支持するため、海外 4 試験統合データの未治療例（35 例）及び化学療法未治療例（78 例）と共に、未治療例を対象とした 2 つの観察試験（CA184332 及び CA184338）の生存成績を示し、未治療例を対象とした海外第 3 相試験（CA184024）と比較した。

日本人における有効性は、未治療及び既治療例を対象にした国内第 2 相試験（CA184396）を用いて評価した。

最後に、部分集団における有効性の比較として、MDX010-20 試験での gp100 群に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法群の OS に関する部分集団解析結果を示した。

3.1 既治療例における有効性

3.1.1 試験対象集団

3.1.1.1 被験者の内訳

海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された既治療例での被験者の内訳を、表 3.1.1.1-1 に示す。ITT 集団のうち、90～100%が Ipilimumab の投与（単独療法又は他剤との併用療法）を受けた。

表 3.1.1.1-1 被験者の内訳-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N = 137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N = 403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N = 71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N = 26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab N = 20	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab + DTIC N = 14
RANDOMIZED	137 (100.0)	403 (100.0)	71 (100.0)	26 (100.0)	20 (100.0)	14 (100.0)
TREATED	131 (95.6)	381 (94.5)	70 (98.6)	26 (100.0)	18 (90.0)	14 (100.0)
NOT TREATED	6 (4.4)	22 (5.5)	1 (1.4)	0	2 (10.0)	0
REASONS FOR NOT TREATED						
NOT REPORTED	6 (4.4)	22 (5.5)	0	0	2 (10.0)	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	1 (1.4)	0	0	0

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-08 and MDX010-20.
The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US
PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_enroll.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██-██
RUN DATE: ████████-20██-██ 14:31

3.1.1.2 被験者背景、疾患特性、前治療歴

海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム割付けされた既治療例での被験者背景及び疾患特性を表 3.1.1.2-1 に、前治療歴を表 3.1.1.2-2 に示す。被験者背景、疾患特性及び前治療歴は、各試験及び各投与群間で概ね同様であった。進行期悪性黒色腫における臨床的に関連のある重要な予後因子は、腫瘍転移の範囲及び程度を示す M 分類の亜分類、ECOG PS 並びに性別であり、これら予後因子についても、各試験間で概ね同様であった。

被験者のほとんど（≥85%）は白人で、男性の割合は集団全体の約 3 分の 2 であった。年齢の中央値は 57～60 歳で、約 3 分の 1 が高齢者（65 歳以上）であった。

すべての被験者は試験登録時に切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫を有し、広範囲に及ぶ内臓転移を有する被験者も多く、ほとんどの被験者はステージ IV であった。転移性悪性黒色腫の予後を特徴づける M 分類については、全般的に分布していたが、特に最も進行性の強い亜分類である M1c が最も多かった。被験者のほとんど（>90%）は ECOG PS が 0 又は 1 であった。なお、ベースライン時の転移部位数、内臓への浸潤並びにリンパ節、肺及び肝などの広範な転移部位から、被験者はベースライン時に広範な腫瘍浸潤を有していると考えられた（モジュール 5.4 Appendix 4.1A～4.4D²⁰⁾）。被験者集団の各疾患特性は全試験を通して概して同様であった。

MDX010-20 試験では、悪性黒色腫患者に対して gp100 ペプチドワクチンを使用可能とするため、HLA-A2*0201 陽性患者のみを登録対象としたが、各第 2 相試験では HLA-A2*0201 について被験者登録の制限を設けなかった。

前治療歴については、すべての被験者に、進行期悪性黒色腫に対する全身療法の治療歴があり、ほぼすべての被験者が癌に関連する手術歴を有していた。免疫療法の前治療としては、インターフェロン及び IL-2 療法が最も多かった。なお、化学療法の前治療については、モジュール 5.4 Appendix 5.2A1、Appendix 5.2A2、Appendix 5.2A3²⁵⁾に示す。

表 3.1.1.2-1 被験者背景及び疾患特性-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N=137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N=403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N=71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N=26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab N=20	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab + DTIC N=14
Gender						
FEMALE	56 (40.9)	156 (38.7)	23 (32.4)	8 (30.8)	6 (30.0)	4 (28.6)
MALE	81 (59.1)	247 (61.3)	48 (67.6)	18 (69.2)	14 (70.0)	10 (71.4)
Race						
BLACK	1 (0.7)	3 (0.7)	0	0	1 (5.0)	1 (7.1)
CAUCASIAN	0	0	0	0	17 (85.0)	12 (85.7)
HISPANIC	7 (5.1)	18 (4.5)	0	0	0	0
NON CAUCASIAN HISPANIC	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (7.1)
OTHER: MIXED RACE	0	1 (0.2)	0	0	0	0
OTHER: UNKNOWN	0	1 (0.2)	0	0	0	0
WHITE	129 (94.2)	380 (94.3)	71 (100.0)	26 (100.0)	0	0
Age (Years)						
N	137	403	71	26	20	14
Mean (SD)	56.8 (13.87)	55.6 (13.16)	58.5 (11.62)	52.8 (13.18)	57.7 (12.88)	56.9 (14.20)
Median	57.0	57.0	59.0	57.0	59.5	60.0
Min - Max	19.0 - 88.0	24.0 - 84.0	29.0 - 78.0	26.0 - 78.0	25.0 - 75.0	27.0 - 75.0
< 65	95 (69.3)	291 (72.2)	45 (63.4)	22 (84.6)	14 (70.0)	8 (57.1)
>= 65	42 (30.7)	112 (27.8)	26 (36.6)	4 (15.4)	6 (30.0)	6 (42.9)
Female Age (Years)						
N	56	156	23	8	6	4
Mean (SD)	54.0 (13.48)	54.2 (13.18)	57.6 (14.48)	57.8 (13.13)	44.2 (11.27)	54.5 (24.35)
Median	53.5	55.5	60.0	59.5	45.0	58.0
Min - Max	29.0 - 77.0	24.0 - 84.0	29.0 - 78.0	34.0 - 74.0	25.0 - 59.0	27.0 - 75.0
< 50	21 (15.3)	57 (14.1)	6 (8.5)	2 (7.7)	4 (20.0)	2 (14.3)
>= 50	35 (25.5)	99 (24.6)	17 (23.9)	6 (23.1)	2 (10.0)	2 (14.3)

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N=137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N=403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N=71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N=26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab N=20	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab + DTIC N=14
M-Stage at Study Entry						
M0	1 (0.7)	5 (1.2)	4 (5.6)	0	0	0
M1A	14 (10.2)	37 (9.2)	11 (15.5)	9 (34.6)	4 (20.0)	2 (14.3)
M1B	22 (16.1)	76 (18.9)	21 (29.6)	4 (15.4)	2 (10.0)	6 (42.9)
M1C	100 (73.0)	285 (70.7)	35 (49.3)	13 (50.0)	14 (70.0)	6 (42.9)
ECOG Performance Status						
0	79 (57.7)	236 (58.6)	43 (60.6)	15 (57.7)	8 (40.0)	10 (71.4)
1	58 (42.3)	167 (41.4)	28 (39.4)	11 (42.3)	11 (55.0)	4 (28.6)
2	0	0	0	0	1 (5.0)	0
Height (cm)						
N	133	379	70	26	20	14
Mean (SD)	171.2 (9.86)	172.4 (10.40)	174.0 (10.89)	173.0 (11.55)	174.5 (9.83)	173.6 (10.77)
Median	172.0	172.0	175.0	173.5	175.5	177.5
Min - Max	149.0 - 195.0	142.0 - 198.0	152.0 - 198.0	154.0 - 194.0	156.0 - 188.0	151.0 - 188.0
Baseline Weight (kg)						
N	136	403	71	26	20	14
Mean (SD)	82.3 (17.46)	80.2 (18.23)	82.5 (17.93)	79.8 (15.13)	82.4 (16.41)	85.1 (15.44)
Median	80.7	80.0	82.0	79.2	83.4	87.7
Min - Max	50.0 - 140.0	37.0 - 178.0	46.0 - 123.5	55.0 - 111.1	44.0 - 111.0	52.0 - 104.7
< 80	65 (47.4)	201 (49.9)	33 (46.5)	15 (57.7)	8 (40.0)	5 (35.7)
≥ 80	71 (51.8)	202 (50.1)	38 (53.5)	11 (42.3)	12 (60.0)	9 (64.3)
NOT REPORTED	1 (0.7)	0	0	0	0	0

Pre-treated subjects are subjects with prior systemic anti-cancer therapy (excluding adjuvant therapy in CA184004 and CA184022). ECOG performance status corresponds to values at screening for MDX010-20 and values at baseline (last value on or prior to day 1) for other studies.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded.

Source: SCE-A Appendix 3.1A

表 3.1.1.2-2 前治療歴-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N=137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N=403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N=71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N=26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab N=20	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab + DTIC N=14
Number of Subjects with Prior Systemic therapy	137 (100)	403 (100)	71 (100)	26 (100)	20 (100)	14 (100)
Number of Subjects with Prior Immunotherapy	55 (40.1)	193 (47.9)	39 (54.9)	20 (76.9)	17 (85.0)	12 (85.7)
Prior Immunotherapy Drugs (a)						
INTERFERON	27 (19.7)	112 (27.8)	16 (22.5)	3 (11.5)	12 (60.0)	10 (71.4)
INTERFERON ALFA	8 (5.8)	32 (7.9)	6 (8.5)	9 (34.6)	3 (15.0)	0
INTERFERON ALFA 2A	2 (1.5)	7 (1.7)	3 (4.2)	0	0	0
INTERFERON ALFA 2B	6 (4.4)	12 (3.0)	6 (8.5)	2 (7.7)	0	1 (7.1)
INTERLEUKIN	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.0)	0
INTERLEUKIN 2	32 (23.4)	88 (21.8)	17 (23.9)	16 (61.5)	4 (20.0)	4 (28.6)
INTERLEUKIN 7	0	0	1 (1.4)	0	0	0
INTERLEUKINS	1 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	0	0	6 (8.5)	3 (11.5)	0	2 (14.3)
PEGINTERFERON ALFA 2A	2 (1.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
PEGINTERFERON ALFA 2B	2 (1.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
Number of Subjects with Prior Surgery Related to Cancer	137 (100.0)	401 (99.5)	71 (100.0)	26 (100.0)	20 (100.0)	14 (100.0)
Number of Subjects with Prior Radiotherapy	60 (43.8)	154 (38.2)	20 (28.2)	13 (50.0)	8 (40.0)	5 (35.7)

(a) Subjects may receive more than one prior immunotherapy drug.

Pre-treated subjects are subjects with prior systemic anti-cancer therapy (excluding adjuvant therapy in CA184004 and CA184022).
The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded.

Source: SCE-A Appendices 5.1A and 5.4A

3.1.1.3 投与状況

海外 4 試験の既治療例における Ipilimumab の投与状況を、それぞれ、表 3.1.1.3-1 (MDX010-20 試験)、表 3.1.1.3-2 (CA184022 及び CA184004 試験の統合) 及び表 3.1.1.3-3 (MDX010-08 試験) に示す。

MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群では、投与回数の中央値は 4 回であり、約 60%の被験者が Ipilimumab の投与を 4 回以上受けた。CA184004 及び CA184022 試験の既治療例では、投与回数の中央値は 4 回であり、約 70%の被験者が Ipilimumab の投与を 4 回以上受けた。MDX010-08 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群と Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群の既治療例では、投与回数の中央値はそれぞれ 3 回、3.5 回であり、約半数の被験者 (45%と 50%) が Ipilimumab の投与を 4 回以上受けた。

表 3.1.1.3-1 投与状況-既治療 (MDX010-20 試験)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 131	3 MG/KG IPILIMUMAB+GP100 PREVIOUSLY TREATED N = 380
Number of Doses per Subject		
Number of Subjects	131	380
Mean (SD)	3.7 (1.82)	3.7 (1.75)
Median	4.0	4.0
Min - Max	1 - 12	1 - 16
Number of Doses per Subject		
1	10 (7.6)	30 (7.9)
2	16 (12.2)	56 (14.7)
3	17 (13.0)	51 (13.4)
4	79 (60.3)	214 (56.3)
6	1 (0.8)	1 (0.3)
7	1 (0.8)	2 (0.5)
8	4 (3.1)	22 (5.8)
9	0	1 (0.3)
>10	3 (2.3)	3 (0.8)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10. sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 09:15

表 3.1.1.3-2 投与状況-未治療、既治療別 (CA184004/CA184022 試験統合)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 15	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 96
Number of Doses per Subject		
Number of Subjects	15	96
Mean (SD)	3.3 (1.11)	3.7 (1.12)
Median	4.0	4.0
Min - Max	1 - 5	1 - 7
Number of Doses per Subject		
1	1 (6.7)	5 (5.2)
2	3 (20.0)	8 (8.3)
3	2 (13.3)	14 (14.6)
4	8 (53.3)	57 (59.4)
5	1 (6.7)	6 (6.3)
6	0	5 (5.2)
7	0	1 (1.0)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
 RUN DATE: █████-20██ 16:00

表 3.1.1.3-3 投与状況-未治療、既治療別 (MDX010-08 試験)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 19	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 20	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC PREVIOUSLY UNTREATED N = 21	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC PREVIOUSLY TREATED N = 14
Number of Doses per Subject				
Number of Subjects	19	20	21	14
Mean (SD)	3.9 (1.75)	3.4 (1.73)	3.3 (1.01)	3.2 (1.05)
Median	4.0	3.0	4.0	3.5
Min - Max	1 - 8	1 - 7	1 - 4	1 - 4
Number of Doses per Subject				
1	1 (5.3)	3 (15.0)	1 (4.8)	2 (14.3)
2	2 (10.5)	4 (20.0)	5 (23.8)	0
3	4 (21.1)	4 (20.0)	2 (9.5)	5 (35.7)
4	8 (42.1)	5 (25.0)	13 (61.9)	7 (50.0)
5	2 (10.5)	1 (5.0)	0	0
6	0	2 (10.0)	0	0
7	0	1 (5.0)	0	0
8	2 (10.5)	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 09:20

3.1.2 有効性の結果

3.1.2.1 OS

MDX010-20 試験、CA184022 試験及び CA184004 試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された既治療例での OS を表 3.1.2.1-1 に示す。なお、本解析時点では、MDX010-08 試験の OS データは、解析されていなかったため、MDX010-08 試験で Ipilimumab 3 mg/kg 群にランダム化された既治療例での OS は別途表 3.2.1.2.1-1 に示した。

MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 年生存率は 45.6%、2 年生存率は 23.6%であった。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 年生存率は 43.6%、2 年生存率は 21.6%であり、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群での長期生存効果は一貫していた。各第 2 相試験での 1 年生存率及び 2 年生存率は、CA184022 試験で 38.4%及び 23.1%、CA184004 試験で 49.2%(2 年生存率のデータなし)、MDX010-08 試験で 45.8%及び 32.7%であった。第 2 相試験 3 試験で得られた進行期悪性黒色腫の既治療例の生存成績は、MDX010-20 試験と同程度であった。

表 3.1.2.1-1 OS-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT 集団）

	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N=137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N=403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N=71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N=26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab (a)
Overall Survival (Months)					
Median	10.12	9.95	8.74	11.53	—
95% CI (b)	(8.02, 13.80)	(8.48, 11.50)	(6.87, 11.37)	(5.98, 23.95)	—
Survival Rate at 1 Year (%)	45.56	43.56	38.44	49.23	—
95% CI (c)	(37.09, 53.94)	(38.57, 48.46)	(27.10, 50.10)	(29.91, 68.83)	—
Survival Rate at 2 Years (%)	23.55	21.60	23.06	NA (d)	—
95% CI (c)	(15.91, 31.47)	(17.20, 26.09)	(13.36, 33.55)	—	—
Survival Follow-up (Months)					
Median	9.46	9.43	8.64	11.07	—
Range (Min-Max)	0.36–55.06	0.03–54.08	0.39–32.10	0.79–28.29	—

(a) Overall survival data for MDX010-08 by pre-treated population is not computed. See Table 2D for OS data for the overall population (pre-treated and previously untreated population combined)

(b) Median and associated 2-sided 95% confidence intervals are calculated using the method of Brookmeyer and Crowley

(c) Based on Kaplan-Meier estimation and confidence intervals (CI) computed using the bootstrap method

(d) For CA184004, overall survival data are not mature enough to display survival rate at 2 years.

(—) the statistics are not estimable due to censored observations or median not having been observed.

Note: Cutoff date for survival follow-up is ■■■■■-20■■■ for MDX010-20 and ■■■■■-20■■■ for CA184004 and CA184022.

Source: SCE-A Appendices 6.1A and 6.2A

3.1.2.2 BORR、DCR及びPFS

Ipilimumab の抗腫瘍効果は mWHO 又は RECIST 規準 (MDX010-08 試験のみ) を用いて判定した。海外 4 試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された既治療例での BORR、DCR 及び PFS を表 3.1.2.2-1 に示す。

BORR は、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ、10.9% (15/137 例、95% CI : 6.3, 17.4) 及び 5.7% (23/403 例、95% CI : 3.7, 8.4) であり、gp100 群の 1.5% (2/136 例、95% CI : 0.2, 5.2) (表 2.1-3 参照) と比較し、統計学的に有意差が認められた (それぞれ、 $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0433$)、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群で一貫した結果であった。第 2 相試験 (CA184022、CA184004 及び MDX010-08) で Ipilimumab 3 mg/kg 群にランダム化された既治療例での BORR は 4.2%~10.0% であり、MDX010-20 試験の BORR と大きな差は認められなかった。MDX010-20 試験では、導入期にみられた奏効に加え、Week 24 以降の BORR において、PR 又は SD から CR へ並びに SD から PR への奏効パターンも認められた。

DCR は、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ、28.5% (39/137 例、95% CI : 21.1, 36.8) 及び 20.1% (81/403 例、95% CI : 16.3, 24.3) であり、gp100 群の 11.0% (15/136 例、95% CI : 6.3, 17.5) と比較し、統計学的に有意に高かった (それぞれ、 $p = 0.0002$ 及び $p = 0.0179$)。第 2 相試験での DCR は、20.0%~30.8% であり、MDX010-20 試験の DCR と大きな差は認められなかった。

PFS の中央値は、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び gp100 群でそれぞれ、2.86 カ月 (95% CI : 2.76, 3.02)、2.76 カ月 (95% CI : 2.73, 2.79) 及び 2.76 カ月 (95% CI : 2.73, 2.83) であり、いずれの群でも同様であった。ハザード比は、gp100 群に対し Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 0.81 (95% CI : 0.66, 1.00)、gp100 群に対し Ipilimumab 3 mg/kg 群で 0.64 (95% CI : 0.50, 0.83)、Ipilimumab 3 mg/kg 群に対し Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 1.25 (95% CI : 1.01, 1.53) であった (表 2.1-3 参照)。Week 24 時点の PFS 率は、Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び gp100 群でそれぞれ、24.0%、16.4% 及び 10.0% であった。第 2 相試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群での PFS の中央値は、2.60~3.07 カ月、Week 24 時点の PFS 率は 12.7~18.9% であり、MDX010-20 試験の結果と大きな差は認められなかった。

各第 2 相試験で一貫して認められた BORR、DCR 及び PFS は、MDX010-20 試験での Ipilimumab (3 mg/kg) の有効性を支持するものであった。

表 3.1.2.2-1 BORR、DCR及びPFS-Ipilimumab 3 mg/kg、既治療例（海外 4 試験、ITT集団）

	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab N = 137	MDX010-20 3 mg/kg Ipilimumab + gp100 N = 403	CA184022 3 mg/kg Ipilimumab N = 71	CA184004 3 mg/kg Ipilimumab N = 26	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab N = 20	MDX010-08 3 mg/kg Ipilimumab + DTIC N = 14
BOR (%) (1)						
Complete Response	2 (1.5)	1 (0.2)	0	0	0	0
Partial Response	13 (9.5)	22 (5.5)	3 (4.2)	2 (7.7)	2 (10.0)	1 (7.1)
Stable Disease	24 (17.5)	58 (14.4)	15 (21.1)	6 (23.1)	2 (10.0)	2 (14.3)
Progression	70 (51.1)	239 (59.3)	41 (57.7)	13 (50.0)	13 (65.0)	11 (78.6)
Unknown	28 (20.4)	83 (20.6)	12 (16.9)	5 (19.2)	3 (15.0)	0
BOR Rate	15/137 (10.9)	23/403 (5.7)	3/71 (4.2)	2/26 (7.7)	2/20 (10.0)	1/14 (7.1)
95% CI (2)	(6.3 , 17.4)	(3.7 , 8.4)	(0.9 , 11.9)	(0.9 , 25.1)	(1.2 , 31.7)	(0.2 , 33.9)
Disease Control Rate	39/137 (28.5)	81/403 (20.1)	18/71 (25.4)	8/26 (30.8)	4/20 (20.0)	3/14 (21.4)
95% CI (2)	(21.1 , 36.8)	(16.3 , 24.3)	(15.8 , 37.1)	(14.3 , 51.8)	(5.7 , 43.7)	(4.7 , 50.8)
PFS Rate at Week 24 (%) (3)	23.98	16.40	12.72	18.75	18.91	14.29
95% CI (4)	(17.14, 31.48)	(12.92, 20.25)	(0.00, 25.86)	(0.00, 36.67)	(4.65, 40.50)	(2.32, 36.55)
Progression-Free Survival (Months)						
Median	2.86	2.76	2.60	2.63	2.76	3.07
95% CI (5)	(2.76, 3.02)	(2.73, 2.79)	(2.56, 2.66)	(2.50, 3.88)	(1.61, 3.19)	(2.73, 4.07)

(1) Best overall response assessed by IRC based on modified WHO criteria (CA184022) or by investigator using modified WHO (MDX010-20, CA184004) or RECIST (MDX010-08)

(2) 2-sided, exact confidence interval (Clopper and Pearson)

(3) For CA184004, CA184007, CA184008, CA184022: Analysis includes only tumor assessments and deaths on or before Day 165 from study treatment start (PFS rate truncated at Week 24). Rate is estimated at Day 162.
For MDX010-20 and MDX010-08: Analysis includes all tumor assessment and deaths. Rate is estimated at Day 168.

(4) Based on Kaplan-Meier estimation and confidence intervals (CI) computed using the bootstrap method (for CA184004, CA184007, CA184008, CA184022) and using log-log transformation (for MDX010-20 and MDX010-08)

(5) Median and associated 2-sided 95% confidence intervals are calculated using the method of Brookmeyer and Crowley

Source: SCE-A Appendices 7A and 8A

3.1.2.3 既治療例における長期の生存及び奏効期間

海外 4 試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された既治療例で、長期生存が確認された被験者数を表 3.1.2.3-1 に示す。データが得られていない CA184022 試験及び CA184004 試験を除き、11 例の被験者で 4 年を超えて生存が確認され、Ipilimumab の投与による長期生存が認められた。

表 3.1.2.3-1 Ipilimumab投与例における長期生存-既治療例（海外 4 試験、ITT集団）

Treatment	Study	Total number of subjects at entry	Number alive at 2 year	Number alive at 3 year	Number alive at 4 year
<u>Ipilimumab 3 mg/kg</u>					
Ipilimumab	MDX010-20	137	24	13	2
Ipilimumab + gp100	MDX010-20	403	54	24	6
Ipilimumab	CA184022	71	15	Sufficient follow-up not available	
Ipilimumab	CA184004	26	6 ^a	Sufficient follow-up not available	
Ipilimumab	MDX010-08	34	7	4	3
Total		671	106	41	11

a Survival data are not mature to assess survival at 2 years. Accordingly, the numbers of subjects alive at 2-years might be underestimated.

Source: Figure 3.2.1, SCE-A Appendices 6.3 and 6.4, Figures 3.2A and 3.2B of CA184004 addendum CSR, Figures 3.2A and 3.2B of CA184007 addendum CSR, Appendix 3.6 of MDX010-08 CSR, Appendix 3.6 of MDX010-15 CSR, and Appendix 5.1 of MDX010-28 CSR

MDX010-20 試験における長期的な奏効期間を表 3.1.2.3-2 に示す。MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 群の奏効例 15 例のうち 9 例（60.0%）で効果が 2 年以上（範囲：26.5+～44.2+ ヲ月）持続した。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では、23 例中 4 例（17.4%）で効果が 2 年以上（範囲：27.9+～44.4+ ヲ月）持続した。一方、gp100 群では、効果が 2 年以上持続した被験者はいなかった。

さらに、Ipilimumab 投与で長期の奏効又は SD がみられた被験者では、長期の生存がみられた。Week 24 の時点で奏効又は SD を得た被験者で長期生存が認められ、SD 例における OS 中央値は Ipilimumab 3 mg/kg 群で 21.6 ヲ月、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 33.8 ヲ月であった（モジュール 5.4、Appendix 6.5.1 及び 6.5.2 参照²⁰⁾）。また、第 2 相試験（CA184022）でも同様に、SD を得た被験者で長期生存が認められた（モジュール 5.4、Appendix 6.6.1、6.6.2 及び 6.6.3 参照²⁰⁾）。

表 3.1.2.3-2 Ipilimumab投与例における長期的な奏効期間（MDX010-20 試験、奏効例）

	Ipilimumab + gp100	Ipilimumab	gp100
<u>Duration of Response of at least 1 year</u>			
Number of subjects with duration of response of at least 1 year / number of subjects with CR/PR, n/N (%)	8/23 (34.8%)	10/15 (66.7%)	None
Duration of response (months)	17.5+, 19.0+, 21.3, 23.6+, 27.9+, 32.6+, 35.6+, 44.4+	12.8+, 26.5+, 27.9+, 28.1, 31.6+, 32.0+, 35.5+, 35.5+, 36.6+, 44.2+	-
<u>Duration of Response of at least 2 years</u>			
Number of subjects with duration of response of at least 2 years / number of subjects with CR/PR, n/N (%)	4/23 (17.4%)	9/15 (60.0%)	None
Duration of response (months)	27.9+, 32.6+, 35.6+, 44.4+	26.5+, 27.9+, 28.1, 31.6+, 32.0+, 35.5+, 35.5+, 36.6+, 44.2+	-

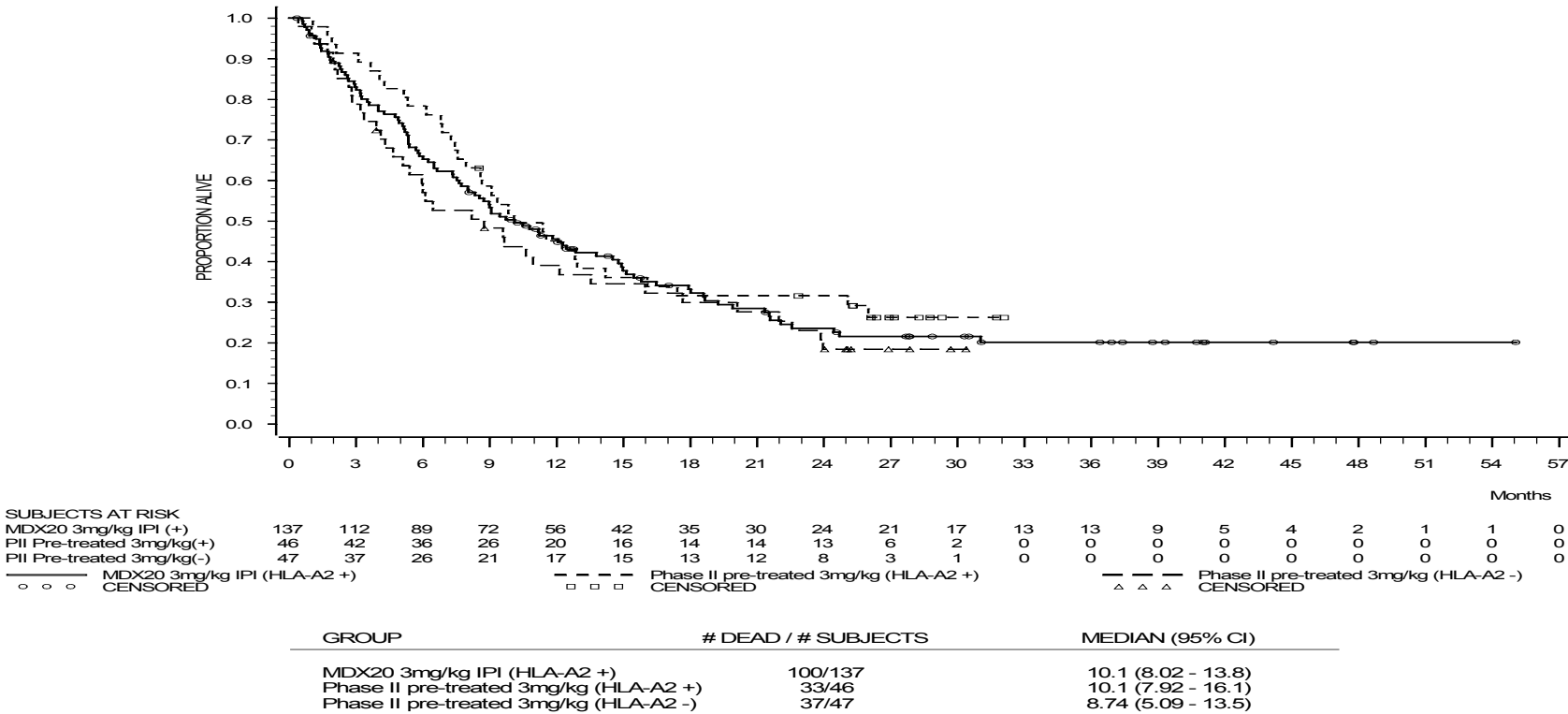
Source: Appendix 4.2.1 of MDX010-20 CSR

3.1.3 HLA-A2*0201 タイプ別のIpilimumabの有効性について

進行期悪性黒色腫を対象とした第2相試験（CA184004 及び CA184022）では HLA-A2*0201 について被験者登録の制限を設けなかったが、MDX010-20 試験では、HLA-A2*0201 陽性患者のみを登録対象とした。この理由は、対照薬である gp100 が、ヒトの組織適合抗原である HLA (Human Leukocyte Antigen) の遺伝子型が*0201 である悪性黒色腫患者において T 細胞を活性化する悪性黒色腫抗原ワクチンであるためであった^{4), 5), 21), 22)}。

Ipilimumab の臨床試験では、HLA-A2*0201 タイプ（陽性又は陰性）のデータを収集しており、収集したデータに基づきレトロスペクティブに HLA-A2*0201 のタイプ別の有効性について、MDX010-20 試験のデータと第2相試験2試験（CA184004 及び CA184022）の統合データを用いて解析した。MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群（HLA-A2*0201 陽性）と第2相試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群を HLA-A2*0201 陽性と陰性に分けた生存曲線を図 3.1.3-1 に示す。いずれの生存曲線も同様の推移を示しており、Ipilimumab の作用機序は HLA の遺伝子型とは無関係であると考えられた。

図 3.1.3-1 HLAタイプ別のOSのKaplan-Meierプロット-CA184004/CA184022 試験でのIpilimumab 3 mg/kg群とMDX010-20 試験でのIpilimumab 3 mg/kg群の比較



3.2 未治療例における有効性

前項 (3.1 項) では進行期悪性黒色腫の既治療例 (進行期悪性黒色腫に対する化学療法又は免疫療法の治療歴を有する患者) の有効性について評価した。本項では進行期悪性黒色腫の未治療例の有効性 (OS) について、前治療の有無別に生存成績を評価し、未治療例と既治療例の比較を 3.2.1 項に、化学療法未治療例と化学療法既治療例の比較を 3.2.2 項に示した。なお、CA184004 と CA184022 試験については試験デザイン等が類似していることから統合した。MDX010-20 試験は、既治療例を対象とした試験であったが、被験者数が多く、OS 中央値、1 年及び 2 年生存率を高い精度で推定することができるため、本試験での生存成績を第 2 相試験 3 試験と比較し、前治療の有無別の有効性を検討した。さらに、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者での生存成績を比較するため、海外 4 試験 (MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08) を統合して評価した。

加えて、未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を支持するため、海外 4 試験統合データの未治療例 (35 例) 及び化学療法未治療例 (78 例) と共に、未治療例を対象とした 2 つの海外観察試験 (CA184332 及び CA184338) の結果を示し、未治療例を対象とした海外第 3 相試験 (CA184024) と比較した。

3.2.1 未治療、既治療別の有効性

評価資料として用いた海外 4 試験 (MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08) において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群 (MDX010-08 試験の Ipilimumab + DTIC 群は除く) にランダム化された被験者を対象に、前治療の有無別 (未治療又は既治療) に生存成績を比較した。なお、MDX010-20 試験では、すべての被験者が既治療例であった。

3.2.1.1 試験対象集団

3.2.1.1.1 被験者の内訳

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の内訳を、未治療、既治療別にそれぞれ付録 8-2 (MDX010-20 試験、全例が既治療例)、表 3.2.1.1.1-1 (MDX010-08 試験)、表 3.2.1.1.1-2 (CA184022 及び CA184004 試験の統合) に示す。ITT 集団のうち、ほとんど (>90%) が Ipilimumab の投与 (単独療法又は他剤との併用療法) を受けた。

表 3.2.1.1.1-1 被験者の内訳-未治療、既治療別 (MDX010-08 試験、ITT集団)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 20	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 22	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC PREVIOUSLY UNTREATED N = 22	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC PREVIOUSLY TREATED N = 14
RANDOMIZED	20 (100.0)	20 (90.9)	22 (100.0)	14 (100.0)
NOT RANDOMIZED	0	2 (9.1)	0	0
TREATED	19 (95.0)	20 (90.9)	21 (95.5)	14 (100.0)
NOT TREATED	1 (5.0)	2 (9.1)	1 (4.5)	0
REASONS FOR NOT TREATED NOT REPORTED	1 (5.0)	2 (9.1)	1 (4.5)	0

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-08.

The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded from the randomized subjects population and included in the treated subjects population.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██
RUN DATE: ████████-20██ 09:20

表 3.2.1.1.1-2 被験者の内訳-未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、ITT集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 15	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 97
RANDOMIZED	15 (100.0)	97 (100.0)
TREATED	15 (100.0)	96 (99.0)
NOT TREATED	0	1 (1.0)
REASONS FOR NOT TREATED		
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (1.0)

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██-██
RUN DATE: ████████-20██-██ 16:00

3.2.1.1.2 被験者背景、疾患特性

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の被験者背景及び疾患特性を、未治療、既治療別に表 3.2.1.1.2-1 に示す。

MDX010-08 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群の未治療例では、既治療例と比べ、女性の割合が高く（未治療例：55.0%、既治療例：30.0%）、65 歳以上の被験者の割合が高かった（未治療例：70.0%、既治療例：30.0%）。その他の被験者背景及び疾患特性は、未治療例、既治療例で概ね同様であった。

表 3.2.1.1.2-1 被験者背景及び疾患特性-未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）

	MDX010-20 ^a		MDX010-08				CA184004/022 ^b	
	Ipi	Ipi + gp100	Ipi		Ipi + DTIC		Ipi	
	Previously Treated N = 137	Previously Treated N = 403	Previously Untreated N = 20	Previously Treated N = 20	Previously Untreated N = 22	Previously Treated N = 14	Previously Untreated N = 15	Previously Treated N = 97
Gender								
Female	56 (40.9)	156 (38.7)	11 (55.0)	6 (30.0)	5 (22.7)	4 (28.6)	5 (33.3)	31 (32.0)
Male	81 (59.1)	247 (61.3)	9 (45.0)	14 (70.0)	17 (77.3)	10 (71.4)	10 (66.7)	66 (68.0)
Race								
White	129 (94.2)	380 (94.3)	20 (100.0)	17 (85.0)	20 (90.9)	12 (85.7)	14 (93.3)	97 (100.0)
Hispanic	7 (5.1)	18 (4.5)	0	2 (10.0)	1 (4.5)	1 (7.1)	0	0
Black	1 (0.7)	3 (0.7)	0	1 (5.0)	1 (4.5)	1 (7.1)	0	0
Other	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0
Age								
Median	57.0	57.0	67.0	59.5	60.5	60.0	55.0	58.0
Min - Max	19.0 - 88.0	24.0 - 84.0	27.0 - 82.0	25.0 - 75.0	31.0 - 83.0	27.0 - 75.0	23.0 - 76.0	26.0 - 78.0
< 65	95 (69.3)	291 (72.2)	6 (30.0)	14 (70.0)	13 (59.1)	8 (57.1)	9 (60.0)	67 (69.1)
≥ 65	42 (30.7)	112 (27.8)	14 (70.0)	6 (30.0)	9 (40.9)	6 (42.9)	6 (40.0)	30 (30.9)
Female Age								
Median	53.5	55.5	68.0	45.0	57.0	58.0	55.0	60.0
Min - Max	29.0 - 77.0	24.0 - 84.0	27.0 - 79.0	25.0 - 59.0	40.0 - 71.0	27.0 - 75.0	41.0 - 72.0	29.0 - 78.0
< 50	21 (15.3)	57 (14.1)	3 (15.0)	4 (20.0)	1 (4.5)	2 (14.3)	1 (6.7)	8 (8.2)
≥ 50	35 (25.5)	99 (24.6)	8 (40.0)	2 (10.0)	4 (18.2)	2 (14.3)	4 (26.7)	23 (23.7)
M-Stage at Entry								
M0	1 (0.7)	5 (1.2)	0	0	1 (4.5)	0	0	4 (4.1)
M1A	14 (10.2)	37 (9.2)	4 (20.0)	4 (20.0)	4 (18.2)	2 (14.3)	3 (20.0)	20 (20.6)
M1B	22 (16.1)	76 (18.9)	7 (35.0)	2 (10.0)	6 (27.3)	6 (42.9)	2 (13.3)	25 (25.8)
M1C	100 (73.0)	285 (70.7)	9 (45.0)	14 (70.0)	11 (50.0)	6 (42.9)	10 (66.7)	48 (49.5)
ECOG PS								
0	79 (57.7)	236 (58.6)	9 (45.0)	8 (40.0)	10 (45.5)	10 (71.4)	11 (73.3)	58 (59.8)
1	58 (42.3)	167 (41.4)	9 (45.0)	11 (55.0)	10 (45.5)	4 (28.6)	4 (26.7)	39 (40.2)
2	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (9.1)	0	0	0
Baseline LDH								

	MDX010-20 ^a		MDX010-08				CA184004/022 ^b	
	Ipi	Ipi + gp100	Ipi		Ipi + DTIC		Ipi	
	Previously Treated N = 137	Previously Treated N = 403	Previously Untreated N = 20	Previously Treated N = 20	Previously Untreated N = 22	Previously Treated N = 14	Previously Untreated N = 15	Previously Treated N = 97
Elevated	53 (38.7)	148 (36.7)	4 (20.0)	6 (30.0)	4 (18.2)	4 (28.6)	6 (40.0)	42 (43.3)
Normal	84 (61.3)	255 (63.3)	16 (80.0)	13 (65.0)	18 (81.8)	10 (71.4)	9 (60.0)	54 (55.7)
Not reported	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (1.0)

Source: Appendices 3.1A1, 3.1A2, and 3.1A3

^a There were no previously untreated subjects in MDX010-20.

^b Data are pooled for CA184004 and CA184022, as the two studies have a similar design, follow-up, and dosing regimen.

Ipi = ipilimumab; DTIC = dacarbazine; Min = minimum; Max = maximum; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status; LDH = lactate dehydrogenase

3.2.1.1.3 投与状況

Ipilimumab 3 mg/kg を投与された海外 4 試験での投与状況を未治療、既治療別に表 3.1.1.3-1 (MDX010-20 試験)、表 3.1.1.3-2 (CA184004/CA184022 試験統合) 及び表 3.1.1.3-3 (MDX010-08 試験) に示す。

未治療例の投与回数の中央値はすべての群で 4 回であり、既治療例と概ね同様であった。

3.2.1.2 有効性の結果の比較

3.2.1.2.1 OS

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の OS を、未治療、既治療別に表 3.2.1.2.1-1 に、OS の未治療、既治療別の Kaplan-Meier 生存曲線を図 3.2.1.2.1-1 (MDX010-08 試験) 及び図 3.2.1.2.1-2 (CA184004/CA184022 試験の統合) に示す。

MDX010-20 試験における既治療例での OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 10.1 カ月 (95% CI : 8.0, 13.8) であり、1 年生存率の推定値は 45.6% (95% CI : 37.1, 53.9)、2 年生存率の推定値は 23.6% (95% CI : 15.9, 31.5) であった。

第 2 相試験における既治療例での OS の中央値は、MDX010-08 試験で 11.7 カ月、CA184004/CA184022 試験で 9.3 カ月であり、MDX010-20 試験と同程度であった。未治療例の OS の中央値は、MDX010-08 試験で 10.1 カ月、CA184004/CA184022 試験で 13.9 カ月であり、MDX010-20 試験の OS の中央値と同程度又は数値的に高かった。既治療例の 1 年生存率の推定値は、MDX010-08 試験で 45.8%、CA184004/CA184022 試験で 41.3%であり、MDX010-20 試験と同程度であった。未治療例の 1 年生存率の推定値は、MDX010-08 試験で 44.4%、CA184004/CA184022 試験で 60.0%であり、MDX010-20 試験の 1 年生存率の推定値と同程度又は数値的に高かった。既治療例の 2 年生存率の推定値は、MDX010-08 試験で 32.7%、CA184004/CA184022 試験で 24.6%であり、MDX010-20 試験と同程度又は数値的に高かった。未治療例の 2 年生存率の推定値は、MDX010-08 試験で 11.1%、CA184004/CA184022 試験で 40.0%であった。ただし、例えば MDX010-08 試験では、18 カ月を超えて死亡イベントを追跡可能な被験者が数例であったため、各試験での 2 年生存率の推定値の解釈には限界があった。なお、Ipilimumab 3 mg/kg 群の統合データの解析 (本項で後述) では、2 年生存率推定値は未治療例及び既治療例ともに約 25%であった。

概して、未治療例における Ipilimumab 3 mg/kg の生存成績は、既治療例と大きな違いはないと考えられた。

表 3.2.1.2.1-1 OS-未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）

	MDX010-20 ^a		MDX010-08				CA184004/022 ^b	
	Ipi	Ipi + gp100	Ipi		Ipi + DTIC		Ipi	
	Previously Treated N = 137	Previously Treated N = 403	Previously Untreated N = 20	Previously Treated N = 20	Previously Untreated N = 22	Previously Treated N = 14	Previously Untreated N = 15	Previously Treated N = 97
Median OS, Months (95% CI)	10.12 (8.02-13.80)	9.95 (8.48-11.50)	10.14 (5.03-15.47)	11.66 (7.82-30.62)	16.6 (10.2-37.55)	11.58 (6.05-18.76)	13.86 (9.49-30.78)	9.33 (7.26-12.25)
Survival at 1 year % (95% CI)	45.56 (37.09-53.94)	43.56 (38.57-48.46)	44.44 (22.22-68.42)	45.75 (21.18-70.59)	70.00 (50.00-90.00)	50.00 (21.43-78.57)	60.00 (33.33-86.67)	41.30 (31.57-51.33)
Survival at 2 years % (95% CI)	23.55 (15.91-31.47)	21.60 (17.20-26.09)	11.11 (0.00-27.78)	32.68 (10.63-57.00)	30.0 (10.53-50.00)	14.29 (0.00-35.71)	40.00 (13.33-66.67)	24.56 (16.15-33.62)
Survival at 3 years % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.00 (0.00-46.67)	20.09 (12.19-28.69)
Survival at 42 mos % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.00 (0.00-46.67)	18.98 (11.32-27.39)
Median Follow-up, 25% -75%, months	9.46 4.76 - 18.04	9.43 3.68 - 17.41	8.92 4.30 - 15.52	7.87 3.61 - 26.50	14.72 5.88 - 23.89	11.58 6.05 - 18.76	13.86 3.48 - 30.78	8.77 4.27 - 22.57

Source: Appendix 6.1A1, 6.1A2, 6.1A3, 6.2A1, 6.2A2, and 6.2A3

^a There were no previously untreated subjects in MDX010-20.^b Data are pooled for CA184004 and CA184022, as the two studies have a similar design, follow-up, and dosing regimen.

Ipi = ipilimumab; DTIC = dacarbazine; OS = overall survival; CI = confidence interval; mos = months; NA = not applicable

図 3.2.1.2.1-1 OSのKaplan-Meier生存曲線-未治療、既治療別（MDX010-08 試験、ITT集団）

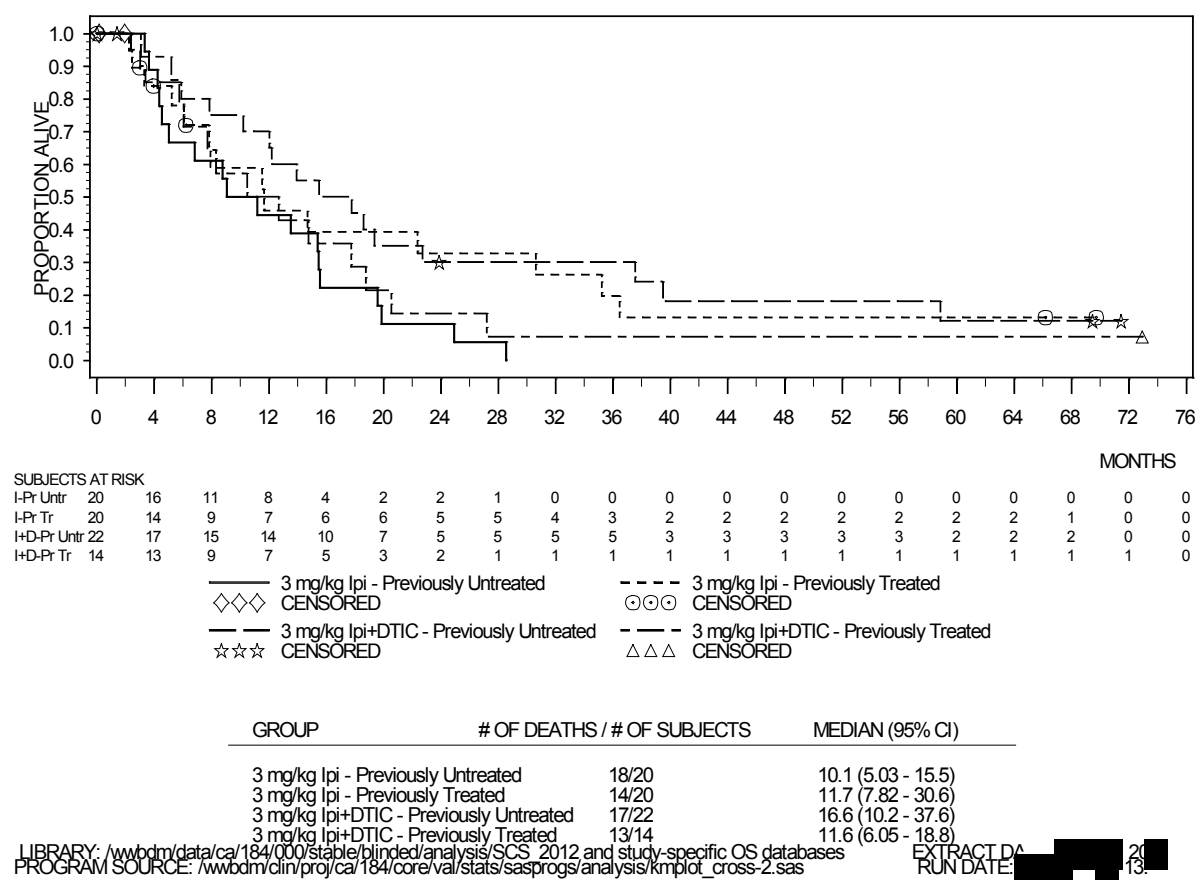
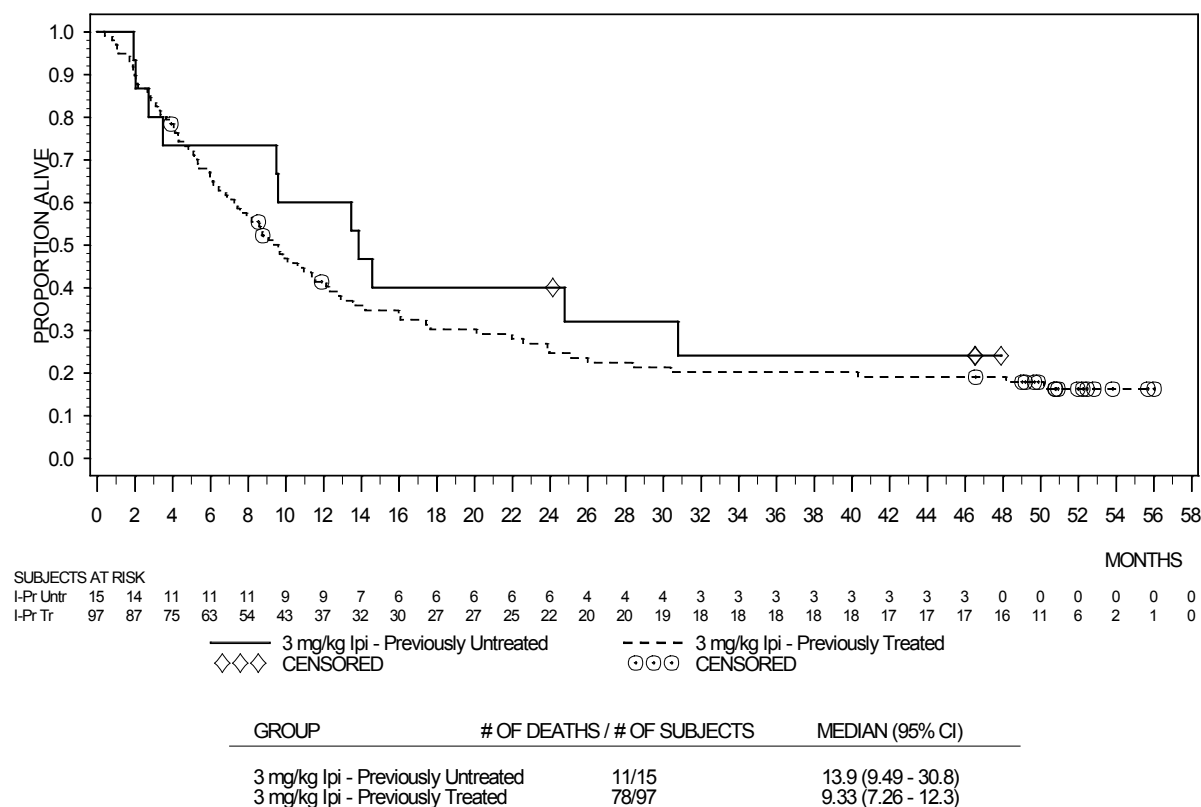


図 3.2.1.2.1-2 OSのKaplan-Meier生存曲線-未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、ITT集団）



LIBRARY: /wwwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012 and study-specific OS databases
 PROGRAM SOURCE: /wwwbdc/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot_cross-2.sas

EXTRACTED: 2013-11-13
 RUN DATE: 2013-11-13

統合データの解析-Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法

海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）で Ipilimumab 3 mg/kg 群にランダム化された被験者の OS を統合した結果を、未治療、既治療別に表 3.2.1.2.1-2 に示す。また、OS の Kaplan-Meier 曲線では Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合結果と共に個々の試験で確認された Kaplan-Meier 曲線を表記し、それぞれ図 3.2.1.2.1-3 及び図 3.2.1.2.1-4 に示した。

統合解析の結果、OS の中央値は、未治療例（35 例）で 13.5 ヶ月（95% CI : 8.77, 15.5）、既治療例（254 例）で 9.72 ヶ月（95% CI : 8.34, 12.1）であった。1 年生存率の推定値は未治療例で 51.5%、既治療例で 43.9%であった。2 年生存率の推定値は未治療例で 24.2%、既治療例で 24.7%であった。未治療例 35 例のうち、8 例は 2 年の時点で生存が確認された（CA184004/CA184022 試験の 15 例中 6 例、MDX010-08 試験の 20 例中 2 例）。

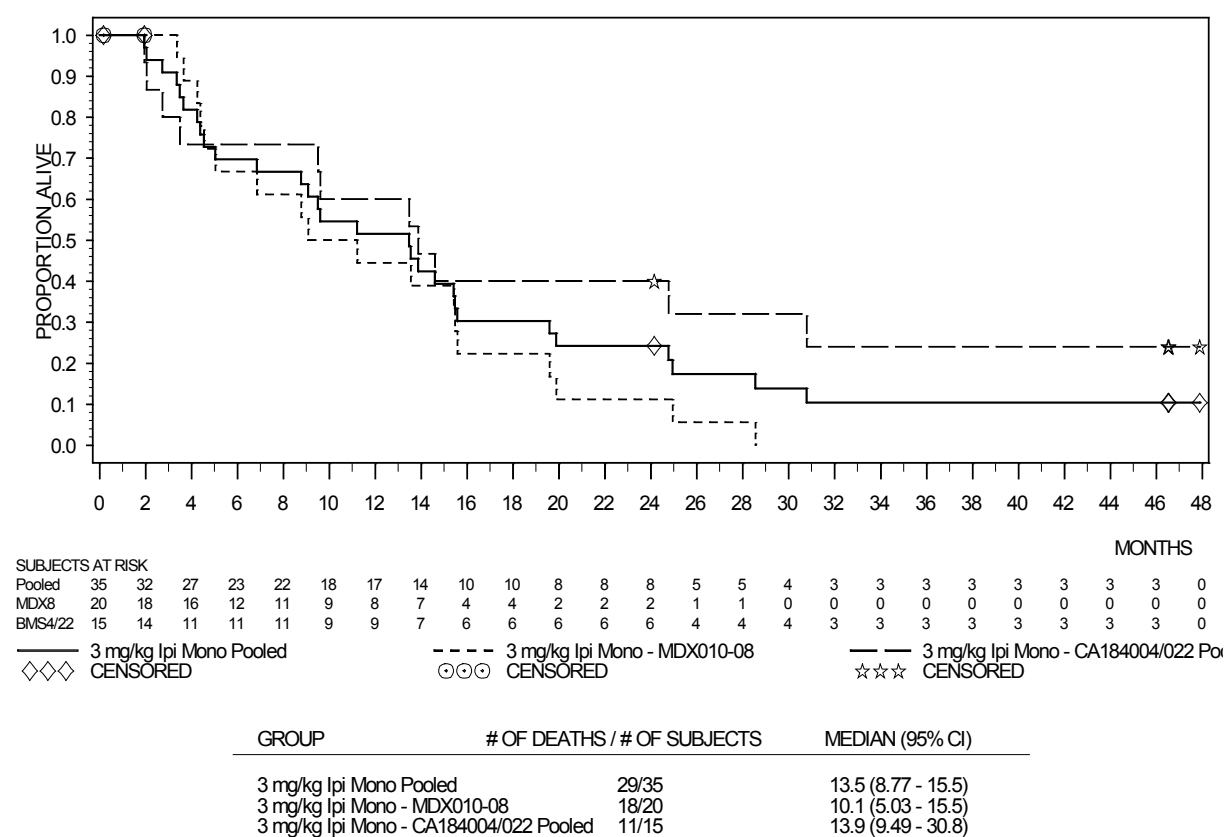
表 3.2.1.2.1-2 OS-未治療、既治療別 (Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団)

	Previously Untreated Pooled N = 35	Previously Treated Pooled N = 254
Median OS, Months (95% CI)	13.47 (8.77 - 15.47)	9.72 (8.34 - 12.1)
Survival at 1 year, % (95% CI)	51.52 (34.38 - 68.57)	43.94 (37.78 - 50.18)
Survival at 2 years, % (95% CI)	24.24 (9.68 - 39.39)	24.72 (19.17 - 30.42)

Source: Figures 3.1.1C and 3.1.1D; Appendix 6.2A4

OS = overall survival

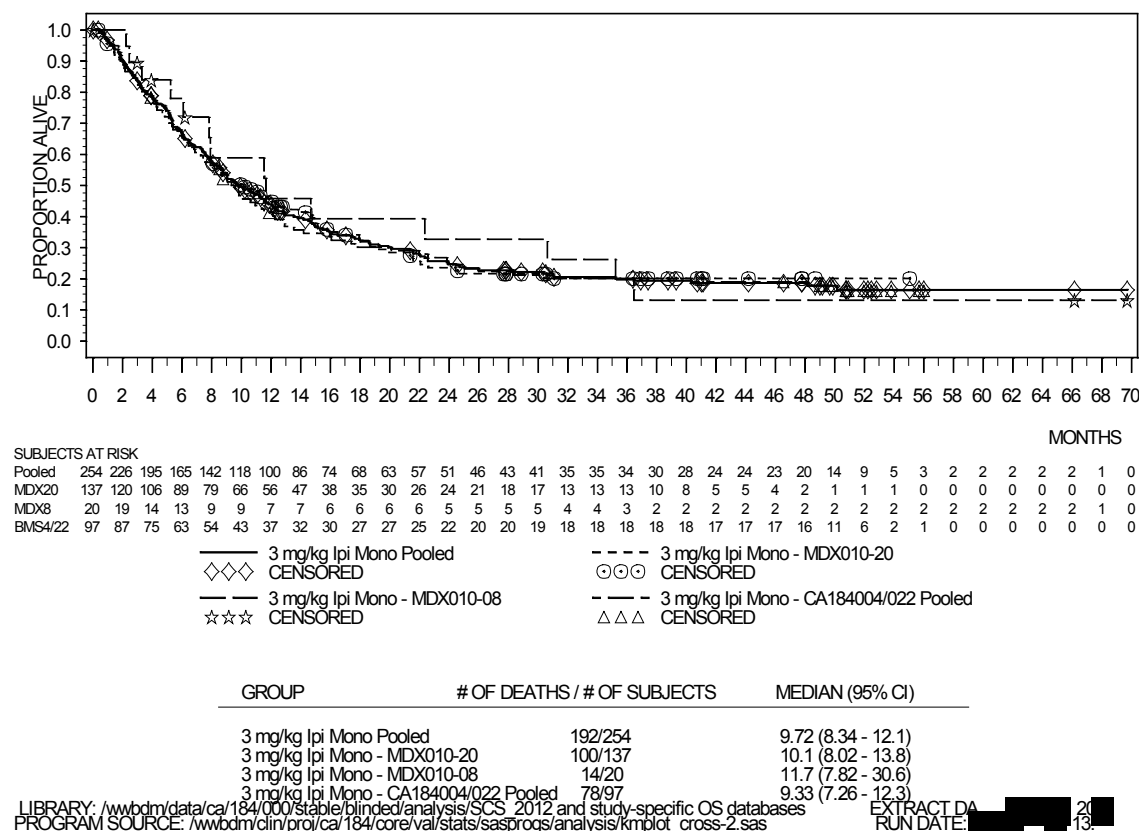
図 3.2.1.2.1-3 未治療例におけるOSのKaplan-Meier生存曲線 (Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団)



LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012 and study-specific OS databases
 PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot_cross-2.sas

EXTRACT DA: 2013-11-13
 RUN DATE: 2013-11-13

図 3.2.1.2.1-4 既治療例におけるOSのKaplan-Meier生存曲線（Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団）



3.2.2 化学療法未治療、化学療法既治療別の有効性

評価資料として用いた海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08）において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群（MDX010-08 試験の Ipilimumab + DTIC 群は除く）にランダム化された被験者を対象に、化学療法による前治療の有無別（化学療法未治療又は化学療法既治療）に生存成績を比較した。化学療法既治療例とは進行期悪性黒色腫に対する化学療法（DTIC 等）による治療歴を有する患者を示す。なお、MDX010-08 試験では、化学療法既治療に該当したのは Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群の 1 例のみであり、MDX010-08 試験の化学療法既治療例の成績は本項では評価しなかった。

3.2.2.1 試験対象集団

3.2.2.1.1 被験者の内訳

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の内訳を、化学療法未治療、化学療法既治療別にそれぞれ付録 8-21（MDX010-20 試験）、付録 8-22（MDX010-08 試験）、付録 8-23（CA184022/CA184004 試験の統合）に示す。ITT 集団のうち、ほとんど（≥90%）が Ipilimumab の投与（単独療法又は他剤との併用療法）を受けた。

3.2.2.1.2 被験者背景、疾患特性

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の被験者背景及び疾患特性を、化学療法未治療、化学療法既治療別に付録 8-24 に示す。被験者背景及び疾患特性は、化学療法未治療例、化学療法既治療例で概ね同様であった。

3.2.2.1.3 投与状況

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を投与された被験者の投与状況を、化学療法未治療、化学療法既治療別に付録 8-25 (MDX010-20 試験)、付録 8-26 (MDX010-08 試験) 及び付録 8-27 (CA184004/CA184022 試験の統合) に示す。

化学療法未治療例の中央値はすべての群で 4 回であり、化学療法既治療例と概ね同様であった。

3.2.2.2 有効性の結果の比較

3.2.2.2.1 OS

海外 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の OS を、化学療法未治療、既治療別に付録 8-28 に、OS の化学療法未治療、既治療別の Kaplan-Meier 生存曲線を付録 8-29 (MDX010-20 試験)、付録 8-30 (CA184004/CA184022 試験の統合) 及び付録 8-31 (MDX010-08 試験) に示す。

MDX010-20 試験における化学療法既治療例での OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 9.1 ヶ月 (95% CI : 7.3, 14.5) であり、1 年生存率の推定値は、44.8% (95% CI : 36.0, 53.7)、2 年生存率の推定値は 22.1% (95% CI : 14.3, 30.3) であった。

第 2 相試験における化学療法既治療例における OS の中央値は、CA184004/CA184022 試験で 8.7 ヶ月であり、MDX010-20 試験の化学療法既治療例の OS 中央値と同程度であった。化学療法未治療例での OS の中央値は、MDX010-20 試験で 12.1 ヶ月、MDX010-08 試験で 11.5 ヶ月、CA184004/CA184022 試験で 22.6 ヶ月であり、CA184004/CA184022 試験では MDX010-20 試験の化学療法既治療例の OS 中央値と比較して同程度又は数値的に高かった。化学療法既治療例における 1 年生存率の推定値は、CA184004/CA184022 試験で 37.1%であり、MDX010-20 試験の化学療法既治療例と同程度であった。化学療法未治療例の 1 年生存率の推定値は、MDX010-20 試験で 52.8%、MDX010-08 試験で 45.0%、CA184004/CA184022 試験で 67.6%であり、MDX010-20 試験の化学療法既治療例と比較して同程度又は数値的に高かった。化学療法既治療例の 2 年生存率の推定値は、CA184004/CA184022 試験で 21.5%であり、MDX010-20 試験の化学療法既治療例と同程度であった。化学療法未治療例の 2 年生存率の推定値は、MDX010-20 試験で 35.2%、MDX010-08 試験で 21.0%、CA184004/CA184022 試験で 45.0%であった。MDX010-20 試験以外の 3 試験では、18 ヶ月を超えて死亡イベントを追跡可能な被験者が数例であったため、各試験別での 2 年生存率の推定値の解釈には限界があった。

概して、化学療法未治療例における Ipilimumab 3 mg/kg の生存成績は、化学療法既治療例と同

程度若しくは数値的により高い傾向であった。

統合データの解析-Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法

海外 4 試験 (MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08) で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法にランダム化された被験者の OS を統合した結果を、化学療法未治療、化学療法既治療別に付録 8-32 に示す。また、OS の Kaplan-Meier 曲線では Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合結果と共に個々の試験で確認された Kaplan-Meier 曲線を表記しそれぞれ付録 8-33 及び付録 8-34 に示す。

統合解析の結果、OS の中央値は、化学療法未治療例 (78 例) で 13.5 ヶ月 (95% CI: 11.2, 19.6)、化学療法既治療例 (211 例) で 9.1 ヶ月 (95% CI: 7.6, 10.9) であった。Kaplan-Meier 生存曲線は、化学療法未治療例と化学療法既治療例ともに、2 年前後でプラトーとなり、長期的に安定していた。2 年生存率推定値は、化学療法未治療例で 31.6%、化学療法既治療例で 22.1% であった。

概して、化学療法未治療例での OS (OS の中央値及び 2 年生存率の推定値) は化学療法既治療例と比較して数値的に高かった。

3.2.3 未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の生存成績

本項では、未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を支持するため、未治療例を対象とした 2 つの海外観察試験 (CA184332 及び CA184338) の生存成績を示した。さらに、未治療例を対象に Ipilimumab 10 mg/kg を DTIC と併用した海外第 3 相試験 (CA184024) の結果のうち、国内で進行期悪性黒色腫の治療薬である DTIC 単独療法による投与群の生存成績を示し、未治療例及び化学療法未治療例での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合データと比較した。

海外観察試験の CA184332 と CA184338 の対象患者数はそれぞれ 157 例、273 例であり、CA184024 試験でのランダム化被験者数は DTIC 単独療法群で 252 例、Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 併用療法群で 250 例であった。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の統合データは、未治療例 35 例 (CA184022、CA184004 及び MDX010-08 試験)、化学療法未治療例 78 例 (MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08 試験) であった (表 1.1-3 を参照)。

海外観察試験 (CA184332 及び CA184338) 並びに CA184024 試験の患者背景及び疾患特性は、CA184332 試験で ECOG PS が 1 以上の患者が 56.1% (10.2% の不明を含む)、脳転移を有する患者が 33.1%、CA184338 試験で ECOG PS が 1 以上の患者が 61.9% (12.5% の不明を含む)、脳転移を有する患者が 12.1%、CA184024 試験で脳転移を有する被験者が 0% であったこと以外は、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の化学療法未治療例の統合データ (78 例) と概ね同様であった。海外第 3 相試験 (CA184024) と海外観察試験 (CA184332 及び CA184338) の個々の有効性成績は 2.5、2.6、2.7 項に示す。

海外観察試験 (CA184332 及び CA184338)、CA184024 試験、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の未治療例の統合データ (CA184022、CA184004 及び MDX010-08 試験) 及び化学療法未治療例の統合データ (MDX010-20、CA184022、CA184004 及び MDX010-08 試験) に関する生存成績 (OS 中央値、1 年生存率及び 2 年生存率) は表 3.2.3-1 に示す。

上記で示した各データを以下の通り比較する。

OS 中央値に関する比較

OS 中央値は、CA184332 試験及び CA184338 試験では、それぞれ 11.5 及び 14.5 ヶ月、未治療の統合データは 13.5 ヶ月並びに化学療法未治療例の統合データも 13.5 ヶ月であり、各データ内で一貫しており、かつ CA184024 試験の DTIC 単独療法群で認められた OS 中央値（9.1 ヶ月）よりも数値的に高かった。すべてのデータは OS の中央値を推定するのに十分な追跡期間を有していた。

1 年生存率に関する比較

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与を行った未治療例を対象にした観察試験（CA184332 及び CA184338）と未治療例の統合データにおける 1 年生存率の推定値はそれぞれ、46.7%、59.2%及び 51.5%であり、化学療法未治療例の統合データにおける 54.1%と同程度であった。すべての患者において投与開始後 1 年以上経過した時点で、1 年生存率の推定値を算出した。概して、1 年生存率は各データ間で一貫しており、CA184024 試験での DTIC 単独療法群（36.3%）と比較し、数値的に高かった。

2 年生存率に関する比較

観察試験（CA184332 及び CA184338）での 2 年生存率は、十分なデータがなく評価できないため、未治療例及び化学療法未治療例の統合データと CA184024 試験の結果を比較した。2 年生存率は、未治療例の統合データで 24.2%、化学療法未治療の統合データで 31.6%であり、CA184024 試験での DTIC 単独療法群（17.9%）と比較し、数値的に高かった。

なお、CA184024 試験の Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 併用療法群で認められた 1 年生存率、2 年生存率はそれぞれ 47.3%、28.5%、OS 中央値は 11.2 ヶ月であり、未治療例及び化学療法未治療例の統合データ並びに海外観察試験（CA184332 及び CA184338）の生存成績と同程度であった。

表 3.2.3-1 有効性の評価に用いた試験におけるOS

	Previously Untreated				Pooled Chemotherapy-naïve ^a	Previously Treated
	CA184338 3 mg/kg ipilimumab (N=273)	CA184332 3 mg/kg ipilimumab (N=157)	CA184024 Placebo + DTIC (N=252)	Pooled 3 mg/kg ipilimumab ^b (N=35)	3 mg/kg ipilimumab (N=78)	MDX010-20 3 mg/kg ipilimumab (N=137)
Median follow-up months (min, max)	12.2 (0.2, 27.5)	8.5 (0.39, 29.39)	8.85 (0.10, 47.61)	11.20 (0.16, 47.90)	11.60 (0.03, 69.72)	9.46 (0.36, 55.06)
Overall Survival						
Number of events	142	83	218	29	55	100
Median, in months	14.5	11.5	9.07	13.5	13.47	10.12
95% CI for median	(12.9 - 18.7)	(8.9 - 16.6)	(7.75 - 10.51)	(8.77 - 15.47)	(11.20 - 19.58)	(8.02 - 13.80)
Survival rate at 1-year (%) (95% CI)	59.2 (53.0 - 64.8)	46.74 (38.13 - 54.88)	36.3 (30.4 - 42.4)	51.52 (34.38 - 68.57)	54.1 (42.5 - 65.6)	45.6 (37.0 - 54.1)
Survival rate at 2-year (%) (95% CI)	NA	NA	17.9 (13.3 - 22.8)	24.24 (9.68 - 39.39)	31.6 (20.7 - 42.9)	23.5 (16.0 - 31.5)

N = number of treated subjects for CA184332 and CA184338, number of randomized subjects for other studies.

^a Pooled Phase 2/3 3 mg/kg ipilimumab monotherapy (MDX010-20: previously treated, MDX010-08: chemotherapy-naïve, CA184004: advanced melanoma, CA184022: previously treated)

^b Pooled Phase 2/3 3 mg/kg ipilimumab monotherapy in patients who were previously untreated with systemic therapy (MDX010-08, CA184004/CA184022)

Abbreviations: CI = confidence interval; DTIC = dacarbazine; NA = not available

3.3 日本人における有効性（CA184396 試験）

CA184396 試験での被験者背景及び疾患特性は海外試験と同様であった。また、導入期での 4 回の投与を完遂した被験者の割合は 75.0% であり、海外第 2 相、第 3 相試験と同様に多くの被験者が 4 回の投与を完遂した。Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、2 例（未治療例及び既治療例の各 1 例）に PR、2 例（すべて既治療例）に SD が認められ、BORR は 10.0%（95% CI : 1.2, 31.7）、DCR は 20.0%（95% CI : 5.7, 43.7）であった。例数、観察期間とも限られているものの未治療例及び既治療例において奏効及び腫瘍縮小が認められた被験者がいたことから、日本人においても、海外第 2 相及び第 3 相試験で確認されたのと同様に、前治療の有無にかかわらず、有効性が期待できると考えられた。

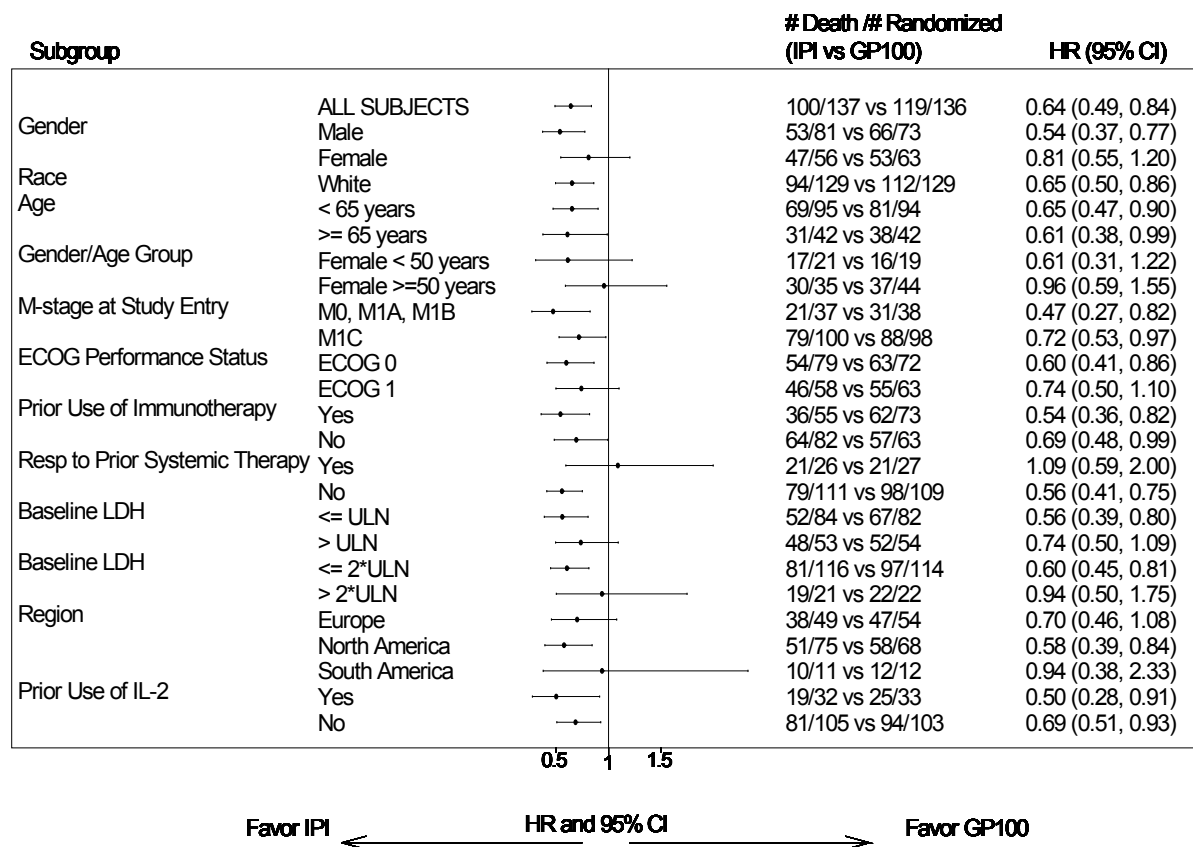
3.4 部分集団における結果の比較

3.4.1 被験者背景、疾患特性及び前治療歴別の部分集団解析

MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び gp100 群を比較した部分集団解析の結果を図 3.4.1-1（被験者背景及び疾患特性）、図 3.4.1-2（治療歴）及び付録 8-35 に示す。年齢、性別、人種、M 分類の亜分類、ECOG PS、ベースラインの LDH 値、免疫療法の治療歴、IL-2 の治療歴、前治療の全身療法での効果及び MDX010-20 試験の実施地域などについて OS の部分集団解析を行った結果、ほとんどの部分集団において、gp100 群に対する Ipilimumab 3 mg/kg 群のハザード比は良好であった。また、治療歴別の部分集団解析においても、ほとんどの部分集団において、gp100 群に対する Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のハザード比は良好であった。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群を比較した部分集団解析では、ハザード比の 95% CI が 1 を含むことが多く、Ipilimumab の 2 つの投与群の結果が同程度であることが示された。ただし、一部のサブカテゴリーでは被験者数が少なかったため、上記の各部分集団解析の結果の解釈には限界があることを考慮すべきである。

さらに、前治療歴に関する OS の部分集団解析において、抗がん剤治療歴の数又は種類、前治療での DTIC 化学療法の有無、免疫療法の有無及び前治療のライン数（1 又は 2 以上）にかかわらず、gp100 群に対する Ipilimumab 3 mg/kg 群のハザード比は良好であった。

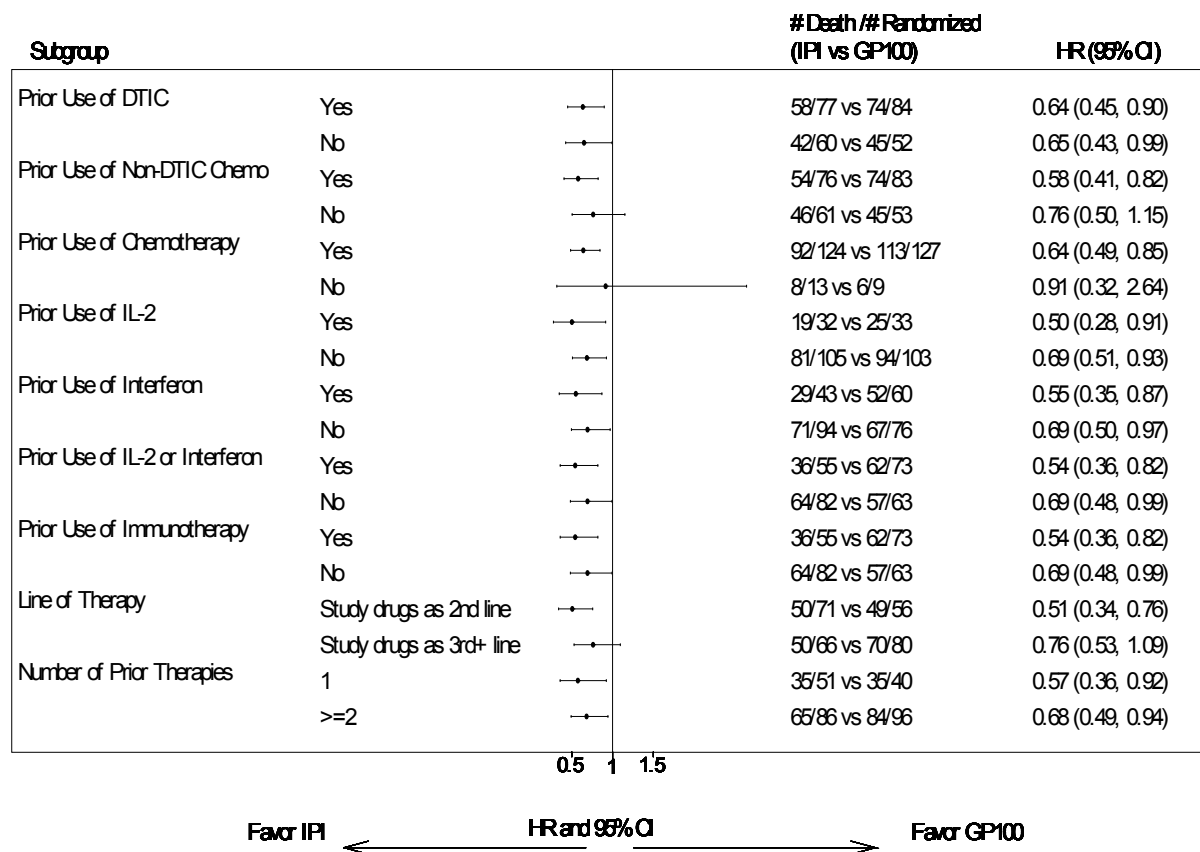
図 3.4.1-1 被験者背景及び疾患特性の部分集団解析：OSハザード比及び 95%信頼区間の Forrest plot-MDX010-20 試験-Ipilimumab 3 mg/kg群及びgp100 群の比較



Note: Dataset: Randomized pre-treated subjects. Analyses were not performed for subgroups with <10 subjects in either group.

Source: SCE-A Appendix 9.13A1

図 3.4.1-2 治療歴別の部分集団解析：OSハザード比及び 95%信頼区間のForrest plot—MDX010-20 試験—Ipilimumab 3 mg/kg群及びgp100 群の比較



/www.bdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/stats/sce/sce-2012/sasproos/analysis/sce_forestplot.sas

RUN DATE: 2012-09-21 9:52

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした MDX010-20 試験では、Ipilimumab の用法用量として、3 mg/kg を 12 週（導入期）にわたり 3 週間隔で 4 回投与した。Ipilimumab 3 mg/kg は標的部位の阻害に関する *in vitro* でのデータ（【モジュール 2.7.2、3.1.2 項】）及びそれまでに実施された臨床試験の結果に基づき選択された用量で、当該試験開始時点で最もよく用いられていた（【モジュール 2.7.2、3.6 項】）。

MDX010-20 試験（N = 676）では、対照群である gp100 群（N = 136）と比較し、Ipilimumab 3 mg/kg 群（N = 137）と Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群（N = 403）では死亡イベント発現のリスクはそれぞれ 34% [ハザード比 = 0.66 (95% CI : 0.51, 0.87)、p = 0.0026]、32% [ハザード比 = 0.68 (95% CI : 0.55, 0.85)、p = 0.0004] 有意に低下した。一方、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較するとハザード比は 1.04 (95% CI : 0.83, 1.30、p = 0.7575) と相違はなかった。また、Ipilimumab 3 mg/kg 群での 1 年生存率、2 年生存率はそれぞれ 45.6% (95% CI : 37.0, 54.1)、23.5% (95% CI : 16.0, 31.5) であり、gp100 群の 1 年生存率 [25.3% (95% CI : 18.1, 32.9)]、2 年生存率 [13.7% (95% CI : 8.0, 20.0)] と比較して一貫して高い結果であった。また、曝露 - 応答解析の結果、Cminss の増加に従い OS のハザードが減少し、Cminss 値の範囲全体でプラセボと比較してその効果が統計学的に有意であったことから、進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週間隔で 4 回投与した場合、臨床的に意味のある OS の延長が示されると考えられた。Ipilimumab 3 mg/kg 投与時に推測される Cminss の 5 パーセンタイル値という低い曝露量においても Ipilimumab 投与が OS を延長させることが明らかになり、Ipilimumab 3 mg/kg 投与は既治療の進行期悪性黒色腫患者に対しベネフィットをもたらすことが可能であると考えられた（【モジュール 2.7.2、3.3.1 項】）。さらに、MDX010-20 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の抗腫瘍効果は Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与を行った第 2 相試験の有効性成績とも一貫しており、薬物動態、薬力学データからも、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を支持する結果が得られている（モジュール 2.7.2、3.6 項）。MDX010-20 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 投与群の安全性は概して管理可能であり、耐容可能であった（【モジュール 2.7.4】）。

化学療法未治療統合データ（N = 78）の Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での 1 年生存率は 54.1% (95% CI : 42.5, 65.6)、未治療統合データ（N = 35）の 1 年生存率は 51.5% (95% CI : 34.4, 68.6) であり、未治療例を対象とした 2 つの海外観察試験（N = 273、N = 157）の 1 年生存率はそれぞれ 59.2% (95% CI : 53.0, 64.8)、46.7% (95% CI : 38.1, 54.9) であり、MDX010-20 試験の OS の結果と同様であった。また、Ipilimumab 3 mg/kg の薬物動態、曝露-応答関係及び安全性において、進行期悪性黒色腫に対する前治療歴の有無により大きな相違は認められなかった（モジュール 2.7.2、3.6 項及びモジュール 2.7.4）。

以上より、進行期悪性黒色腫の前治療歴の有無にかかわらず、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する方法は推奨用法・用量として適切であると判断している。

日本人進行期悪性黒色腫患者（N = 20）を対象とした CA184396 試験では、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与した。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での安全性は、日本人と日本人以外の被験者の間に有害事象の種類、免疫関連の有害事象の種類、発現頻度及び重症度などに大きな差は

みられなかった。日本人に特有に発現した有害事象はなく、海外試験と同様に治験薬と関連のある有害事象の多くは免疫関連の有害事象であった。これらの免疫関連の有害事象は管理可能であり、耐容可能であることが確認された（モジュール 2.7.4）。有効性では、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、2 例（未治療例及び既治療例の各 1 例）に PR、2 例（すべて既治療例）に SD が認められた。また、本試験の BORR 及び DCR はこれまでに海外試験で報告されたものと同様であり、日本人においても前治療の有無にかかわらず有効性を示唆する結果が確認されている（2.8 項）。また、CA184396 試験及び日本人 NSCLC 患者を対象とした CA184113 試験の結果から、薬物動態及び免疫原性に関して臨床的に重要な民族間差はないことが示された（モジュール 2.7.2）。

以上より、日本人進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の 3 週間隔、4 回投与は有効な治療法であると判断した。

5 効果の持続、耐薬性

Ipilimumab 投与による長期生存及び効果の持続性の詳細については 3.1.2.3 項に示した。

6 結論

既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法に関する有効性を、主に、MDX010-20 試験及び海外第 2 相試験（CA184022、CA184004 及び MDX010-08）を用いて評価した。

まず、既治療例に対する有効性の評価を行った。既治療例を対象とした MDX010-20 試験は主要評価項目を OS とし、被験者は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群に 3 : 1 : 1 の割合でランダム割付けされた。

Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群はそれぞれ対照群である gp100 群と比較して臨床的に意味のある、統計学的に有意な OS の延長を認めた。死亡イベント発現のリスクは gp100 群に比べ、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群で 32%（ハザード比 = 0.68、 $p = 0.0004$ ）、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法群では 34%（ハザード比 = 0.66、 $p = 0.0026$ ）有意に低下した。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の OS の中央値は gp100 群と比較して、それぞれ約 4 ヶ月延長し、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法群の 1 年及び 2 年生存率の推定値（それぞれ 45.6%及び 23.5%）と Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群の 1 年及び 2 年生存率の推定値（それぞれ 43.6%及び 21.6%）は、gp100 群（それぞれ 25.3%及び 13.7%）と比較して一貫して高かった。これらの結果は最長 55 ヶ月までの追跡期間を有する十分なデータに基づく結果であった。

一方、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の間で OS に差を認めなかったことから、gp100 を併用せず、Ipilimumab を単独投与することが妥当であると考えられる。

MDX010-20 試験では、Ipilimumab 3 mg/kg の有効性評価項目（OS、BORR、DCR 及び PFS）の結果並びに予後因子（M 分類、LDH、年齢、性別、IL-2 の治療歴及び地域）に関する部分集団解析の OS ハザード比について、gp100 群と比較して、一貫して良好な結果が得られており、さらに、別の部分集団解析では、Ipilimumab 3 mg/kg の OS に対する生存成績は前治療の種類又は数〔特に前治療の DTIC 投与歴の有無、DTIC 以外の化学療法歴の有無、免疫療法歴の有無及び投与レジメンの数（1 つと 2 つ以上の比較）〕に関係しないことが確認されていることから結論の頑健性が示されている。また、Ipilimumab 3 mg/kg 群の奏効例のうち 60%（9/15 例）の被験者で 2 年以上の効果の持続性が認められ、投与から Week 24 以降に BOR の PR 又は SD から CR への改善及び SD から PR へ改善する被験者も確認されている。mWHO による腫瘍評価は治験責任医師判定によるものであったが、二重盲検下で判定されており、これらの副次評価項目の頑健性をより強固なものにしている。

既治療例におけるその他の海外第 2 相試験（CA184022、CA184004 及び MDX010-08）での有効性（OS、BORR、DCR 及び PFS）の結果は MDX010-20 試験の結果と類似しており、MDX010-20 試験の有効性を支持するものであった。

次に未治療及び化学療法未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg での生存成績の評価を行った。個々の試験間での前治療の有無別の生存成績について、既治療例を対象とした MDX010-20 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS 中央値、1 年及び 2 年生存率と比較し、個々の試験における未治療例と化学療法未治療例では同程度又はそれより数値的に高い傾向にあった。

MDX010-20 試験を含む海外 4 試験の統合データにおいて、未治療例の OS 中央値、1 年及び 2

年生存率は既治療例と比べて同程度又は数値的に高かった。化学療法未治療例と化学療法既治療例も同様の傾向であった。Kaplan-Meier 生存曲線では、臨床試験の開発相、進行期悪性黒色腫に対する前治療歴（化学療法治療歴、免疫療法治療歴など）の有無にかかわらず、生存曲線はほぼ一定の時点（2 年前後）で、生存率が一定（プラトー）となり、生存率はおおむね同程度（20～30%）であった。生存曲線がプラトーとなる時期及び 2 年の長期生存者の頻度が同程度であることから、Ipilimumab による長期的な OS のベネフィットは治療歴に影響されないことが示された。

さらに、未治療例での有効性を支持するため、海外 4 試験の 3 mg/kg 単独療法の未治療例及び化学療法未治療例を統合した生存成績と未治療例を対象とした 2 つの海外観察試験（CA184332 及び CA184338）の生存成績を、未治療例を対象とした海外第 3 相試験（CA184024）での Ipilimumab 10 mg/kg+DTIC 併用療法群と DTIC 単独療法群の生存成績と比較した。その結果、3 mg/kg 単独療法の統合データと海外観察試験の生存成績（OS 中央値、1 年生存率）は CA184024 試験での DTIC 単独療法群と比較して数値的に高く、加えて、Ipilimumab 10 mg/kg+DTIC 併用療法群と比較して同程度であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の未治療例での有効性を支持する結果であった。

国内第 2 相試験（CA184396）においても、未治療例及び既治療例において奏効及び腫瘍縮小が認められた。したがって、Ipilimumab 3 mg/kg の単独投与は、海外第 2 相及び第 3 相試験で確認されたのと同様に、日本人においても、前治療の有無にかかわらず、有効性が期待できると考えられた。

7 参考文献

- 1) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: Moving beyond current vaccines. *Nat Med.* 2004; 10(9):909-915.
- 2) Smith II JW, Walker EB, Fox BA, et al. Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1562-1573.
- 3) Rosenberg SA, Yang, JC, Schwartzentruber DJ, et al. Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine. *J Immunol.* 1999; 163:1690-1695.
- 4) Parkhurst MR, Salgaller ML, Southwood S, et al. Improved induction of melanoma reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gp100 modified at HLA-A*0201-binding residues. *J Immunol.* 1996; 157(6):2539-2548.
- 5) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat Med.* 1998; 4(3):321-327.
- 6) Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:18s (suppl; abstr CRA9011).
- 7) Walker EB, Miller W, Haley D, Floyd K, Curti B, Urba WJ. Characterization of the class I-restricted gp100 melanoma peptide-stimulated primary immune response in tumor-free vaccine-draining lymph nodes and peripheral blood. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr 1;15(7):2541-51.
- 8) Walker EB, Haley D, Petrausch U, et al. Phenotype and functional characterization of long-term gp100-specific memory CD8+ T cells in disease-free melanoma patients before and after boosting immunization. *Clin Cancer Res.* 2008 Aug 15;14(16):5270-83.
- 9) Sosman JA, Carrillo C, Urba WJ, et al. Three phase II cytokine working group trials of gp100 (210M) peptide plus high-dose interleukin-2 in patients with HLA-A2-positive advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2292-8.
- 10) Meijer SL, Dols A, Jensen SM, et al. Induction of circulating tumor-reactive CD8+ T cells after vaccination of melanoma patients with the gp100 209-2M peptide. *J Immunother.* 2007 Jul-Aug;30(5):533-43.
- 11) Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, et al. Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN-alpha results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors. *Cancer Res.* 2006 May 1;66(9):4943-51.
- 12) Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, et al. Altered CD8(+) T-cell responses when immunizing with multiepitope peptide vaccines. *J Immunother.* 2006 Mar-Apr;29(2):224-31.

- 13) Roberts JD, Niedzwiecki D, Carson WE, et al. Phase 2 study of the g209-2M melanoma peptide vaccine and low-dose interleukin-2 in advanced melanoma: Cancer and Leukemia Group B 509901. *J Immunother.* 2006 Jan-Feb;29(1):95-101.
- 14) Smith FO, Downey, SG, Klapper JA, et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:5610-5618.
- 15) Melanoma Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2004; 2: 46-60
- 16) Stewart JH 4th, Rosenberg SA. Long-term survival of anti-tumor lymphocytes generated by vaccination of patients with melanoma with a peptide vaccine. *J Immunother.* 2000 Jul-Aug;23(4):401-4.
- 17) Lee KH, Wang E, Nielsen MB, et al. Increased vaccine-specific T cell frequency after peptide-based vaccination correlates with increased susceptibility to in vitro stimulation but does not lead to tumor regression. *J Immunol.* 1999 Dec 1;163(11):6292-300.
- 18) Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, Rosenberg SA. Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. *Cancer Res.* 1996 Oct 15;56(20):4749-4757.
- 19) Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):527-34.
- 20) Ipilimumab Summary of Clinical Efficacy, 2010.
- 21) Cox AL, Skipper J, Chen Y, et al. Identification of a peptide recognized by five melanoma-specific human cytotoxic T cell lines. *Science.* 1994;264:716-719
- 22) Slingluff CL, Yamshchikov G, Neese P, et al. Phase I trial of a melanoma vaccine with gp100₂₈₀₋₂₈₈ peptide and tetanus helper peptide in adjuvant: immunologic and clinical outcomes. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3012-3024
- 23) Ipilimumab Summary of Clinical Efficacy, 2012.

8 付録

付録 8-1 mWHOによる効果判定基準

標的病変・非標的病変・新病変の定義標的病変

- 完全奏効（CR）：すべての標的病変の完全な消失
- 部分奏効（PR）：ベースラインと比較して SPD が 50%以上減少
- 安定（SD）：完全奏効や部分奏効の規準に該当せず、進行にも該当しない。
- 進行（PD）：ベースライン以後の最小値と比較して SPD が 25%以上増加
- 不明：判定不能（測定可能病変を有さない患者など）

非標的病変

- 完全奏効（CR）：すべての非標的病変の完全な消失
- 不完全奏効（IR）／安定（SD）：不変又は1ヵ所以上の非標的病変の残存を伴う変化
- 進行（PD）：非標的病変の明らかな増悪（良性の原因が放射線検査所見により示されている又は組織学的検査で滲出液に悪性細胞がみられていない場合を除く、胸水増加、ベースライン又は最小時の量の約2倍のその他の体液貯留など）
- 不明：判定不能（画像が不鮮明のためなど）

新病変

- なし：明確な新病変の出現がない
- あり：1つ以上の明確な新病変の出現
- 不明：判定不能（画像が不鮮明のためなど）

総合効果（OR）

総合効果（OR）は、下表に示す以下の規準を用いて、標的及び非標的病変及び新病変の評価結果を勘案し決定する。

mWHO による総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	CR 又は IR/SD	なし	PR
SD	CR 又は IR/SD	なし	SD
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

最良総合効果（BOR）

最良総合効果（BOR）は、初回投与日から後治療開始前の最終腫瘍評価日までに実施された腫瘍評価の結果確認された被験者ごとの最良の効果を示す。Ipilimumab は免疫応答を誘導することにより臨床効果を発揮するため、Week 12 の効果判定は、非常に重要である。BOR の評価では、当該被験者で実施したすべての腫瘍評価結果を考慮する。BOR の評価に含まれる CR 又は PR の確定には、最初に CR 又は PR の判定規準を満たしてから 4 週間以上間隔をあけて再度実施した腫瘍評価時点においても判定規準を満たしていることを確認しなければならない。

本試験における BOR の定義に従い、Week 12 の OR が CR、PR 又は SD であった場合、その被験者の疾患進行日は Week 12 より後に実施された腫瘍評価に基づき決定する。Week 12 の OR が SD（又は PR 若しくは CR が未確定）で、BOR が CR、PR 又は PD に該当しない場合、BOR は SD と判定する。

以下の規準（下表）は、Ipilimumab の作用機序を勘案し、Week 12 に重点を置いた、試験期間中の異なる時点での OR 評価の組合せと被験者ごとの BOR の判定規準である。

最良総合効果の評価

Week 12 以前の総合効果	Week 12 の総合効果	Week 12 以降の総合効果	最良総合効果
CR*又はPR*	問わない	問わない	CR 又は PR
PD、SD 又はデータなし	CR*又はPR*	問わない	CR 又は PR (Week 12)
PD、SD、PR**、CR** 又はデータなし	SD、CR**、PR**	CR*又はPR*	CR 又は PR
PD、SD、PR**、CR** 又はデータなし	SD、PR**、CR**	PD、SD、PR**、CR** 又はデータなし	SD
SD、PR**、CR** 又はデータなし	PD	問わない	PD
PD	データなし	データなし	PD
PD	PD	問わない	PD

* 最初に CR 又は PR の判定規準を満たしてから 4 週間以上間隔をあけて再度実施した腫瘍評価時点においても判定規準を満たしていることが確認された PR 又は CR

** 最初に CR 又は PR の判定規準を満たしてから 4 週間以上間隔をあけて再度実施した腫瘍評価時点においても判定規準を満たしていることが確認されていない PR 又は CR

付録 8-2 被験者の内訳-MDX010-20 試験（登録例）

	Ipi+gp100	Ipi	gp100	Total
Enrolled	-	-	-	1783
Randomized	403 (100.0)	137 (100.0)	136 (100.0)	676 (100.0)
Not Treated	22 (5.5)	6 (4.4)	5 (3.7)	33 (4.9)
Treated ^a	381 (94.5)	131 (95.6)	131 (96.3)	643 (95.1)
Discontinued Study ^b				
Death (all causes)	306 (75.9)	100 (73.0)	119 (87.5)	525 (77.7)
Subject withdrew consent	10 (2.5)	2 (1.5)	3 (2.2)	15 (2.2)
Other ^c	3 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.5)	8 (1.2)
Lost to follow-up	3 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	6 (0.9)
Protocol violation	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
Trial completed	81 (20.1)	30 (21.9)	10 (7.4)	121 (17.9)

Source: Supplemental Table 1.2

^a Data is presented based on randomization; however, 1 subject (M20-392-0066) was randomized to Ipi+gp100 but treated with gp100. Therefore dosing and safety analyses will count this subject in the gp100 treatment group.

^b Percentage based on all randomized subjects.

^c Reasons for study discontinuation for 2 subjects (M20-004-0088 and M20-447-0739) under 'Other' were study completion (ipi + gp100) and overall study closed (ipi), respectively; these subjects should have been included under Trial completed.

付録 8-3 被験者背景及び疾患特性-MDX010-20 試験 (ITT集団)

Characteristic	Ipi+gp100 n=403	Ipi n=137	gp100 n=136	Total n=676
Age (years)				
Mean (Min-Max)	55.6 (24-84)	56.8 (19-88)	57.4 (23-90)	56.2 (19-90)
Median	57.0	57.0	57.0	57.0
Age by Category (n %)				
<65 years	291 (72.2)	95 (69.3)	94 (69.1)	480 (71.0)
≥ 65 years	112 (27.8)	42 (30.7)	42 (30.9)	196 (29.0)
Sex (n %)				
Male	247 (61)	81 (59)	73 (54)	401 (59)
Female	156 (39)	56 (41)	63 (46)	275 (41)
Race (n %)				
White	380 (94.3)	129 (94.2)	129 (94.9)	638 (94.4)
Black	3 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.7)
Hispanic	18 (4.5)	7 (5.1)	5 (3.7)	30 (4.4)
Other	2 (0.5)	0	1 (0.7)	3 (0.4)
Duration of melanoma (years) ^a				
n	401	137	136	674
Mean (Min-Max)	5.09 (0.2-38.9)	4.34 (-0.0-35.9)	5.65 (0.3-31.2)	5.05 (-0.0-38.9)
Median	3.14	2.93	3.67	3.11
M Stage				
M0	5 (1.2)	1 (0.7)	4 (2.9)	10 (1.5)
M1a	37 (9.2)	14 (10.2)	11 (8.1)	62 (9.2)
M1b	76 (18.9)	22 (16.1)	23 (16.9)	121 (17.9)
M1c	285 (70.7)	100 (73.0)	98 (72.1)	483 (71.4)
Prior IL-2				
No	314 (77.9)	105 (76.6)	103 (75.7)	522 (77.2)
Yes	89 (22.1)	32 (23.4)	33 (24.3)	154 (22.8)
ECOG performance status (n %)				
0	232 (57.6)	72 (52.6)	70 (51.5)	374 (55.3)
1	166 (41.2)	64 (46.7)	61 (44.9)	291 (43.0)
2	4 (1.0)	1 (0.7)	4 (2.9)	9 (1.3)
3	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)
Unknown	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
LDH				
>ULN	149 (37.0)	53 (38.7)	52 (38.2)	254 (37.6)
≤ULN	252 (62.5)	84 (61.3)	81 (59.6)	417 (61.7)
Unknown	2 (0.5)	0	3 (2.2)	5 (0.7)

Source: Supplemental Table 1.3.1

Key: ULN = upper limit of normal; Min = minimum; Max = maximum

^a Duration of melanoma is the number of years from date of initial diagnosis to the date of randomization. The randomization date of subject M20-360-0470 was prior to the initial diagnostic date.

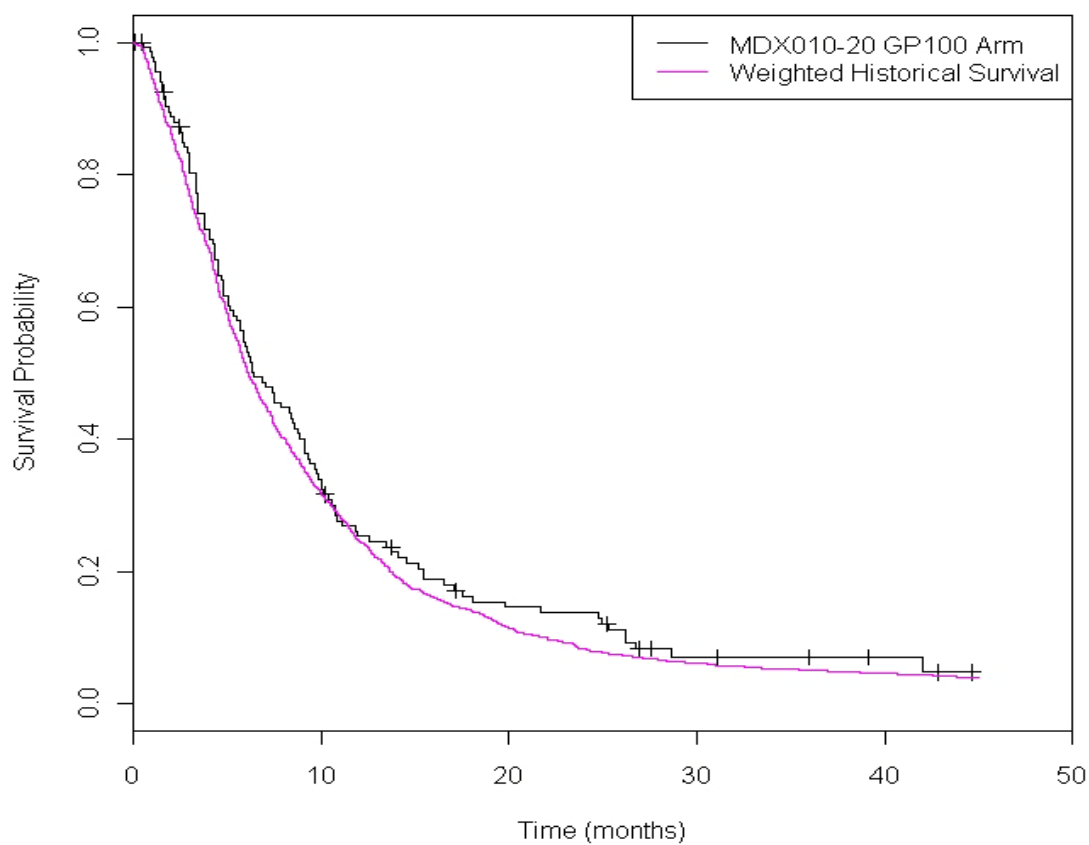
付録 8-4 導入期におけるIpilimumabの投与状況-MDX010-20 試験（投与例）

	Ipi+gp100 (n=380)	Ipi (n=131)	gp100 ^a (n=132)
Number of doses received (n %) ^b			
1	30 (7.9)	10 (7.6)	7 (5.3)
2	56 (14.7)	16 (12.2)	26 (19.7)
3	52 (13.7)	17 (13.0)	21 (15.9)
4	242 (63.7)	88 (67.2)	78 (59.1)
Number of doses			
Mean (SD)	3.3 (1.00)	3.4 (0.97)	3.3 (0.96)
Median	4.00	4.00	4.00

Source: Supplemental Table 3.1.1A

^a Placebo to match ipilimumab^b Three subjects (M20-167-0317, M20-167-0319 and M20-393-0897) in Ipi+gp100 group had complete information for 3 doses and one dose with missing volume.

付録 8-5 MDX010-20 試験でのgp100 群の実際の生存曲線と予測による生存曲線の比較



Jagged line = observed OS; smooth line = predicted OS

Program source: /wwbdc/clin/proj/ca/184/002/val/stats/EU2010/programs/korn.R

付録 8-6 メタアナリシスに使用した 8 試験の試験背景と患者背景一覧

Study	Dates of Conduct	Geogra- -phy	N Rand	% Male	Median Age	Race (%)	Performance Status		Disease Stage		LDH	Prior Tx: System Therapy	Median OS (months)
							ECOG	Karno- fsky	I - IV	M	Visc Met		
Atkins ¹	1985-1993	US	270	64	42	NA	0-1 (98%)		94% IV	69%	NA	46%	11.4
Chapman ^{2,3} , Dartmouth	1991-1997	US	119	65	52	NA		90%	95% IV	58%	NA	Not allowed	7.7
DTIC			121	67	55	NA		90%	93% IV	53%	NA	Not allowed	6.3
Middleton ⁴ Temozolomide	1995-1997	Multi-national	156	63	59	NA	WHO 0-1 (91%)			75%	NA	Not allowed	7.7
DTIC			149	54	59	NA	WHO 0-1 (90%)			79%	NA	Not allowed	6.4
Avril ⁵ Fotemustine	1998-2000	EU	112	62	57	NA	0-1 (98%)			>83%	NA	29% adj immuno	7.3
DTIC			117	64	55	NA	0-1 (97%)			>87%	NA	20% adj immuno	5.6
Bedikian ⁶ DTIC+ oblimersen	2000-2003	Multi-national	386	61	59	NA	0-1/2 (92%/7%)			79%	NA	40% immuno	9.0
DTIC			385	66	60	NA	0-1/2 (92%/8%)			83%	NA	37% immuno	7.8
Atkins ⁷ CVD	1997-2002	US	195	75	51	NA	0-1 (100%)		74% M1c		35% >ULN	5% immuno	8.7
Biochemo			200	67	51	NA	0-1		74%		39%	43%	9.0

Study	Dates of Conduct	Geogra- -phy	N Rand	% Male	Median Age	Race (%)	Performance Status		Disease Stage		Visc Met	LDH (% High)	Prior Tx: System Therapy	Median OS (months)
							ECOG	Karno- fsky	I - IV	M				
							(100%)			M1c		>ULN	immuno	
Hauschild ⁸														
CP	2005	Multi- national	135	64	56	81%	0-1			69%		49%	99%	9.7
						White	(100%)			M1c		>ULN		
CP+sorafenib	-2006		135	62	57	84%	0-1			68%		43%	99%	9.7
						White	(100%)			M1c		>ULN		
Eisen ⁹														
Lenalidomide	2002	Multi- national	152	55	62	NA	0-1/2		100%			41%	100%	5.9
							(80%/20%)		IV			>ULN		
Placebo	-2005		154	49	56	NA	0-1/2		100%			42%	100%	7.4
							(77%/21%)		IV			>ULN		
			403	61	57	94%	0-1		98%	71%		37%	100%	10.0
						White	(100%)		IV	M1c		>ULN		
MDX010-20	2004	Multi- national	137	59	57	94%	0-1		99%	73%		39%	100%	10.1
						White	(100%)		IV	M1c		>ULN		
Ipilimumab+ gp100 ¹⁰	-2009		136	54	57	95%	0-1		97%	72%		40%	100%	6.4
						White	(99%)		IV	M1c		>ULN		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic dehydrogenase; NA = not available; OS = overall survival; rand = randomized; tx = therapy;

ULN = upper limit of normal ; WHO = World Health Organization

¹ Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999; 17:2105-2116.

² Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al.: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen vs dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17(9): 2745-2751.

³ Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al.: Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000; 18:3782-93.

⁴ Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Vs Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. J Clin Oncol. 2000;18:158-166.

⁵ Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al.: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22:1118-25.

⁶ Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al.: Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4738-45.

⁷ Atkins MB, Hsu J, Lee S, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5748-54.

⁸ Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable Stage III or Stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2823-2830.

⁹ Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. *Cancer.* 2010; 116:146-154.

¹⁰ MDX010-20 clinical study report

付録 8-7 被験者の内訳-CA184022 試験（登録例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)				
	0.3 MG/KG IPILIMUMAB N = 73	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	NOT RANDOMIZED N = 67	TOTAL N = 284
ENROLLED	73	72	72	67	284
RANDOMIZED	73 (100.0)	72 (100.0)	72 (100.0)	0	217 (76.4)
NOT RANDOMIZED	0	0	0	67 (100.0)	67 (23.6)
TREATED	72 (98.6)	71 (98.6)	71 (98.6)	0	214 (75.4)
RESPONSE-EVALUABLE	54 (74.0)	55 (76.4)	54 (75.0)	0	163 (57.4)
NOT TREATED	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	67 (100.0)	70 (24.6)
REASONS FOR NOT TREATED					
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (1.4)	1 (1.4)	0	51 (76.1)	53 (18.7)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0	8 (11.9)	8 (2.8)
OTHER	0	0	1 (1.4)	5 (7.5)	6 (2.1)
DEATH	0	0	0	3 (4.5)	3 (1.1)

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_enroll.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
 RUN DATE: █████-20██ 10:36

付録 8-8 被験者背景及び疾患特性-CA184022 試験 (ITT集団)

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	0.3 MG/KG IPILIMUMAB N = 73	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	TOTAL N = 217
Gender				
FEMALE	21 (28.8)	24 (33.3)	28 (38.9)	73 (33.6)
MALE	52 (71.2)	48 (66.7)	44 (61.1)	144 (66.4)
Race				
BLACK/AFRICAN AMERICAN	0	0	1 (1.4)	1 (0.5)
OTHER: MIXED PARENTAGE - CAUCASIAN AND AFRICAN	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (0.9)
WHITE	72 (98.6)	72 (100.0)	70 (97.2)	214 (98.6)
Age (Years)				
N	73	72	72	217
Mean (SD)	57.0 (14.46)	58.6 (11.57)	56.0 (14.48)	57.2 (13.56)
Median	59.0	59.0	56.5	59.0
Min - Max	25.0 - 85.0	29.0 - 78.0	19.0 - 83.0	19.0 - 85.0
< 65	47 (64.4)	45 (62.5)	46 (63.9)	138 (63.6)
>= 65	26 (35.6)	27 (37.5)	26 (36.1)	79 (36.4)
Female Age (Years)				
N	21	24	28	73
Mean (SD)	60.6 (13.07)	58.0 (14.27)	55.1 (15.62)	57.6 (14.46)
Median	63.0	60.0	54.5	60.0
Min - Max	30.0 - 85.0	29.0 - 78.0	27.0 - 83.0	27.0 - 85.0
< 50	5 (6.8)	6 (8.3)	12 (16.7)	23 (10.6)
>= 50	16 (21.9)	18 (25.0)	16 (22.2)	50 (23.0)
M-Stage at Study Entry				
M0	5 (6.8)	4 (5.6)	3 (4.2)	12 (5.5)
M1A	10 (13.7)	11 (15.3)	17 (23.6)	38 (17.5)
M1B	13 (17.8)	21 (29.2)	15 (20.8)	49 (22.6)
M1C	45 (61.6)	36 (50.0)	37 (51.4)	118 (54.4)

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_basechar.sas

EXTRACT DATE: 2010-01-20

RUN DATE: 2010-01-20 10:36

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	0.3 MG/KG IPILIMUMAB N = 73	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	TOTAL N = 217
ECOG Performance Status				
0	46 (63.0)	44 (61.1)	41 (56.9)	131 (60.4)
1	26 (35.6)	28 (38.9)	31 (43.1)	85 (39.2)
2	1 (1.4)	0	0	1 (0.5)
Height (cm)				
N	72	71	70	213
Mean (SD)	172.1 (11.32)	173.8 (10.95)	170.2 (10.12)	172.0 (10.86)
Median	172.9	175.0	170.0	172.7
Min - Max	132.0 - 200.0	152.0 - 198.0	145.5 - 192.4	132.0 - 200.0
Weight (kg)				
N	73	72	72	217
Mean (SD)	82.1 (17.39)	82.1 (18.21)	78.4 (16.24)	80.9 (17.31)
Median	81.0	82.0	78.6	80.0
Min - Max	42.1 - 140.0	46.0 - 123.5	50.0 - 117.9	42.1 - 140.0

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_basechar.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██
 RUN DATE: ████████-20██ 10:36

付録 8-9 導入期及び維持期におけるIpilimumabの投与状況-CA184022 試験（投与例）

	0.3 MG/KG IPILIMUMAB N = 72	NUMBER OF SUBJECTS (%) 3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 71	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 71
Number of Doses per Subject in the Induction Phase			
Number of Subjects	72	71	71
Mean (SD)	3.3 (1.09)	3.5 (0.79)	3.2 (0.95)
Median	4.0	4.0	4.0
Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4
Number of Doses per Subject in the Induction Phase ^a			
1	9 (12.5)	2 (2.8)	4 (5.6)
2	7 (9.7)	7 (9.9)	14 (19.7)
3	7 (9.7)	12 (16.9)	17 (23.9)
4	49 (68.1)	50 (70.4)	36 (50.7)
Number of Doses per Subject in the Maintenance Phase			
Number of Subjects	4	8	8
Mean (SD)	1.5 (0.58)	1.3 (0.46)	1.5 (0.53)
Median	1.5	1.0	1.5
Min - Max	1 - 2	1 - 2	1 - 2
Number of Doses per Subject in the Maintenance Phase ^b			
1	2 (50.0)	6 (75.0)	4 (50.0)
2	2 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)

Source: Supplemental Tables S.4.3 and S.4.4.

^a Percentages are based on the number of subjects treated in the induction phase.^b Percentages are based on the number of subjects treated in the maintenance phase.

付録 8-10 被験者の内訳-CA184004 試験（登録例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 40	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 42	NOT RANDOMIZED N = 19	TOTAL N = 101
ENROLLED	40	42	19	101
RANDOMIZED	40 (100.0)	42 (100.0)	0	82 (81.2)
NOT RANDOMIZED	0	0	19 (100.0)	19 (18.8)
TREATED	40 (100.0)	42 (100.0)	0	82 (81.2)
RESPONSE-EVALUABLE	35 (87.5)	36 (85.7)	0	71 (70.3)
NOT TREATED	0	0	19 (100.0)	19 (18.8)
REASONS FOR NOT TREATED				
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	18 (94.7)	18 (17.8)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	1 (5.3)	1 (1.0)

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_enroll.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
 RUN DATE: █████-20██ 16:30

付録 8-11 被験者背景及び疾患特性-CA184004 試験 (ITT集団)

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 40	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 42	TOTAL N = 82
Gender			
FEMALE	12 (30.0)	18 (42.9)	30 (36.6)
MALE	28 (70.0)	24 (57.1)	52 (63.4)
Race			
ASIAN	1 (2.5)	0	1 (1.2)
BLACK/AFRICAN AMERICAN	0	1 (2.4)	1 (1.2)
WHITE	39 (97.5)	41 (97.6)	80 (97.6)
Age (Years)			
N	40	42	82
Mean (SD)	53.9 (13.72)	56.2 (15.35)	55.0 (14.54)
Median	56.5	57.0	57.0
Min - Max	23.0 - 78.0	26.0 - 87.0	23.0 - 87.0
< 65	31 (77.5)	29 (69.0)	60 (73.2)
>= 65	9 (22.5)	13 (31.0)	22 (26.8)
Female Age (Years)			
N	12	18	30
Mean (SD)	57.0 (12.45)	55.1 (15.98)	55.8 (14.47)
Median	57.5	57.5	57.5
Min - Max	34.0 - 74.0	26.0 - 76.0	26.0 - 76.0
< 50	3 (7.5)	6 (14.3)	9 (11.0)
>= 50	9 (22.5)	12 (28.6)	21 (25.6)
M-Stage at Study Entry			
M0	0	2 (4.8)	2 (2.4)
M1A	12 (30.0)	9 (21.4)	21 (25.6)
M1B	6 (15.0)	3 (7.1)	9 (11.0)
M1C	22 (55.0)	28 (66.7)	50 (61.0)

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 40	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 42	TOTAL N = 82
ECOG Performance Status			
0	25 (62. 5)	27 (64. 3)	52 (63. 4)
1	15 (37. 5)	15 (35. 7)	30 (36. 6)
Height (cm)			
N	39	38	77
Mean (SD)	172. 2 (10. 63)	170. 1 (11. 66)	171. 2 (11. 13)
Median	171. 5	169. 5	171. 0
Min - Max	154. 0 - 194. 0	150. 0 - 193. 0	150. 0 - 194. 0
Baseline Weight (kg)			
N	40	42	82
Mean (SD)	81. 7 (14. 58)	76. 9 (18. 49)	79. 2 (16. 77)
Median	79. 5	73. 6	78. 0
Min - Max	55. 0 - 111. 1	47. 9 - 127. 3	47. 9 - 127. 3

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_basechar.sas

EXTRACT DATE: -20
RUN DATE: -20 16:30

付録 8-12 導入期におけるIpilimumabの投与状況-CA184004 試験（投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB N = 40	10 MG/KG IPILIMUMAB N = 42
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
Number of Subjects	40	42
Mean (SD)	3.4 (1.03)	3.3 (1.00)
Median	4.0	4.0
Min - Max	1 - 4	1 - 4
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
1	4 (10.0)	3 (7.1)
2	4 (10.0)	7 (16.7)
3	4 (10.0)	5 (11.9)
4	28 (70.0)	27 (64.3)

Percentages are based on the number of subjects treated in the induction phase.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis

EXTRACT DATE: ■■■■■-20■■■

PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

RUN DATE: ■■■■■-20■■■ 16:30

付録 8-13 被験者の内訳-MDX010-08 試験（登録例、初期サイクル）

	Ipilimumab ^a (N=42)		Ipilimumab and DTIC (N=36)		Total (N=78)	
Intent-to-treat (ITT) Population (n %)						
No	2	4.8	0		2	2.6
Yes	40	95.2	36	100	76	97.4
Safety Population (n %)						
No	3	7.1	1	2.8	4	5.1
Yes	39	92.9	35	97.2	74	94.9
Per Protocol Population (n %)						
No	5	11.9	1	2.8	6	7.7
Yes	37	88.1	35	97.2	72	92.3
Subjects Completed Study of Initial Cycle (n %)						
No	31	73.8	20	55.6	51	65.4
Yes	11	26.2	16	44.4	27	34.6
Intent-to-treat (ITT) Population (n %) Reason for Discontinuation (ITT population) (n %)						
Adverse event	1	2.4	3	8.3	4	5.1
Protocol violation	0		0		0	
Disease progression	25	59.5	15	41.7	40	51.3
Subject withdrew consent	2	4.8	0		2	2.6
Lost to follow-up	0		0		0	
Other	2	4.8	1	2.8	3	3.9
Death	1	2.4	1	2.8	2 ^b	2.6

^a Includes the 2 subjects who were given ipilimumab for compassionate use.

^b A total of 5 subjects died (4 randomized subjects and 1 subject who was not randomized but received ipilimumab for compassionate use). Three (3) of these subjects are included in the Oracle Clinical (OC) database (2 subjects from the end of study listing and 1 from the adverse event listing) and 2 subjects were identified through AERS after the database was locked.

Source: Appendix 2.1, Supplemental Table S2.1

付録 8-14 被験者の内訳-MDX010-08 試験（クロスオーバーサイクル）

		Crossover (N=13)
Subjects Completed Study of Crossover Cycle (n %)		
No	13	100.0
Yes	0	
Reason for Discontinuation (n %)		
Adverse event	0	
Protocol violation	0	
Disease progression	11	84.6
Subject withdrew consent	1	7.7
Lost to follow-up	0	
Other	1	7.7
Death	0	

Source: Appendix 2.1, Supplemental Table S2.2

付録 8-15 被験者背景及び疾患特性-MDX010-08 試験 (ITT集団)

	Ipilimumab (N=40)		Ipilimumab and DTIC (N=36)		Total (N=76)	
Age (years)						
n	40		36		76	
Mean SD	60.6	13.89	59.9	14.22	60.3	13.96
Median	63.5		60.5		61.0	
Min Max	25	82	27	83	25	83
Race (n %)						
Caucasian	37	92.5	32	88.9	69	90.8
Black	1	2.5	2	5.6	3	4.0
Hispanic	2	5.0	2	5.6	4	5.3
Sex (n %)						
Male	23	57.5	27	75.0	50	65.8
Female	17	42.5	9	25.0	26	34.2
Time since diagnosis (years)						
n	40		36		76	
Mean SD	5.49	6.385	3.68	5.199	4.63	5.886
Median	3.86		1.93		2.81	
Min Max	0.1	32.5	0.1	29.5	0.1	32.5
Baseline Weight (kg)						
n	40		36		76	
Mean SD	80.58	16.207	86.52	15.793	83.39	16.183
Median	81.50		87.50		83.75	
Min Max	44.0	111.0	52.0	127.2	44.0	127.2
Baseline Height (cm)						
n	39		35		74	
Mean SD	171.8	10.61	173.7	8.73	172.7	9.75
Median	170.0		177.0		175.0	
Min Max	149	188	151	188	149	188
Baseline BSA (m ²)						
n	40		36		76	
Mean SD	1.92	0.225	2.01	0.211	1.96	0.221
Median	1.95		2.02		1.99	
Min Max	1.4	2.4	1.5	2.5	1.4	2.5
Baseline M stage (n %)						
M0	0		1	2.8	1	1.3
M1A	8	20.0	6	16.7	14	18.4
M1B	9	22.5	12	33.3	21	27.6
M1C	23	57.5	17	47.2	40	52.6
Baseline LDH Level (n %)						
<= ULN	27	67.5	27	75.0	54	71.1
> ULN	10	25.0	8	22.2	18	23.7
Baseline KPS (n %)						
<= 80	8	20.0	6	16.7	14	18.4
> 80	32	80.0	30	83.3	62	81.6

Key: SD = standard deviation; KPS = Karnofsky Performance Status; Min = minimum; Max = maximum;
BSA = body surface area; LDH = lactate dehydrogenase

Source: Appendix 3.1, Supplemental Tables S3.1, Table 5.3.2.1A

付録 8-16 Ipilimumabの投与状況- MDX010-08 試験（投与例、初期サイクル）

	Ipilimumab (N=39)		Ipilimumab and DTIC (N=35)		Total (N=74)	
Total dosage (mg)						
n	39		35		74	
Mean SD	652.1	256.58	848.9	290.23	745.2	288.60
Median	693.0		939.0		807.5	
Min Max	231	1173	204	1248	204	1248
Total number of doses (n %)						
1	7	17.9	3	8.6	10	13.5
2	9	23.1	5	14.3	14	18.9
3	9	23.1	7	20.0	16	21.6
4	14	35.9	20	57.1	34	46.0

Key: Min = minimum; Max = maximum; SD = standard deviation

Source: Appendix 4.1 and Supplemental Table S4.1

付録 8-17 被験者の内訳-CA184396 試験（登録例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20	NOT TREATED N = 6	TOTAL N = 26
TREATED	20 (100.0)	0	20 (76.9)
NOT TREATED	0	6 (100.0)	6 (23.1)
REASONS FOR NOT TREATED			
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	5 (83.3)	5 (19.2)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	1 (16.7)	1 (3.8)

付録 8-18 被験者背景及び疾患特性-CA184396 試験（投与例）

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Gender	
FEMALE	10 (50.0)
MALE	10 (50.0)
Race	
JAPANESE	20 (100.0)
Age (Years)	
N	20
Mean (SD)	56.9 (14.04)
Median	62.5
Min - Max	29.0 - 76.0
< 65	13 (65.0)
>= 65	7 (35.0)

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v04.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
RUN DATE: █████-20██ 08:51

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Female Age (Years)	
N	10
Mean (SD)	58.9 (14.29)
Median	63.5
Min - Max	29.0 - 76.0
< 50	3 (15.0)
>= 50	7 (35.0)
M-Stage at Study Entry	
M0	1 (5.0)
M1A	1 (5.0)
M1B	4 (20.0)
M1C	14 (70.0)

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v04.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
RUN DATE: █████-20██ 08:51

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
ECOG Performance Status	
0	14 (70.0)
1	6 (30.0)
Height (cm)	
N	20
Mean (SD)	159.0 (9.91)
Median	161.7
Min - Max	144.0 - 184.6
Baseline Weight (kg)	
N	20
Mean (SD)	63.2 (16.66)
Median	64.0
Min - Max	40.8 - 109.0

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit)	
ELEVATED	12 (60.0)
NORMAL	8 (40.0)
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > 2 Times Upper Normal Limit)	
ELEVATED	7 (35.0)
NORMAL	13 (65.0)
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy	
YES	16 (80.0)
NO	4 (20.0)

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v04.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
RUN DATE: █████-20██ 08:51

付録 8-19 各被験者における全身療法-CA184396 試験（投与例）

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB										
SUBJECT	FIRST/ LAST	DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY	REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME		
CA184396-1-39608	[REDACTED]	2020-01-20	1-METASTATIC DISEASE		DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	-74	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE		
						-74	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA		
			NOT COLLECTED			35	[REDACTED]	PICIBANIL PICIBANIL		
			62	[REDACTED]		CISPLATIN CISPLATIN				
			62	[REDACTED]		DACARBAZINE DACARBAZINE				
			62	[REDACTED]		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE				
CA184396-1-39616	[REDACTED]	2020-01-20	1-ADJUVANT THERAPY		-795	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE			
					-795	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA			
					-795	[REDACTED]	NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE			
					-795	[REDACTED]	VINCRIStINE VINCRIStINE SULFATE			

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-1-39616	2020	2-ADJUVANT THERAPY			DACARBAZINE DACARBAZINE
	2020				INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		3-METASTATIC DISEASE		-70		DACARBAZINE DACARBAZINE
				-70		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		NOT COLLECTED	DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	151		CISPLATIN CISPLATIN
				151		DACARBAZINE DACARBAZINE
				151		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				151		TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE
CA184396-1-39622	2020	1-ADJUVANT THERAPY			..	DACARBAZINE DACARBAZINE
	2020				..	INTERFERON BETA INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020-2020
 RUN DATE: 2020-2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-1-39622	2020	1-ADJUVANT THERAPY			..	NIMUSTINE
					..	NIMUSTINE
	2020	2-METASTATIC DISEASE			..	VINCISTINE
					..	VINCISTINE SULFATE
				-188		DACARBAZINE
						DACARBAZINE
CA184396-1-39623	2020	1-ADJUVANT THERAPY			-188	INTERFERON BETA
						INTERFERON BETA
	2020	3-METASTATIC DISEASE			-84	CARBOPLATIN
						CARBOPLATIN
				-84		PACLITAXEL
						PACLITAXEL
	2020	2-METASTATIC DISEASE			..	INTERFERON BETA
						INTERFERON BETA
					-65	DACARBAZINE
						DACARBAZINE

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020-2020
 RUN DATE: 2020-2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-1-39624	[REDACTED] 20 [REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED]	1-ADJUVANT THERAPY			.. [REDACTED]	DACARBAZINE
					.. [REDACTED]	DACARBAZINE
					.. [REDACTED]	INTERFERON BETA
					.. [REDACTED]	INTERFERON BETA
					.. [REDACTED]	NIMUSTINE
		.. [REDACTED]			NIMUSTINE HYDROCHLORIDE	
		.. [REDACTED]			VINCRIPTINE	
		.. [REDACTED]			VINCRIPTINE SULFATE	
		2-METASTATIC DISEASE			-173 [REDACTED]	DACARBAZINE
					[REDACTED]	DACARBAZINE
	NOT COLLECTED	DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	137 [REDACTED]	TUBERCULIN		
			[REDACTED]	MARUYAMA VACCINE		
CA184396-2-39614	[REDACTED] 20 [REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED]	1-ADJUVANT THERAPY			-147 [REDACTED]	INTERFERON BETA
					[REDACTED]	INTERFERON BETA
		NOT COLLECTED			93 [REDACTED]	DACARBAZINE
					[REDACTED]	DACARBAZINE
					132 [REDACTED]	TRAMETINIB
					[REDACTED]	TRAMETINIB

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-2-39614	2020	NOT COLLECTED	DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	142		VEMURAFENIB VEMURAFENIB
CA184396-3-39605	2020	1-ADJUVANT THERAPY		-3663		DACARBAZINE DACARBAZINE
				-3663		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				-3663		VINCRIStINE VINCRIStINE SULFATE
				-3663		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
CA184396-3-39606	2020	1-ADJUVANT THERAPY		-3004		DACARBAZINE DACARBAZINE
				-3004		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				-3004		VINCRIStINE VINCRIStINE SULFATE
				-3004		INTERFERON BETA INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020
RUN DATE: 2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-3-39606	■■■■20 ■■■■20	2-METASTATIC DISEASE		-1596	■■■■	CISPLATIN CISPLATIN
				-1596	■■■■	DACARBAZINE DACARBAZINE
				-1596	■■■■	NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				-1596	■■■■	INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		3-METASTATIC DISEASE		-536	■■■■	DACARBAZINE DACARBAZINE
				-536	■■■■	INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		4-METASTATIC DISEASE		-144	■■■■	CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				-144	■■■■	PACLITAXEL PACLITAXEL
CA184396-3-39607	■■■■20 ■■■■20	1-ADJUVANT THERAPY		..	■■■■	CISPLATIN CISPLATIN
				..	■■■■	DACARBAZINE DACARBAZINE
				..	■■■■	DACARBAZINE DACARBAZINE

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: ■■■■-20■■

RUN DATE: ■■■■-20■■ 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-3-39607	2020	1-ADJUVANT THERAPY			.. MAR2003	VINDESINE VINDESINE SULFATE
	2020	2-METASTATIC DISEASE			..	CISPLATIN CISPLATIN
					..	DACARBAZINE DACARBAZINE INTERFERON BETA INTERFERON BETA NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE
		3-METASTATIC DISEASE		-2395		INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY DENDRITEC CELL VACCINE
		4-METASTATIC DISEASE		-2038		CISPLATIN CISPLATIN
		5-METASTATIC DISEASE			..	INTERFERON BETA INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-03-15
RUN DATE: 2020-03-15 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-3-39607	[REDACTED] 20 [REDACTED] 20	6-METASTATIC DISEASE		-1434	[REDACTED]	CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				-1434	[REDACTED]	PACLITAXEL PACLITAXEL
		7-METASTATIC DISEASE		-1402	[REDACTED]	CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				-1402	[REDACTED]	DOCETAXEL DOCETAXEL HYDRATE
CA184396-3-39612	[REDACTED] 20 [REDACTED] 20	1-ADJUVANT THERAPY		..	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE
				..	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE VINCRIStINE VINCRIStINE SULFATE
		2-ADJUVANT THERAPY		..	[REDACTED]	CISPLATIN CISPLATIN
				..	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE
				..		
				..		

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: ■■■■-20■■
RUN DATE: ■■■■-20■■ 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-3-39612	2020-2020	2-ADJUVANT THERAPY			..	INTERFERON BETA
					..	INTERFERON BETA
		3-ADJUVANT THERAPY			..	NIMUSTINE
					..	NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
					..	INTERFERON BETA
					..	INTERFERON BETA
		4-METASTATIC DISEASE			..	CISPLATIN
					..	CISPLATIN
		5-METASTATIC DISEASE			..	DACARBAZINE
					..	DACARBAZINE
					..	INTERFERON BETA
					..	INTERFERON BETA
		6-METASTATIC DISEASE			..	NIMUSTINE
					..	NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
		5-METASTATIC DISEASE		-141	..	INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY
					..	AMPLIFIED NATURAL KILLER THERAPY
		6-METASTATIC DISEASE			..	INTERFERON BETA
					..	INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020-2020
RUN DATE: 2020-2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB							
SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME	
CA184396-3-39612	[REDACTED] 20 [REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED]	NOT COLLECTED	DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	105	[REDACTED]	CARBOPLATIN CARBOPLATIN	
				105	[REDACTED]	PACLITAXEL PACLITAXEL	
CA184396-3-39613	[REDACTED] 20 [REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED]	1-ADJUVANT THERAPY		..	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE	
				..	[REDACTED]		
				..	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA	
				..	[REDACTED]	NIMUSTINE NIMUSTINE	
				..	[REDACTED]	NIMUSTINE HYDROCHLORIDE VINCRIPTINE	
				..	[REDACTED]	VINCRIPTINE SULFATE	
		2-METASTATIC DISEASE		..	[REDACTED]	CISPLATIN CISPLATIN	
				..	[REDACTED]		
				..	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE	
				..	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA	
				..	[REDACTED]	NIMUSTINE NIMUSTINE	
				..	[REDACTED]	NIMUSTINE HYDROCHLORIDE TAMOXIFEN	
				..	[REDACTED]	TAMOXIFEN CITRATE	

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-4-39618	[REDACTED] 20 [REDACTED] 20	1-METASTATIC DISEASE		-245	[REDACTED]	CISPLATIN CISPLATIN
				-245	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE
				-245	[REDACTED]	NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				-245	[REDACTED]	TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE
		2-METASTATIC DISEASE		-125	[REDACTED]	CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				-125	[REDACTED]	PACLITAXEL PACLITAXEL
		3-METASTATIC DISEASE		-43	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		NOT COLLECTED	MAINTENANCE THERAPY W/O PROGRESSION	107	[REDACTED]	CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				107	[REDACTED]	PACLITAXEL PACLITAXEL
				151	[REDACTED]	INTERFERON INTERFERON

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME			
CA184396-4-39620	[REDACTED]2020-2020	1-ADJUVANT THERAPY		-296	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE			
				-296	[REDACTED]	INTERFERON BETA INTERFERON BETA			
				-296		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE			
				-296		VINCRIPTINE VINCRIPTINE SULFATE			
		2-METASTATIC DISEASE		-78	[REDACTED]	CISPLATIN CISPLATIN			
				-78	[REDACTED]	DACARBAZINE DACARBAZINE			
				-78		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE			
				-78		TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE			
		CA184396-5-39601		[REDACTED]2020-2020	NOT COLLECTED	CLINICAL DETERIORATION W/O PROGRESSION	167	[REDACTED]	TRAMETINIB TRAMETINIB
							202	[REDACTED]	DABRAFENIB DABRAFENIB

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020-2020
 RUN DATE: 2020-2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-5-39601	2020	NOT COLLECTED	CLINICAL DETERIORATION W/O PROGRESSION DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	212		INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC NIVOLMAB
				97		VEMURAFENIB VEMURAFENIB
				162		DENOSUMAB DENOSUMAB
CA184396-5-39602	2020	1-METASTATIC DISEASE		-935		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE
				-935		VINCRIStINE VINCRIStINE SULFATE
				-935		DACARBAZINE DACARBAZINE
				-935		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		2-METASTATIC DISEASE		-802		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
				-802		TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE
				-801		NIMUSTINE NIMUSTINE HYDROCHLORIDE

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/r1-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-01-20
 RUN DATE: 2020-01-20 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-5-39602	2020-2020	2-METASTATIC DISEASE		-801		CISPLATIN CISPLATIN
				-800		DACARBAZINE DACARBAZINE
		3-METASTATIC DISEASE		-330		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		4-METASTATIC DISEASE		-99		CARBOPLATIN CARBOPLATIN
				-99		PACLITAXEL PACLITAXEL
CA184396-5-39609	2020-2020	5-METASTATIC DISEASE		-330		TAMOXIFEN TAMOXIFEN CITRATE
		1-METASTATIC DISEASE		-549		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		2-METASTATIC DISEASE		-77		INTERFERON BETA INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-2020-2020
RUN DATE: 2020-2020 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-5-39609	2012-01-20	NOT COLLECTED	MAINTENANCE THERAPY W/O PROGRESSION	84	2012-01-20	DENOSUMAB DENOSUMAB
CA184396-6-39615	2012-01-20	1-METASTATIC DISEASE		-174	2012-01-20	DACARBAZINE DACARBAZINE
CA184396-6-39617	2012-01-20	1-METASTATIC DISEASE		-169	2012-01-20	DACARBAZINE DACARBAZINE
CA184396-6-39621	2012-01-20	NOT COLLECTED	DOCUMENTED PROGRESSION OF DISEASE	88	2012-01-20	ZOLEDRONIC ACID ZOLEDRONIC ACID HYDRATE
CA184396-6-39626	2012-01-20	1-METASTATIC DISEASE		-493	2012-01-20	DACARBAZINE DACARBAZINE
		2-ADJUVANT THERAPY		..	2012-01-20	INTERFERON BETA INTERFERON BETA

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2012-01-20
 RUN DATE: 2012-01-20 15:08

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	SYSTEMIC THERAPY REGIMEN-SETTING	REASON FOR SYSTEMIC THERAPY: SPECIFY	STUDY DAY	SYSTEMIC THERAPY START/ STOP DATE	GENERIC NAME DRUG NAME
CA184396-6-39626	2020	3-METASTATIC DISEASE		-107		INTERFERON BETA INTERFERON BETA
		4-METASTATIC DISEASE		-72		POLYSACCHARIDE K KRESTIN

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ct-ltherapy-v03.sas

EXTRACT DATE: 2020-07-20
RUN DATE: 2020-07-20 15:08

付録 8-20 導入期におけるIpilimumabの投与状況-CA184396 試験（投与例）

NUMBER OF SUBJECTS (%)	
3 MG/KG IPILIMUMAB	
N = 20	
Number of Doses per Subject	
Number of Subjects	20
Mean (SD)	3.5 (1.05)
Median	4.0
Min - Max	1 - 4
Number of Doses per Subject	
1	2 (10.0)
2	2 (10.0)
3	1 (5.0)
4	15 (75.0)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v14.sas

EXTRACT DATE: -20
RUN DATE: -20 08:51

付録 8-21 被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（MDX010-20 試験、ITT集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 13	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 124	3 MG/KG IPILIMUMAB+GP100 CHEMOTHERAPY NAIVE N = 33	3 MG/KG IPILIMUMAB+GP100 CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 370
RANDOMIZED	13 (100.0)	124 (100.0)	33 (100.0)	370 (100.0)
TREATED	12 (92.3)	119 (96.0)	32 (97.0)	349 (94.3)
NOT TREATED	1 (7.7)	5 (4.0)	1 (3.0)	21 (5.7)
REASONS FOR NOT TREATED NOT REPORTED	1 (7.7)	5 (4.0)	1 (3.0)	21 (5.7)

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-20.
One subject in MDX010-20 was randomized to Ipi+gp100 but treated with gp100.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██
RUN DATE: ██████-20██ 09:18

付録 8-22 被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（MDX010-08 試験、ITT集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 41	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 1	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC CHEMOTHERAPY NAIVE N = 35	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 1
RANDOMIZED	40 (97.6)	0	35 (100.0)	1 (100.0)
NOT RANDOMIZED	1 (2.4)	1 (100.0)	0	0
TREATED	38 (92.7)	1 (100.0)	34 (97.1)	1 (100.0)
NOT TREATED	3 (7.3)	0	1 (2.9)	0
REASONS FOR NOT TREATED NOT REPORTED	3 (7.3)	0	1 (2.9)	0

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-08.

The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded from the randomized subjects population and included in the treated subjects population.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: ████████-20██
 RUN DATE: ████████-20██ 09:22

付録 8-23 被験者の内訳-化学療法未治療、既治療別（CA184004/CA184022 試験統合、ITT集団）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 25	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 87
RANDOMIZED	25 (100.0)	87 (100.0)
TREATED	25 (100.0)	86 (98.9)
NOT TREATED	0	1 (1.1)
REASONS FOR NOT TREATED SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (1.1)

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
RUN DATE: █████-20██ 16:01

付録 8-24 被験者背景及び疾患特性-化学療法未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）

	MDX010-20				MDX010-08		CA184004/022 ^b	
	Ipi		Ipi + gp100		Ipi	Ipi + DTIC ^a	Ipi	
	Chemo Naive N = 13	Chemo Pretreated N = 124	Chemo Naive N = 33	Chemo Pretreated N = 370	Chemo Naive N = 40	Chemo Naive N = 35	Chemo Naive N = 25	Chemo Pretreated N = 87
Gender								
Female	5 (38.5)	51 (41.1)	10 (30.3)	146 (39.5)	17 (42.5)	9 (25.7)	9 (36.0)	27 (31.0)
Male	8 (61.5)	73 (58.9)	23 (69.7)	224 (60.5)	23 (57.5)	26 (74.3)	16 (64.0)	60 (69.0)
Race								
Asian	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Black	0	1 (0.8)	0	3 (0.8)	1 (2.5)	2 (5.7)	0	0
Hispanic	1 (7.7)	6 (4.8)	0	18 (4.9)	2 (5.0)	2 (5.7)	0	0
Other	0	0	1 (3.0)	1 (0.3)	0	0	0	0
White	12 (92.3)	117 (94.4)	32 (97.0)	348 (94.1)	37 (92.5)	31 (88.6)	25 (100.0)	86 (98.9)
Age								
Median	49.0	57.0	50.0	57.5	63.5	61.0	57.0	58.0
Min - Max	27.0 - 69.0	19.0 - 88.0	24.0 - 70.0	24.0 - 84.0	25.0 - 82.0	27.0 - 83.0	23.0 - 78.0	29.0 - 78.0
< 65	11 (84.6)	84 (67.7)	28 (84.8)	263 (71.1)	20 (50.0)	20 (57.1)	17 (68.0)	59 (67.8)
≥ 65	2 (15.4)	40 (32.3)	5 (15.2)	107 (28.9)	20 (50.0)	15 (42.9)	8 (32.0)	28 (32.2)
Female Age								
Median	39.0	54.0	44.5	57.0	53.0	57.0	57.0	60.0
Min - Max	29.0 - 66.0	29.0 - 77.0	24.0 - 70.0	24.0 - 84.0	25.0 - 79.0	27.0 - 75.0	41.0 - 78.0	29.0 - 78.0
< 50	4 (30.8)	17 (13.7)	7 (21.2)	50 (13.5)	7 (17.5)	3 (8.6)	1 (4.0)	8 (9.2)
≥ 50	1 (7.7)	34 (27.4)	3 (9.1)	96 (25.9)	10 (25.0)	6 (17.1)	8 (32.0)	19 (21.8)
M-Stage at Entry								
M0	0	1 (0.8)	0	5 (1.4)	0	1 (2.9)	0	4 (4.6)
M1A	1 (7.7)	13 (10.5)	3 (9.1)	34 (9.2)	8 (20.0)	6 (17.1)	9 (36.0)	14 (16.1)
M1B	2 (15.4)	20 (16.1)	5 (15.2)	71 (19.2)	9 (22.5)	12 (34.3)	5 (20.0)	22 (25.3)
M1C	10 (76.9)	90 (72.6)	25 (75.8)	260 (70.3)	23 (57.5)	16 (45.7)	11 (44.0)	47 (54.0)
ECOG PS								
0	9 (69.2)	70 (56.5)	23 (69.7)	213 (57.6)	17 (42.5)	20 (57.1)	19 (76.0)	50 (57.5)
1	4 (30.8)	54 (43.5)	10 (30.3)	157 (42.4)	20 (50.0)	13 (37.1)	6 (24.0)	37 (42.5)
2	0	0	0	0	3 (7.5)	2 (5.7)	0	0
Baseline LDH								

	MDX010-20				MDX010-08		CA184004/022 ^b	
	Ipi		Ipi + gp100		Ipi	Ipi + DTIC ^a	Ipi	
	Chemo Naive N = 13	Chemo Pretreated N = 124	Chemo Naive N = 33	Chemo Pretreated N = 370	Chemo Naive N = 40	Chemo Naive N = 35	Chemo Naive N = 25	Chemo Pretreated N = 87
Elevated	3 (23.1)	50 (40.3)	8 (24.2)	140 (37.8)	10 (25.0)	7 (20.0)	8 (32.0)	40 (46.0)
Normal	10 (76.9)	74 (59.7)	25 (75.8)	230 (62.2)	29 (72.5)	28 (80.0)	17 (68.0)	46 (52.9)
Not reported	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (1.1)

Source: Appendices 3.1B1, 3.1B2, and 3.1B3

^a There was 1 chemotherapy pretreated subject in this group.

^b Data are pooled for CA184004 and CA184022, as the two studies have a similar design, follow-up, and dosing regimen.

Ipi = ipilimumab; DTIC = dacarbazine; Min = minimum; Max = maximum; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status; LDH = lactate dehydrogenase

付録 8-25 投与回数-化学療法未治療、既治療別 (MDX010-20 試験、投与例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 12	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 119	3 MG/KG IPILIMUMAB+GP100 CHEMOTHERAPY NAIVE N = 32	3 MG/KG IPILIMUMAB+GP100 CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 348
Number of Doses per Subject				
Number of Subjects	12	119	32	348
Mean (SD)	4.3 (2.57)	3.7 (1.73)	4.4 (1.97)	3.6 (1.71)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min - Max	1 - 12	1 - 12	1 - 9	1 - 16
Number of Doses per Subject				
1	1 (8.3)	9 (7.6)	1 (3.1)	29 (8.3)
2	0	16 (13.4)	2 (6.3)	54 (15.5)
3	1 (8.3)	16 (13.4)	4 (12.5)	47 (13.5)
4	9 (75.0)	70 (58.8)	19 (59.4)	195 (56.0)
6	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
7	0	1 (0.8)	0	2 (0.6)
8	0	4 (3.4)	5 (15.6)	17 (4.9)
9	0	0	1 (3.1)	0
>10	1 (8.3)	2 (1.7)	0	3 (0.9)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 09:18

付録 8-26 投与回数-化学療法未治療、既治療別 (MDX010-08 試験、投与例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 38	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 1	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC CHEMOTHERAPY NAIVE N = 34	3 MG/KG IPILIMUMAB+DTIC CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 1
Number of Doses per Subject				
Number of Subjects	38	1	34	1
Mean (SD)	3.7 (1.74)	2.0 (0.0)	3.3 (0.94)	1.0 (0.0)
Median	4.0	2.0	4.0	1.0
Min - Max	1 - 8	2 - 2	1 - 4	1 - 1
Number of Doses per Subject				
1	4 (10.5)	0	2 (5.9)	1 (100.0)
2	5 (13.2)	1 (100.0)	5 (14.7)	0
3	8 (21.1)	0	7 (20.6)	0
4	13 (34.2)	0	20 (58.8)	0
5	3 (7.9)	0	0	0
6	2 (5.3)	0	0	0
7	1 (2.6)	0	0	0
8	2 (5.3)	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 09:22

付録 8-27 投与回数-化学療法未治療、既治療別 (CA184004/CA184022 試験統合、投与例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 25	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 86
Number of Doses per Subject		
Number of Subjects	25	86
Mean (SD)	3.5 (1.29)	3.7 (1.07)
Median	4.0	4.0
Min - Max	1 - 5	1 - 7
Number of Doses per Subject		
1	3 (12.0)	3 (3.5)
2	3 (12.0)	8 (9.3)
3	2 (8.0)	14 (16.3)
4	12 (48.0)	53 (61.6)
5	5 (20.0)	2 (2.3)
6	0	5 (5.8)
7	0	1 (1.2)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 16:01

付録 8-28 OS-化学療法未治療、既治療別（海外 4 試験、ITT 集団）

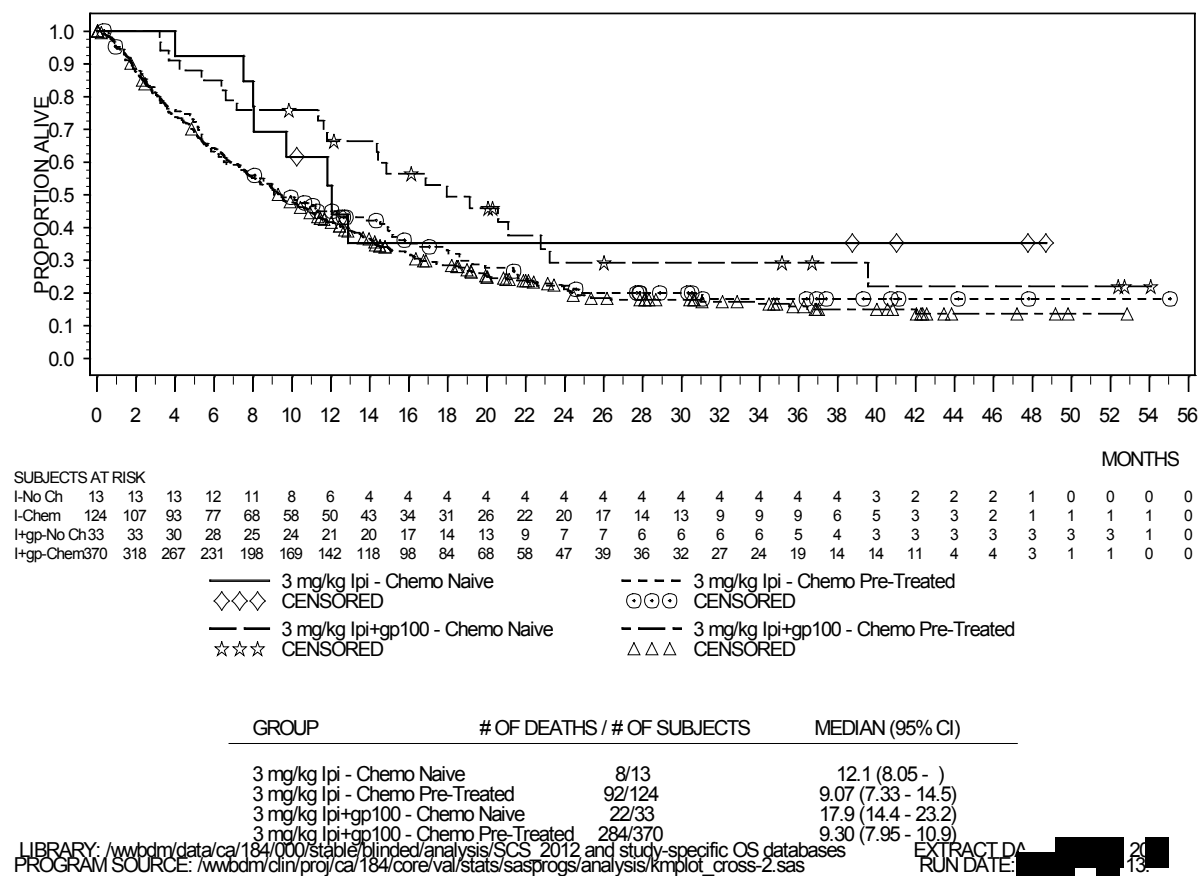
	MDX010-20				MDX010-08		CA184004/022 ^b	
	Ipi		Ipi + gp100		Ipi	Ipi + DTIC ^a	Ipi	
	Chemo Naive N = 13	Chemo Pretreated N = 124	Chemo Naive N = 33	Chemo Pretreated N = 370	Chemo Naive N = 40	Chemo Naive N = 35	Chemo Naive N = 25	Chemo Pretreated N = 87
Median OS, Months (95% CI)	12.06 (8.05- NE)	9.07 (7.33-14.52)	17.94 (14.36-23.23)	9.30 (7.95-10.94)	11.53 (7.82-15.47)	14.75 (10.48-18.76)	22.57 (11.37- NE)	8.74 (6.44-10.61)
Survival at 1 year % (95% CI)	52.75 (23.08-76.92)	44.79 (35.95-53.69)	66.29 (49.91-81.82)	41.50 (36.47-46.61)	45.00 (28.55-61.59)	63.64 (46.88-79.41)	67.56 (48.00-84.00)	37.06 (26.88-47.63)
Survival at 2 years % (95% CI)	35.16 (8.97-61.54)	22.09 (14.31-30.25)	29.13 (12.24-47.26)	20.95 (16.45-25.64)	21.00 (8.37-35.50)	24.24 (10.34-39.39)	45.04 (24.71-65.77)	21.52 (13.05-30.76)
Survival at 3 years % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	40.03 (20.0-60.67)	15.54 (8.28-23.66)
Survival at 42 mos % (95% CI)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	40.03 (20.0-60.67)	14.35 (7.19-22.23)
Median Follow-up, 25% -75%, months	11.83 8.05 - 38.77	9.03 3.79 - 17.99	16.13 9.86 - 22.77	9.05 3.58 - 16.36	8.34 4.09 - 17.58	13.93 6.05 - 22.70	14.59 8.54 - 46.55	8.64 3.91 - 17.64

Source: Appendices 6.1B1, 6.1B2, 6.1B3, 6.2B1, 6.2B2, and 6.2B3

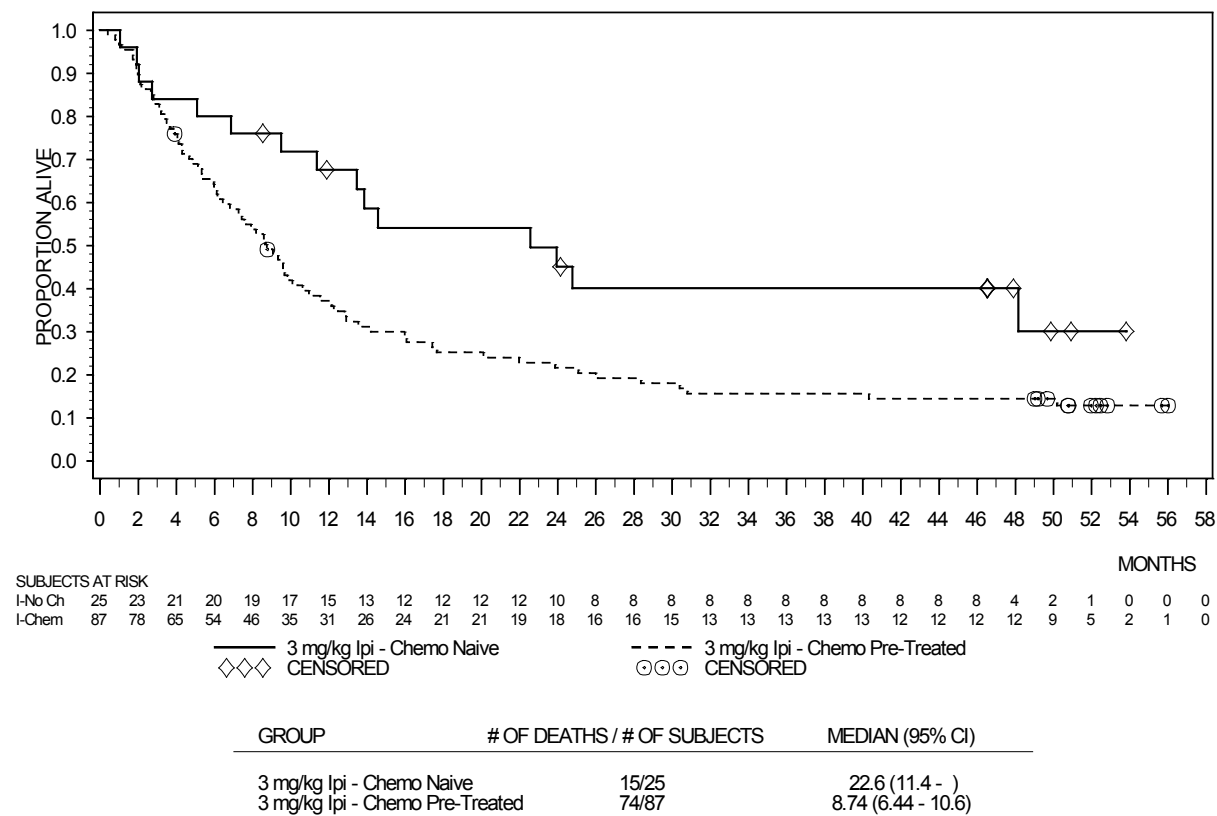
^a There was 1 chemotherapy pretreated subject in this group (OS = 3.06 months) (Appendix 6.2B2).^b Data are pooled for CA184004 and CA184022, as the two studies have a similar design, follow-up, and dosing regimen.

Ipi = ipilimumab; DTIC = dacarbazine; OS = overall survival; CI = confidence interval; mos = months; NA = not applicable; NE = not estimable

付録 8-29 OSのKaplan-Meier生存曲線-化学療法未治療、既治療別 (MDX010-20 試験、ITT 集団)



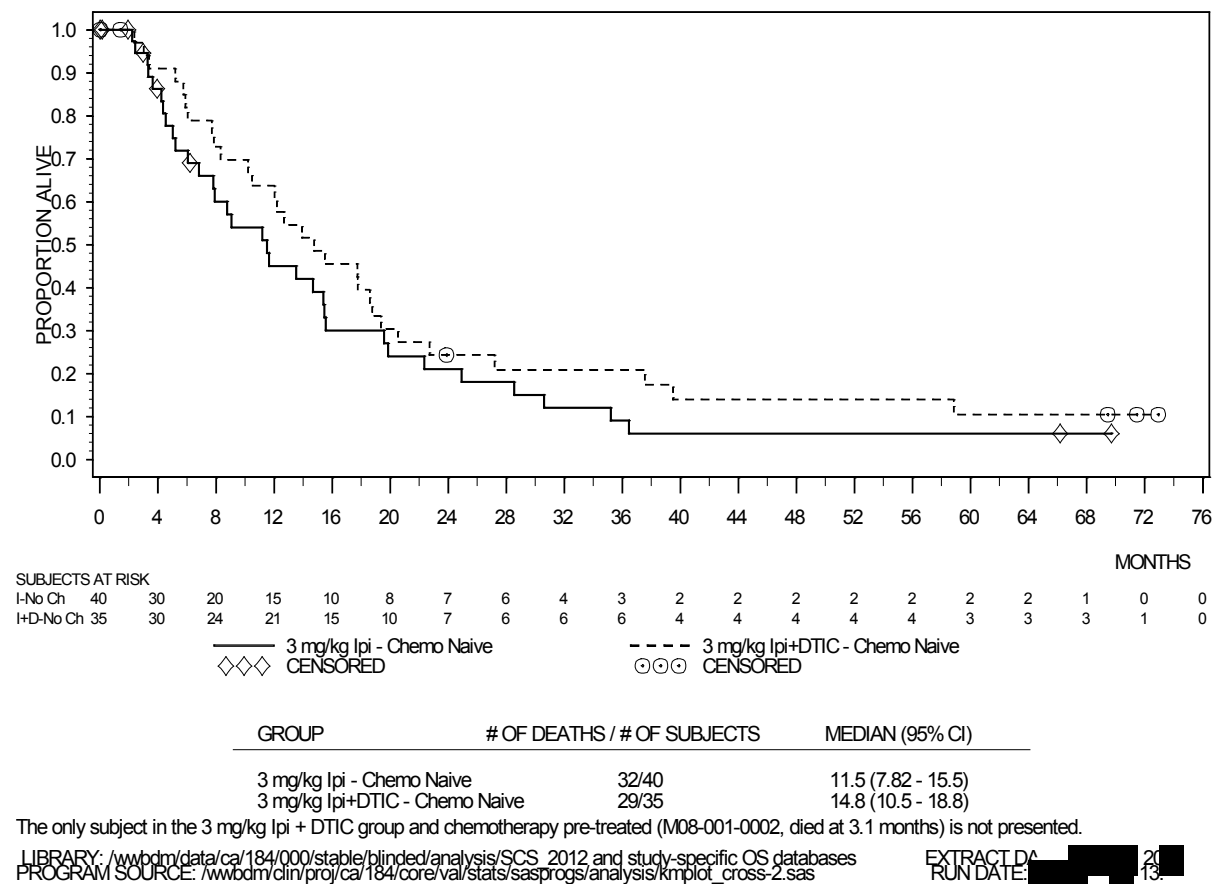
付録 8-30 OSのKaplan-Meier生存曲線-化学療法未治療、既治療別（CA184004 試験及び CA184022 試験の統合、ITT集団）



LIBRARY: /www/bdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012 and study-specific OS databases
 PROGRAM SOURCE: /www/bdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot_cross-2.sas

EXTRACT.D: [REDACTED] 20
 RUN DATE: [REDACTED] 13

付録 8-31 OSのKaplan-Meier生存曲線-化学療法未治療（MDX010-08 試験、ITT集団）



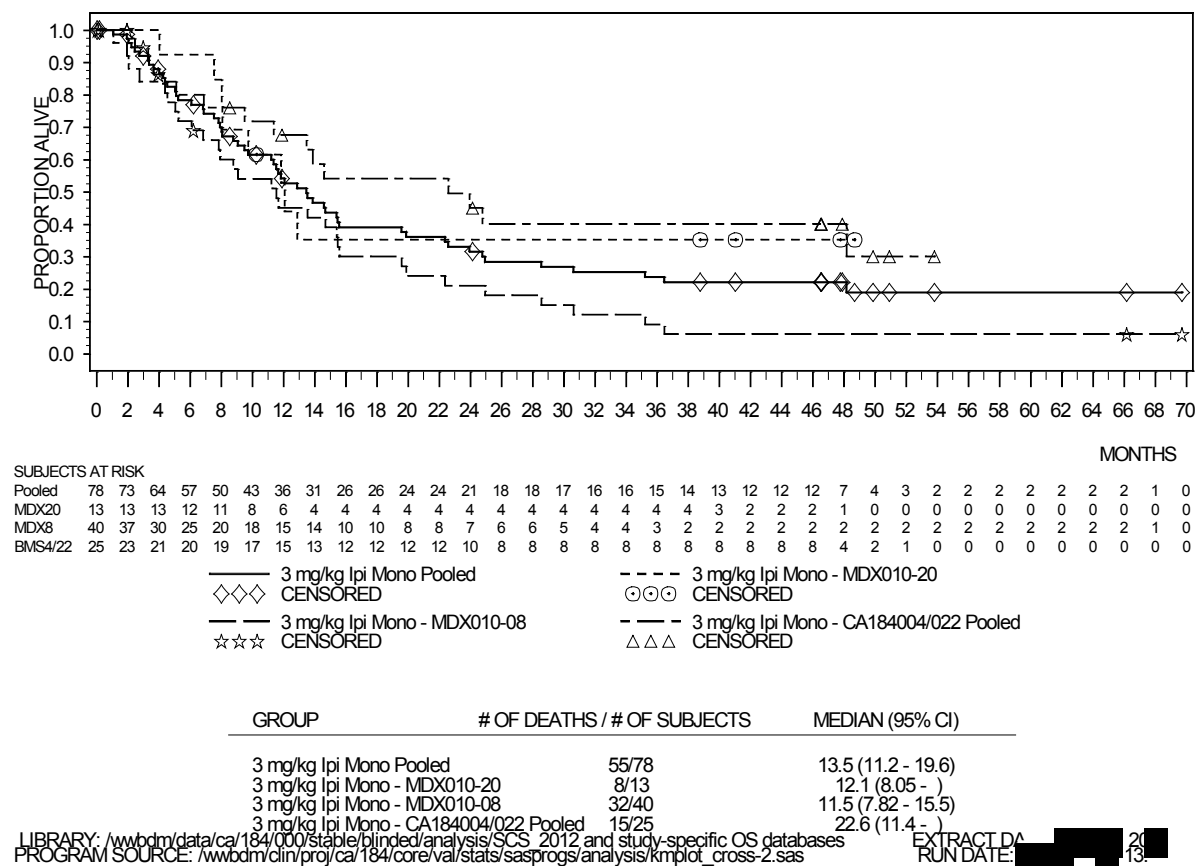
付録 8-32 OS-化学療法未治療、既治療別（Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団）

	Chemotherapy Naive Pooled N = 78	Chemotherapy Pretreated Pooled N = 211
Median OS, Months (95% CI)	13.47 (11.20 - 19.58)	9.07 (7.56 - 10.94)
Survival at 1 year, % (95% CI)	54.14 (42.49 - 65.64)	41.59 (34.80 - 48.46)
Survival at 2 years, % (95% CI)	31.58 (20.74 - 42.88)	22.10 (16.28 - 28.25)

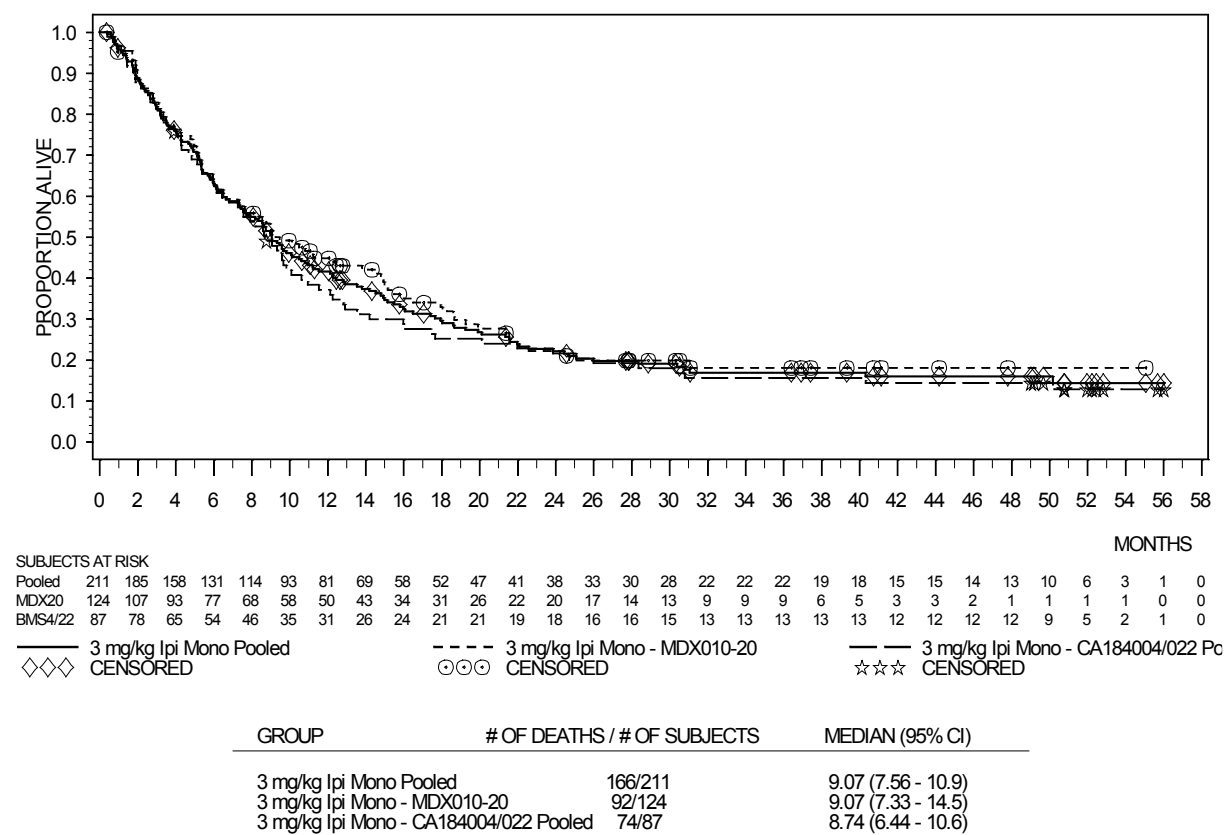
Source: Figures 3.1.2D and 3.1.2E; Appendix 6.2B4

OS = overall survival

付録 8-33 OSのKaplan-Meier生存曲線-化学療法未治療例（Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団）



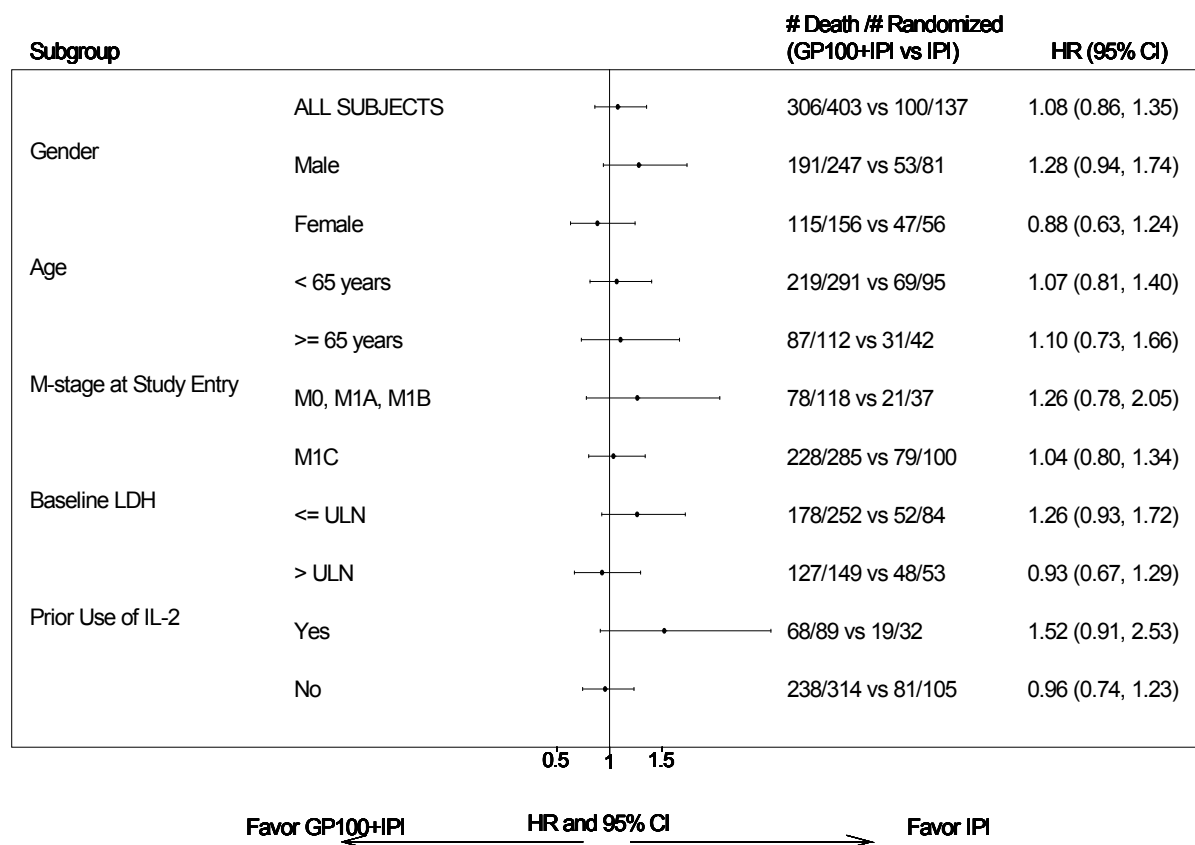
付録 8-34 OSのKaplan-Meier生存曲線-化学療法既治療例（Ipilimumab 3 mg/kg単独療法の統合、ITT集団）



LIBRARY: /wwwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012 and study-specific OS databases
 PROGRAM SOURCE: /wwwbom/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot_cross-2.sas

EXTRACT DATE: 2013-11-13

付録 8-35 部分集団解析における OS ハザード比及び 95% 信頼区間の Forrest plot-MDX010-20 試験-Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及びIpilimumab 3 mg/kg 単独療法群の比較



LIBRARY : /wwbmdm/data/ca/184/002/fa01/blinded/raw
/wwbmdm/clin/proi/ca/184/002/val/stats/sasprocs/analysis/forestplot-MDX20.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 16[REDACTED]

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ブリストル・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

略号	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BORR	Best Overall Response Rate	奏効率
CI	Confidence Interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	Disease Control Rate	病勢コントロール率
DILI	Drug-induced Liver Injury	薬物性肝障害
DTIC	Dacarbazine	ダカルバジン
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
HLGT	High-level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-level Terms	高位語
IL-2	Interleukin-2	interleukin-2
irAE	Immune-related Adverse Event	免疫に関連した有害事象
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive Disease	進行
PFS	Progression-free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PT	Preferred Term	基本語
SD	Stable Disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPD	Sum of the Products of the Greatest Diameters	二方向積和
TTP	Time to Progression	無増悪期間
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

目次

1	医薬品への曝露	11
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	11
1.1.1	安全性評価に用いた試験の概略	11
1.1.2	解析方法	19
1.1.2.1	解析対象集団	19
1.1.2.2	解析対象期間	19
1.1.2.3	有害事象の評価及び集計	20
1.1.2.4	統合解析	22
1.2	全般的な曝露状況	22
1.2.1	被験者の内訳	22
1.2.1.1	Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験	22
1.2.1.2	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験	25
1.2.1.3	国内 CA184396 試験	27
1.2.1.4	国内 CA184113 試験	29
1.2.2	曝露状況	29
1.2.2.1	Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験	30
1.2.2.1.1	投与回数及び累積投与量	30
1.2.2.1.2	投与延期	32
1.2.2.1.3	投与スキップ	33
1.2.2.1.4	投与中の中断	35
1.2.2.2	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験	37
1.2.2.2.1	投与回数	37
1.2.2.2.2	投与中の中断	39
1.2.2.3	国内 CA184396 試験	39
1.2.2.3.1	投与回数	39
1.2.2.3.2	投与延期	41
1.2.2.3.3	投与中の中断	43
1.2.2.4	国内 CA184113 試験	45
1.2.2.4.1	投与回数	45
1.2.2.4.2	投与延期	45
1.2.2.4.3	投与中の中断	45
1.3	試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	45
1.3.1	Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験	45
1.3.2	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験	50
1.3.3	国内 CA184396 試験	54
1.3.4	国内 CA184113 試験	59

2	有害事象	60
2.1	有害事象の解析	60
2.1.1	Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験	60
2.1.1.1	比較的良好にみられた有害事象	60
2.1.1.1.1	すべての有害事象	60
2.1.1.1.2	試験薬と関連のある有害事象	65
2.1.1.2	死亡	68
2.1.1.3	その他の重篤な有害事象	76
2.1.1.4	その他の重要な有害事象	79
2.1.1.4.1	投与中止に至った有害事象	79
2.1.1.4.2	免疫に関連した有害事象 (irAE)	81
2.1.1.4.3	試験開始後 2 年時点で生存している被験者における試験後の安全性	115
2.1.1.5	再導入期における安全性	117
2.1.2	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験	122
2.1.2.1	比較的良好にみられた有害事象	122
2.1.2.1.1	すべての有害事象	122
2.1.2.1.2	試験薬と関連のある有害事象	127
2.1.2.2	死亡	131
2.1.2.2.1	導入期における死亡	131
2.1.2.2.2	試験期間全体の試験薬と関連のある死亡	133
2.1.2.3	その他の重篤な有害事象	136
2.1.2.4	その他の重要な有害事象	142
2.1.2.4.1	投与中止に至った有害事象	142
2.1.2.4.2	免疫に関連する有害事象	147
2.1.2.4.3	Infusion reaction	166
2.1.2.5	Ipilimumab 3 mg/kg 群における安全性	167
2.1.3	未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外試験	172
2.1.3.1	海外レトロスペクティブ観察試験 (CA184338 試験)	172
2.1.4	国内試験	174
2.1.4.1	国内 CA184396 試験	174
2.1.4.1.1	比較的良好にみられた有害事象	174
2.1.4.1.2	試験薬と関連のある有害事象	180
2.1.4.1.3	死亡	183
2.1.4.1.4	その他の重篤な有害事象	188
2.1.4.1.5	その他の重要な有害事象	190
2.1.4.2	国内 CA184113 試験	210
2.1.5	その他の試験	212

2.1.5.1	CA184024 試験	212
2.2	器官別又は症候群別有害事象の解析	212
2.3	個別症例の詳細（経過）	212
3	臨床検査値の評価	213
3.1	Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験	213
3.1.1	血液学的検査異常	213
3.1.2	血液生化学検査	216
3.1.2.1	肝機能検査異常	216
3.1.2.1.1	薬物性肝障害（DILI）	219
3.1.2.2	腎機能検査異常	219
3.2	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験	221
3.2.1	血液学的検査異常	221
3.2.2	血液生化学検査	222
3.2.2.1	肝機能検査異常	222
3.2.2.1.1	薬物性肝障害（DILI）	222
3.2.2.2	腎機能検査異常	222
3.3	国内 CA184396 試験	224
3.3.1	血液学的検査	224
3.3.2	血液生化学検査	224
3.3.2.1	肝機能検査	224
3.3.2.2	腎機能検査	224
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	225
4.1	バイタルサイン	225
4.2	心電図間隔	225
5	特別な患者集団及び状況下における安全性	226
5.1	内因性要因	226
5.1.1	人口統計学的特性	226
5.1.1.1	人種	226
5.1.1.2	年齢	226
5.1.1.3	体重	226
5.1.1.4	性別	226
5.1.1.5	女性被験者の年齢	226
5.1.1.6	既往歴	227
5.1.2	疾患の特性	227
5.1.2.1	腫瘍量	227
5.1.2.2	ベースライン時 M 分類	227

5.2	外因性要因	227
5.2.1	治験薬投与回数	227
5.2.2	前治療	228
5.2.2.1	免疫療法の治療歴	228
5.2.2.2	DTIC 治療歴	228
5.2.2.3	化学療法の治療歴	229
5.2.2.4	治療のライン数	229
5.2.2.5	前治療薬の数	229
5.2.3	地域	229
5.2.4	麻薬性鎮痛薬併用状況	229
5.3	薬物相互作用	230
5.4	妊娠及び授乳時の使用	230
5.5	過量投与	231
5.6	薬物乱用	231
5.7	離脱症状及び反跳現象	231
5.8	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	231
6	市販後データ	232
7	結論	233
8	参考文献	236
9	付録	237

表一覧

表 1.1.1-1	Ipilimumab の安全性評価に用いた試験（海外試験）	12
表 1.1.1-2	Ipilimumab の安全性評価に用いた試験（国内試験）	15
表 1.1.1-3	前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験と集団の内訳	18
表 1.2.1.1-1	被験者の内訳（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：ランダム化例）	24
表 1.2.1.2-1	試験前の化学療法有無別の被験者の内訳（化学療法未治療及び化学療法既治療例：ランダム化例）	26
表 1.2.1.3-1	被験者の内訳（CA184396 試験：登録例）	28
表 1.2.2.1.1-1	導入期における Ipilimumab 又はプラセボ投与回数（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	31
表 1.2.2.1.2-1	導入期における投与延期（MDX010-20 試験 Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群：治験薬投与例）	32
表 1.2.2.1.3-1	導入期における投与スキップ（CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	34
表 1.2.2.1.4-1	導入期における Ipilimumab 又はプラセボの投与中の中断（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	36
表 1.2.2.2.1-1	導入期における試験前の化学療法有無別の Ipilimumab 投与回数（治験薬投与例）	38
表 1.2.2.3.1-1	Ipilimumab 投与回数（CA184396 試験：治験薬投与例）	40
表 1.2.2.3.2-1	導入期における投与延期（CA184396 試験：治験薬投与例）	42
表 1.2.2.3.3-1	導入期における Ipilimumab の投与中の中断（CA184396 試験：治験薬投与例）	44
表 1.3.1-1	人口統計学的特性及び疾患特性（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	47
表 1.3.1-2	前治療の種類（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	49
表 1.3.2-1	試験前の化学療法有無別の人口統計学的特性及び疾患特性（治験薬投与例）	51
表 1.3.3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（CA184396 試験：治験薬投与例）	55
表 2.1.1.1.1-1	導入期に比較的良好にみられた（5%以上）有害事象（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	61
表 2.1.1.1.2-1	導入期に比較的良好にみられた（5%以上）治験薬と関連のある有害事象（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）	66

表 2.1.1.2-1	導入期の死亡及び試験期間全体のすべての治験薬に関連した死亡の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	69
表 2.1.1.3-1	導入期に 2 例以上にみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	77
表 2.1.1.4.1-1	導入期に 2 例以上に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	80
表 2.1.1.4.2.1-1	導入期における免疫に関連した有害事象 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	83
表 2.1.1.4.2.1-2	導入期における irAE を併発した被験者の分類別割合 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	84
表 2.1.1.4.2.2-1	導入期における消化管 irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	87
表 2.1.1.4.2.2-2	導入期に発現した消化管 irAE の発現割合、治験薬の初回投与から発現までの期間及び消失までの期間	89
表 2.1.1.4.2.2-3	治験薬と関連のある消化管穿孔又は結腸切除を発現した被験者の一覧 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	91
表 2.1.1.4.2.3-1	導入期における肝臓 irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	95
表 2.1.1.4.2.3-2	導入期に発現した肝臓 irAE の発現割合、発現までの期間及び回復までの期間	97
表 2.1.1.4.2.4-1	導入期における内分泌 irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	99
表 2.1.1.4.2.4-2	導入期に発現した内分泌 irAE の発現割合、発現までの期間及び回復までの期間	101
表 2.1.1.4.2.5-1	導入期における皮膚 irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	103
表 2.1.1.4.2.5-2	導入期に発現した皮膚 irAE の発現割合、発現までの期間及び消失までの期間	105
表 2.1.1.4.2.6-1	導入期における神経系 irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	107
表 2.1.1.4.2.7-1	導入期におけるその他の irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	109

表 2.1.1.4.2.8-1	全投与期間における最終投与後 31 日目以降に発現した irAE (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	112
表 2.1.1.4.3-1	2 年時点に生存例における irAE (MDX010-20 試験)	116
表 2.1.1.5-1	再導入期に治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合 (MDX010-20 試験：治験薬投与例)	118
表 2.1.1.5-2	再導入期における免疫に関連した有害事象 (MDX010-20 試験：治験薬投与例)	120
表 2.1.2.1.1-1	導入期における試験前の化学療法有無別のよくみられた (5%以上) 有害事象 (治験薬投与例)	124
表 2.1.2.1.2-1	導入期における試験前の化学療法有無別の比較的よくみられた (5%以上) 治験薬と関連のある有害事象 (治験薬投与例)	129
表 2.1.2.2.1-1	導入期における試験前の化学療法有無別の死亡 (治験薬投与例)	132
表 2.1.2.2.2-1	前治療有無別の治験薬と関連のある死亡 (治験薬投与例)	134
表 2.1.2.3-1	導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある重篤な有害事象 (治験薬投与例)	137
表 2.1.2.4.1-1	導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 (治験薬投与例)	143
表 2.1.2.4.2.1-1	導入期における免疫に関連した有害事象 (Ipilimumab 3 mg/kg 含有治療レジメン：治験薬投与例)	148
表 2.1.2.4.2.2-1	導入期における試験前の化学療法有無別の消化管 irAE (治験薬投与例)	151
表 2.1.2.4.2.3-1	導入期における試験前の化学療法有無別の肝臓 irAE (治験薬投与例)	154
表 2.1.2.4.2.4-1	導入期における試験前の化学療法有無別の内分泌 irAE (治験薬投与例)	156
表 2.1.2.4.2.5-1	導入期における試験前の化学療法有無別の皮膚 irAE (治験薬投与例)	159
表 2.1.2.4.2.6-1	導入期における試験前の化学療法有無別の神経系 irAE (治験薬投与例)	162
表 2.1.2.4.2.7-1	導入期における試験前の化学療法有無別のその他の irAE (治験薬投与例)	164
表 2.1.2.5-1	導入期における免疫に関連した有害事象 (Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法：治験薬投与例)	170
表 2.1.4.1.1-1	導入期に認められたすべての有害事象 (CA184396 試験：治験薬投与例)	175
表 2.1.4.1.2-1	導入期に認められた治験薬と関連のある有害事象 (CA184396 試験：治験薬投与例)	181
表 2.1.4.1.3-1	試験期間中の死亡 (CA184396 試験：治験薬投与例)	187
表 2.1.4.1.4-1	導入期に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象 (CA184396 試験：治験薬投与例)	189
表 2.1.4.1.5.2-1	導入期における免疫に関連した有害事象 (CA184396 試験：治験薬投与例)	192

表 2.1.4.1.5.2-2	導入期に Grade 2 以上の免疫に関連した有害事象が認められた被験者における発現までの時間と回復までの時間 (CA184396 試験：治験薬投与例)	193
表 2.1.4.1.5.2-3	免疫に関連した有害事象の一覧 (CA184396 試験：治験薬投与例)	196
表 2.1.4.1.5.2-4	導入期における消化管 irAE (CA184396 試験：治験薬投与例)	201
表 2.1.4.1.5.2-5	導入期における肝臓 irAE (CA184396 試験：治験薬投与例)	203
表 2.1.4.1.5.2-6	導入期における内分泌 irAE (CA184396 試験：治験薬投与例)	205
表 2.1.4.1.5.2-7	導入期における皮膚 irAE (CA184396 試験：治験薬投与例)	207
表 2.1.4.1.5.3-1	導入期において Infusion reaction を発現した被験者の一覧 (CA184396 試験：治験薬投与例)	209
表 3.1.1-1	導入期における投与後の血液学的検査異常 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	214
表 3.1.2.1-1	導入期における投与後の肝機能検査異常 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	217
表 3.1.2.2-1	導入期における投与後の腎機能検査異常 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)	220

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた試験の概略

進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab の安全性は、主に、Ipilimumab 3 mg/kg を投与した海外 3 試験（MDX010-20 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験）より得られた結果に基づき評価した。さらに、上記海外 3 試験に、化学療法未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を投与した海外 MDX010-08 試験を加えた計 4 試験の統合解析を行い、Ipilimumab の安全性に対する前治療歴の有無の影響を検討した。

進行期悪性黒色腫に対する未治療例での Ipilimumab の安全性データを補足するため、未治療例を対象としたその他の海外観察試験（CA184338 試験）を参考として用いた。なお、もう一つの海外観察試験である CA184332 試験においては、有害事象の重症度、発現日、因果関係等の情報を収集しておらず、Ipilimumab の安全性データに関する情報が限定的であるため、本概要には記載しないこととした。

日本人における Ipilimumab の安全性は主に CA184396 試験で得られた結果に基づき評価し、補足として、非小細胞肺癌を対象とした国内 CA184113 試験も評価に用いた。

なお、本概要では、切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫を「進行期悪性黒色腫」と表記する。

本概要で安全性の評価に用いた試験の一覧を表 1.1.1-1 及び表 1.1.1-2 に、臨床データパッケージに含めた試験一覧を表 1.1.1-3 に示す。各試験の概要はモジュール 2.7.6 に示す。

表 1.1.1-1 Ipilimumabの安全性評価に用いた試験（海外試験）

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
MDX010-20 [評価資料]	既治療の切除不能な ステージ III 又はス テージ IV の悪性黒色 腫患者（HLA-A*0201 陽性例）	第3相、ランダム化、二 重盲検、多施設共同	導入期： 以下のいずれかの群に 1:3:1 の割合で ランダム割付けをする。 A 群：Ipilimumab のプラセボと悪性黒 色腫ペプチドワクチン（gp100）を 3 週 間隔で 4 回投与する。 B 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 を 3 週間隔で 4 回投与する。 C 群：Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 プラ セボを 3 週間隔で 4 回投与する。 再導入期： 適格被験者を対象に導入期と同様の用 法用量で投与する。	主要：OS（B 群と A 群 の比較） 副次：OS（B 群と C 群、 A 群と C 群の比較）、 BORR、奏効期間、PFS、 TTP、健康関連 QOL	gp100 = 136/132 3 mg/kg + gp100 = 403/380 3 mg/kg = 137/131 合計 = 676/643
CA184022 [評価資料]	既治療の切除不能な ステージ III 又はス テージ IV の悪性黒色 腫患者	第2相、ランダム化、二 重盲検、多施設共同	Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg のいず れかの群に 1:1:1 の割合でランダム割 付けをする。 導入期：Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する。 維持期：PD、投与中止を要する毒性の 発現、同意の撤回又は試験終了まで、 Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg を 12 週 間隔で投与する。	主要：BORR 副次：BORR の用量反 応性、BORR の 3 用量 群間の差、無増悪生存 率、DCR、PFS、OS、1 年生存率、奏効期間及 び奏効期間が 24 週以 上の患者の割合、奏効 までの期間、健康関連 QOL	0.3 mg/kg = 73/72 3 mg/kg = 72/71 10 mg/kg = 72/71 合計 = 217/214

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
CA184004 [評価資料]	既治療又は未治療の 切除不能なステージ III 又はステージ IV の 悪性黒色腫患者	第2相、ランダム化、二 重盲検、多施設共同	<u>導入期</u> : Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する。 <u>維持期</u> : PD、投与中止を要する毒性の 発現又は同意撤回まで、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 12 週間隔で投与する。	主要: バイオマーカー 副次: BORR、DCR、 Week 12 の無増悪生存 率、PFS、OS、1 年生 存率、奏効期間及び奏 効期間が 24 週以上の 患者の割合、奏効まで の期間	3 mg/kg = 40/40 10 mg/kg = 42/42 合計= 82/82
MDX010-08 [評価資料]	化学療法未治療の切 除不能又は転移性悪 性黒色腫患者	第2相、ランダム化、オー プンラベル、多施設共同	Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週間隔で 4 回投 与する単独療法群、又は Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週間隔で 4 回投与し、DTIC 250 mg/m ² と併用して 4 週間隔で 5 日間 連続投与し最大 6 サイクルまで投与す る併用療法群にランダム割付けをする。 <u>初期サイクル</u> : 2 群ともに Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週間隔で 4 回投与する。 <u>クロスオーバーサイクル</u> : 初期サイク ルで Ipilimumab の単独療法を受けた被 験者に PD を認めた場合に、DTIC との 併用療法を可とした。	主要: BORR 副次: PFS、奏効期間、 奏効までの期間及び安 定期間	3 mg/kg = 40/39 3 mg/kg + DTIC = 36/35 合計= 76/74
CA184024 [参考資料]	未治療の切除不能な ステージ III 又はス テージ IV の悪性黒色 腫患者	第3相、ランダム化、二 重盲検、2 群、多施設共 同	Ipilimumab + DTIC 又はプラセボ+DTIC のいずれかに 1:1 の割合でランダム割 付けをする。 <u>導入期</u> : 1) Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセ ボを 3 週間隔で 4 回投与する。 2) オープンラベル下で DTIC 850 mg/m ² を 3 週間隔で Week 22 まで投与する。 <u>維持期</u> : PD、投与中止を要する毒性の 発現、同意撤回又は試験終了まで、 Ipilimumab 10 mg/kg 又はそのプラセボ を 12 週間隔で投与する。	主要: OS 副次: PFS、DCR、 BORR、1、1.5 及び 2 年生生存率推定値 [3 年 生存率推定値（事後解 析）]、奏効期間、奏効 までの期間	10 mg/kg + DTIC = 250/247 DTIC = 252/251 合計= 502/498

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け例数/ 投与例数
CA184338 [参考資料]	未治療のステージ III 又はステージ IV の悪 性黒色腫患者	レトロスペクティブ 観察コホート試験	Ipilimumab 3 mg/kg	主要：OS	中間解析 273

出典：MDX010-20 試験、CA184022 試験、CA184004 試験、MDX010-08 試験、CA184024 試験、CA184338 試験の各 CSR

OS = 全生存期間、BORR = 奏効率、PFS = 無増悪生存期間、TTP = 無増悪期間、DCR = 病勢コントロール率、PD = 進行、DTIC = ダカルバジン

表 1.1.1-2 Ipilimumabの安全性評価に用いた試験（国内試験）

試験	対象集団	試験デザイン	用法用量	評価項目（有効性）	ランダム割付け 例数/投与例数
CA184396 （評価資料）	化学療法未治療又は既 治療の切除不能なス テージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者	第2相、オープンラベル、 単群	導入期： Ipilimumab 3 mg/kg を3週間隔で 4回投与する。	主要：安全性 副次：BORR 探索：DCR、OS、PFS	26 [*] /20
CA184113 （評価資料）	非小細胞肺癌患者	第1相、オープンラベル、 用量漸増	導入期： 1コースを3週間とし、パクリタキセル 及びカルボプラチンを2コース投与後、 3コース目以降は Ipilimumab 3 mg/kg 又 は 10 mg/kg とパクリタキセル及びカル ボプラチンを投与する。 維持期： Ipilimumab を12週間ごとに、疾患進行 又は治験薬との関連がある耐容できな い有害事象が認められず、かつ中止基 準に該当しない限り投与を継続する。	Ipilimumab とパクリタキセル及 びカルボプラチン併用療法の 推奨用量の設定	Ipilimumab 3 mg/kg パ クリタキセル及びカル ボプラチン：8例 Ipilimumab 10 mg/kg パクリタキセル及び カルボプラチン：7例

出典：CA184396 試験、CA184113 試験の各 CSR

OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、BORR = 奏効率、DCR = 病勢コントロール率

^{*} 登録例

表 1.1.1-3 進行期悪性黒色腫を申請適応症とした臨床データパッケージの試験一覧

区分	地域	試験名	相	対象患者 ^a	ランダム化又は登録例数 ^{b/} 投与例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	CA184113	1	未治療の NSCLC	15/12	本剤 3 mg/kg 又は 10 mg/kg に パクリタキセル及びカルボプ ラチンを併用 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の 維持投与可能）	安全性、PK
		CA184396	2	切除不能又は転 移性悪性黒色腫	26/20	本剤 3 mg/kg 3 週間隔、4 回投与	安全性、奏効率
	海外	CA184022	2	既治療の切除不 能又は転移性悪 性黒色腫	0.3 mg/kg : 73/72 3 mg/kg : 72/71 10 mg/kg : 72/71 合計 : 217/214	本剤 0.3 mg/kg、3 mg/kg 又は 10 mg/kg 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の 維持投与可能）	奏効率、OS
		CA184004	2	切除不能又は転 移性悪性黒色腫	3 mg/kg : 40/40 10 mg/kg : 42/42 合計 : 82/82	本剤 3 mg/kg 又は 10 mg/kg 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の 維持投与可能）	バイオマ ーカー、奏効率、 OS
		MDX010-08	2	未治療の切除不 能又は転移性悪 性黒色腫	3 mg/kg : 40/39 3 mg/kg + DTIC : 36/35 合計 : 76/74	本剤 3 mg/kg 又は本剤 3 mg/kg に DTIC を併用 4 週間隔、4 回投与	奏効率、安全性、 PK
参考	海外	MDX010-20	3	既治療の切除不 能又は転移性悪 性黒色腫	3 mg/kg : 137/131 3 mg/kg + gp100 : 403/380 gp100 : 136/131 合計 : 676/643	本剤 3 mg/kg、本剤 3 mg/kg+gp100 又は gp100 3 週間隔、4 回投与（再導入可 能）	OS、奏効率、 PFS
		CA184078	1	未治療の進行期 悪性黒色腫	A 群 : 20/20 B 群 : 19/19 C 群 : 20/20	A 群 : 本剤 10 mg/kg にパクリ タキセル及びカルボプラチン 併用 B 群 : 本剤 10 mg/kg に DTIC 併用 C 群 : 本剤 10 mg/kg 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の 維持投与可能）	PK、安全性
		CA184087	1	切除不能又は転 移性悪性黒色腫	プロセス B 群 : 37/37 プロセス C 群 : 38/38	プロセス B 群 : Process B の本 剤 10 mg/kg プロセス C 群 : Process C の本 剤 10 mg/kg 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の 維持投与可能）	PK ^c 、安全性
		MDX010-15	1	切除不能又は転 移性悪性黒色腫	Group A, 単回投与 : 30/30 Group A, 反復投与 : 34/34 Group B : 24/24	Group A 単回投与 : 本剤 7.5 mg/kg、10 mg/kg、 15 mg/kg、20 mg/kg Group A 反復投与 : 2.8 mg/kg、 3 mg/kg、5 mg/kg Group B 反復投与 : 10 mg/kg ^d	PK、安全性
		CA184007	2	切除不能又は転 移性悪性黒色腫	10 mg/kg+ブデソニド : 58/58 10 mg/kg : 57/57	本剤 10 mg/kg にブデソニドを 予防投与、本剤 10 mg/kg とプ ラセボ	安全性 ^e 、奏効率
		CA184008	2	既治療の切除不 能又は転移性悪 性黒色腫	226/155	本剤 10 mg/kg 3 週間隔、4 回投与	奏効率、OS

区分	地域	試験名	相	対象患者 ^a	ランダム化又は登録例数 ^{b/} 投与例数	用法・用量	主な評価項目
		CA184041	2	未治療のステージ IIIb 又は IV の NSCLC 及び SCLC	NSCLC 同時投与群：70/70 順次投与群：68/68 プラセボ群：66/65 SCLC 同時投与群：43/42 順次投与群：42/42 プラセボ群：45/44	同時投与群：本剤 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチン併用 順次投与群：本剤 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチン併用 プラセボ群：本剤プラセボにパクリタキセル及びカルボプラチン併用 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能）	PFS ^f 、奏効率
		CA184024	3	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫	10 mg/kg + DTIC：250/247 DTIC：252/251 合計：502/498	本剤 10 mg/kg に DTIC 併用又は DTIC 3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能）	OS、PFS、奏効率
		CA184332	観察	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫	157 ^g	本剤 3 mg/kg	治療実態の調査、安全性、及び OS ^h
		CA184338	観察	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫	273 ^g	本剤 3 mg/kg	治療実態の調査、安全性、及び OS ^h
	国内	CA184202	2	未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫	21/15	本剤 10 mg/kg に DTIC 併用	1 年生存率、安全性

^a 未治療、既治療の別が記載されていない場合、未治療及び既治療いずれの患者も対象とした試験

^b ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

^c プロセス B とプロセス C での本剤の PK を評価することを主要目的とした。

^d Group A 反復投与は本剤 3 回投与、Group B 反復投与は本剤 10 mg/kg を 3 週間隔、4 回投与

^e ブデソニド又はプラセボを予防投与した場合の Grade 2 以上の下痢の頻度を評価する。

^f 主要目的は免疫学的効果判定規準に基づく無増悪生存期間の評価

^g すべて投与例

^h 患者背景の調査、安全性の評価、治療実態（投与数、中止理由等）の調査、OS の評価（平均値、中央値、生存率等）

本剤 = Ipilimumab、DTIC = ダカルバジン、NSCLC = 非小細胞肺癌、OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、SCLC = 小細胞肺癌

本概要の構成は以下のとおりである。

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価には、MDX010-20 試験のすべての投与群、並びに CA184004 試験及び CA184022 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群を統合した集団（以下、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群）の計 754 例を用いた（1.1.2.4 項参照）。

MDX010-20 試験（643 例）：

- Ipilimumab 3 mg/kg 群（131 例）
- Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群（380 例）

- gp100 群 (132 例)
- CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 (111 例) :
- CA184004 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群 (40 例)
- CA184022 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群 (71 例)

前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性を前治療の有無別に比較するため、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験の海外 4 試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を行った被験者 (計 696 例) を統合し (1.1.2.4 項参照)、前治療有無別 (化学療法未治療例と化学療法既治療例、未治療例と既治療例) に検討した。

化学療法既治療例とは、進行期悪性黒色腫に対し化学療法 [ダカルバジン (以下、DTIC)、テモゾロミドなど] の治療歴がある被験者と定義し、症例報告書から収集した情報に基づいて特定した。

既治療例とは、進行期悪性黒色腫に対して抗がん剤治療 [interleukin-2 (以下、IL-2) などの免疫療法及び DTIC などの化学療法を含む。ただし、術後補助療法は除く] の治療歴がある被験者と定義した。なお、MDX010-20 試験及び MDX010-08 試験では、症例報告書で前治療に関する具体的な情報 (術後補助療法、転移性疾患及びネオアジュバンド療法) を収集していなかったため、メディカルレビューで進行期悪性黒色腫に対する抗がん剤治療を特定した。

上記試験の被験者の前治療有無別の内訳を表 1.1.1-4 に示す。

表 1.1.1-4 前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験と集団の内訳

			Prior Systemic Anti-cancer Therapy Use		Chemotherapy Use	
Study	Treatment Group	No. Treated	Previously Untreated	Previously Treated	Chemo Naive	Prior Chemo
MDX010-20	3 mg/kg	131	0	131	12	119
	3 mg/kg + gp100	380	0	380	32	348
MDX010-08	3 mg/kg	39	19	20	38	1
	3 mg/kg + DTIC	35	21	14	34	1
CA184004	3 mg/kg	40	14	26	17	23
CA184022	3 mg/kg	71	1	70	8	63
Total	Any Ipi	696	55	641	141	555
Total	Monotherapy	281	34	247	75	206

Abbreviations: Chemo = chemotherapy, Ipi = Ipilimumab

また、上記の 4 試験で Ipilimumab 3mg/kg 単独療法を受けた被験者のみを対象に、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別、並びに未治療例及び既治療例別に検討した (2.1.2.5 項参照)。

未治療例を対象としたその他の海外試験

進行期悪性黒色腫に対する未治療例での Ipilimumab の安全性データを補足するため、未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験である CA184338 試験（273 例）について記述した。本試験については 2.1.3 項に記載した。

- CA184338 試験（Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験）

国内試験

国内の進行期悪性黒色腫患者を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した試験である CA184396 試験（20 例）を記載した。さらに、国内の NSCLC 患者を対象に Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg をカルボプラチン・パクリタキセルと併用投与した試験である CA184113 試験（12 例）を補足として記載した。

- CA184396 試験（進行期悪性黒色腫を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した第 2 相試験）
- CA184113 試験（非小細胞肺癌を対象に Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg とカルボプラチン・パクリタキセルを併用投与した第 1 相試験）

その他の試験

未治療例を対象に Ipilimumab 10 mg/kg を DTIC と併用投与した海外第 3 相試験について、2.1.5.1 項に記載した。

- CA184024 試験（Ipilimumab 10 mg/kg を DTIC と併用投与した第 3 相試験）

1.1.2 解析方法

1.1.2.1 解析対象集団

安全性評価の解析対象集団は、臨床試験では治験薬投与を 1 回以上受けた被験者、レトロスペクティブ観察試験（CA184338 試験）では Ipilimumab 3 mg/kg 投与を 1 回以上受けた患者を対象とした。

1.1.2.2 解析対象期間

本概要に用いた Ipilimumab の臨床試験では、Ipilimumab の投与期間としてすべての試験で導入期を設定し、MDX010-20 試験で再導入期、CA184004 試験及び CA184022 試験で維持期、MDX010-08 試験でクロスオーバー期をそれぞれ設定した。本概要での安全性の評価は、曝露期間の大部分が導入期であるため、特に記載しない限り導入期について記述した。

導入期

導入期は、悪性黒色腫患者を対象としたすべての Ipilimumab の試験で設定した。導入期では、Ipilimumab 又はプラセボを 3 週ごと（MDX010-08 試験では 4 週ごと）に 4 回投与した。導入期の安全性解析対象期間は、海外試験では、導入期の初回投与から導入期の最終投与 70 日後若しくは

は再導入期、維持期又はクロスオーバー期の初回投与の前日のどちらか早い方までとし、国内 CA184396 試験及び CA184113 試験では導入期の初回投与から導入期の最終投与 90 日後までとした。CA184396 試験の安全性主要解析は各被験者の投与終了 90 日後までのデータにより要約し、投与終了後 90 日超に収集されたデータについても評価した。

再導入期

再導入期は、導入期に安定（以下、SD、Week 12 から 3 ヶ月以上安定）又は最初の導入サイクルで部分奏効（以下、PR）又は完全奏効（以下、CR）であった後に進行（以下、PD）となった被験者に対し Ipilimumab を再度投与する期間であり、MDX010-20 試験に設定した。再導入期では、投与終了の基準を満たすまで、導入期と同じレジメンで投与した。Grade 3 の皮膚以外の免疫に関連した有害事象（以下、irAE）が認められた被験者（ホルモン補充療法で管理可能な内分泌障害を除く）又は治験薬と関連のある Grade 4 の毒性が認められた被験者では、再導入を行わなかった。再導入期での安全性は、再導入期の投与開始日から再導入期の最終投与の 70 日後までを集計し、その結果を 2.1.1.5 項に示した。

なお、MDX010-20 試験では、試験開始後 2 年時点で生存している被験者に導入期又は再導入期の最終投与後 71 日目以降に発現した irAE について報告があったものを集計し、評価した（2.1.1.4.3 項参照）。

その他の投与期間として、維持期は、投与開始 24 週（以下、Week 24）の初めから Ipilimumab の継続投与が可能な被験者に対し、12 週間ごとに Ipilimumab の投与を行う期間であり、CA184004 試験及び CA184022 試験で設定した。維持期に移行可能な被験者は、Week 24 を含む導入期で PD がなく、Week 24 で Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、ECOG PS）が 0 又は 1 であり、投与を中止する毒性が認められないこととした。クロスオーバー期は、導入期で Ipilimumab 3 mg/kg 単独で投与し PD が認められた被験者を対象に、Ipilimumab 3 mg/kg と DTIC の併用投与を 28 日ごとに 4 回行う期間とし、MDX010-08 試験に設定した。

1.1.2.3 有害事象の評価及び集計

試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象として収集し、重篤／非重篤、重症度及び治験薬との因果関係を治験担当医師が評価した。

有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（以下、CTCAE）に基づいて分類し、報告された最異常 Grade を集計した。CTC のバージョンは、MDX010-08 試験では 2.0 を使用し、これ以外の試験では 3.0 を用いた。

治験薬との因果関係は、海外試験では、「関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連ないらしい」及び「関連なし」の 5 段階で評価し、「関連あり」、「たぶん関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係ありとして取り扱った。国内試験では、「関連あり」、及び「関連なし」の 2 段階で評価した。海外レトロスペクティブ観察試験では、Ipilimumab 投与との因果関係を「関連あり」及び「関連なし」で評価した。

有害事象はすべて国際医薬用語集（以下、MedDRA）を使用してコーディングした。各試験の治験総括報告書作成には、当時の最新の MedDRA バージョンを使用した（使用した MedDRA バージョンについては、モジュール 5 の治験総括報告書及びモジュール 2.7.6 を参照）。本概要で Ipilimumab の安全性評価に用いた MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合データについてはバージョン 12.1、前治療有無別の Ipilimumab の安全性の比較に用いた海外 4 試験統合ではバージョン 14.1 で読み替えた。器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）は、該当するバージョンの MedDRA/J を用いて和訳して表記した。

各試験の有害事象の転帰については、モジュール 5 の治験総括報告書に記載した。

また、特に注目する事象として irAE 及び Infusion reaction を以下のとおり設定した。

免疫に関連した有害事象（irAE）

Ipilimumab の作用機序に基づき、特に注目する有害事象として irAE を設定した。irAE は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された炎症性の有害事象と定義した。治験責任医師によって治験薬と関連あり（「関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連あるかもしれない」、「因果関係不明」のいずれか）と判断された有害事象を、あらかじめ規定した免疫に関連した炎症性事象の MedDRA 用語〔高位グループ用語（以下、HLGT）、高位語（以下、HLT）及び PT〕に基づき、器官別（消化管、肝臓、内分泌、皮膚、神経系、その他）に分類した。irAE の規定に用いた MedDRA 用語については、MedDRA バージョン 12.1 を付録 9-1、14.1 を付録 9-2、17.0 を付録 9-3 に示す。なお、CA184396 試験の最終被験者の投与終了 90 日後のデータベースロックまでに収集された irAE は、MedDRA バージョン 17.0 を使用し新たに改訂された irAE リスト（付録 9-3a）に基づき分類された。

Ipilimumab の安全性を評価した MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、消化管 irAE 及び皮膚 irAE における初回治験薬投与開始から irAE 発現までの期間及び irAE の発現から回復までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。irAE（Grade 2～4）の回復とは「Grade 1 以下又はベースラインまで回復」と定義した。irAE が回復しない場合、その被験者は導入期の最終治験薬投与の 70 日後又は維持期若しくは再導入期の初回投与日の前日のうち、いずれか早い時点で打ち切りとした。内分泌及び肝臓などのその他の分類については、事象が発現した被験者が非常に少なく Kaplan-Meier 解析を用いて信頼性のある結果を得ることができないため、個別の被験者データに基づいて発現及び回復までの期間を評価した。なお、CA184396 試験における irAE 発現まで又は回復までの期間についても、被験者数が少ないため、個別のデータに基づいて評価した。

なお、Ipilimumab の開発プログラムでは、irAE 及び Ipilimumab に関連した消化管、肝臓、皮膚、内分泌、神経系の毒性に対する「管理アルゴリズム」を作成しており、治験薬概要書の付録として試験実施前に治験担当医師に提供している。この管理アルゴリズムでは、重要な炎症性事象について迅速な治療及び早期のコルチコステロイド投与の重要性が記載されている。CA184396 試験で使用した最新の管理アルゴリズムを付録 9-4 に示す。

Infusion reaction

以下の MedDRA 用語に基づき、「Infusion reaction の可能性のある事象」を特定した。

- 高位用語：アナフィラキシー反応
- 基本語：血管浮腫、可逆性気道閉塞、喉頭蓋浮腫、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、咽頭浮腫、注入に伴う反応、気管支閉塞、気管支浮腫、気管支痙攣、喉頭閉塞、過敏症、薬物過敏症

上記で特定した「Infusion reaction の可能性のある事象」の各事象について、治験薬投与との時間的関連性及び同時期に発現したその他の有害事象又は重篤な有害事象を検討し、治験薬投与後 48 時間以内に発現した事象を「Infusion reaction の可能性が高い事象」と定義した。

1.1.2.4 統合解析

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の評価には、MDX010-20 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験を用い、第 2 相試験である CA184004 試験及び CA184022 試験は、その試験デザインと投与方法が類似していることから、各試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群を統合した（それぞれ 40 例及び 71 例、計 111 例）。

前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較では、上記 3 試験に加え化学療法未治療例を対象とした MDX010-08 試験のデータを加えて Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者を統合し、化学療法未治療例／化学療法既治療例別、並びに未治療例／既治療例別に集計した。また、一部の評価では、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を行った被験者のみを統合して評価に用いた（2.1.2.5 項参照）。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験における被験者の内訳を表 1.2.1.1-1 に示す。

MDX010-20 試験では計 676 例がランダム化され（Ipilimumab 3 mg/kg 群 137 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 403 例及び gp100 群 136 例）、このうち 643 例が治験薬投与を受けた（それぞれ 131 例、381 例及び 131 例）。なお、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群に割付けられた 1 例が gp100 群の投与を受けたため、この被験者を gp100 群とした。よって、Ipilimumab 3 mg/kg 群 131 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 380 例、gp100 群 132 例として解析した。ランダム化されたが投与を受けなかった被験者は 33 例（それぞれ 6 例、22 例及び 5 例）で、最も多かった理由は疾患進行であった。ランダム化された被験者のうち投与を中止した割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 31.4%（137 例中 43 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 33.5%（403 例中 135 例）及び gp100 群 39.7%（136 例中 54 例）であった。投与を中止した理由で最も多かったのは疾患進行（Ipilimumab 3 mg/kg 群 16.0%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 24.4%、gp100 群 32.8%）であり、中止理由が「有害事象」である被験者の割合は、それぞれ 13.0%、8.9%、3.8%であった（モジュール 5.3.5.1-1、Table 6.2）。

参照)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では 112 例が Ipilimumab 3 mg/kg 投与にランダム割り付けされ、このうち 111 例が投与を受けた。投与を中止した理由で最も多かったのは「疾患進行」の 62.2% (69 例) であり、中止理由が「治験薬の毒性」であった被験者の割合は 7.2% (8 例) であった (付録 9-5)。

表 1.2.1.1-1 被験者の内訳 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群 : ランダム化例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 137	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 403	MDX010-20 GP100 N = 136	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 112
RANDOMIZED	137 (100.0)	403 (100.0)	136 (100.0)	112 (100.0)
TREATED	131 (95.6)	381 (94.5)	131 (96.3)	111 (99.1)
NOT TREATED	6 (4.4)	22 (5.5)	5 (3.7)	1 (0.9)
REASONS FOR NOT TREATED				
NOT REPORTED (a)	6 (4.4)	22 (5.5)	5 (3.7)	0
DISEASE PROGRESSION	2 (1.5)	7 (1.7)	2 (1.5)	0
DELAYED DRUG SUPPLY TO SITE	2 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.7)	0
WITHDREW CONSENT	1 (0.7)	5 (1.2)	0	0
ELIGIBILITY VIOLATION PRIOR TO TREATMENT				
ECOG STATUS	1 (0.7)	0	0	0
BRAIN METASTASES	0	2 (0.5)	2 (1.5)	0
PRIOR MEDICATION	0	1 (0.2)	0	0
DIED PRIOR TO TREATMENT	0	6 (1.5)	0	0
OTHER	0	0	0	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	0	1 (0.9)

For CA184008, subjects who are deemed eligible for treatment as defined by having a date of registration for induction in IVRS are counted as randomized.

CA184042 is excluded since information on the date of registration is not available from IVRS. CA184042 is an open label study.

(a) The reasons reported are from a review of subject listings in the MDX010-20 final clinical study report.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_enroll.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 0 [REDACTED] 33

Source: SCS-A Appendix 1.1A and MDX010-20 final clinical study report

1.2.1.2 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験

前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）の統合データでは、計 728 例が Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム割り付けられ、このうち 697 例が治験薬投与を受けた。化学療法未治療例及び化学療法既治療例別の被験者内訳を表 1.2.1.2-1 に、未治療例及び既治療例別の被験者内訳を付録 9-6 に示す。

ランダム化された被験者は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別で 146 例及び 582 例、未治療例及び及び既治療例別で 57 例及び 671 例であり、治験薬投与を受けた被験者は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別で 141 例及び 556 例、未治療例及び既治療例別で 55 例及び 642 例であった。ランダム化されたものの投与を受けなかった被験者の大部分は MDX010-20 試験及び MDX010-08 試験の被験者であった。なお、前述の MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群に割り付けられたものの gp100 群の投与を受けた 1 例は化学療法既治療例であったことから、安全性の解析対象となる Ipilimumab 3 mg/kg を受けた被験者は、化学療法既治療例 555 例、既治療例 641 例であった。また、MDX010-08 試験では、米国におけるコンパショネートユース制度による例外的使用の 2 例が含まれており、ランダム化されていないものの Ipilimumab 3 mg/kg の投与を受けた。この 2 例は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例が各 1 例であり、いずれも既治療例（免疫療法剤又は化学療法剤による治療例）に含まれた。

MDX010-08 試験の投与中止に関する情報は使用できなかったため、解析には含めなかった。MDX010-20 試験、CA184004 試験、CA184022 試験の 3 試験で投与を受けた被験者のうち、投与中止理由が有害事象関連（「有害事象」、「治験薬の毒性」又は「治験薬に関連のない有害事象」）であった被験者の割合は、化学療法未治療例で 8.7%（69 例中 6 例）、化学療法既治療例で 9.8%（553 例中 54 例）、未治療例で 20.0%（15 例中 3 例）、既治療例で 9.4%（607 例中 57 例）であった（付録 9-7、付録 9-8）。

表 1.2.1.2-1 試験前の化学療法有無別の被験者の内訳（化学療法未治療及び化学療法既治療例：ランダム化例）

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.1B:

Subject Disposition by Prior Chemotherapy – Randomized Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 147	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 583
RANDOMIZED	146 (99.3)	582 (99.8)
NOT RANDOMIZED	1 (0.7)	1 (0.2)
TREATED	141 (95.9)	556 (95.4)
NOT TREATED	6 (4.1)	27 (4.6)
REASONS FOR NOT TREATED		
NOT REPORTED	6 (4.1)	26 (4.5)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (0.2)

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-08 and MDX010-20.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded from the randomized subjects population and included in the treated subjects population.

One subject in MDX010-20 was randomized to Ipi+gp100 but treated with gp100.

LIBRARY: /wwbdlm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdlm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 15:13

1.2.1.3 国内CA184396 試験

国内 CA184396 試験における被験者の内訳を表 1.2.1.3-1 に示す。

26 例が本試験に登録され、20 例が Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与された。Ipilimumab を投与されなかった 6 例のうち、5 例が適格性基準に該当せず、1 例が同意を撤回した。

表 1.2.1.3-1 被験者の内訳 (CA184396 試験：登録例)

PROTOCOL: CA184396
Table 5.1:
Subject Disposition – All Enrolled Subjects

PAGE: 1 OF 1

	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20	NOT TREATED N = 6	TOTAL N = 26
TREATED	20 (100.0)	0	20 (76.9)
NOT TREATED	0	6 (100.0)	6 (23.1)
REASONS FOR NOT TREATED			
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	5 (83.3)	5 (19.2)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	1 (16.7)	1 (3.8)

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v07.sas

EXTRACT DATE: █████-20██
RUN DATE: █████-20██ 08:51

1.2.1.4 国内CA184113 試験

未治療の非小細胞肺癌患者計 15 例が登録され、全 15 例が治験薬投与を受けた（用量レベル 1：Ipilimumab 3 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m²／カルボプラチン AUC 6 で 8 例、用量レベル 2：Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m²／カルボプラチン AUC 6 で 7 例）。ただし、用量レベル 1 の 8 例中 2 例はパクリタキセル／カルボプラチンの毒性のため、用量レベル 2 の 7 例中 1 例は同意撤回のため、Ipilimumab の初回投与（サイクル 3）前に試験を中止したため、Ipilimumab の投与を受けた被験者は各用量レベルでそれぞれ 6 例であった。

1.2.2 曝露状況

導入期に投与された Ipilimumab の投与回数や累積投与量 (mg 又は mg/kg) 並びに投与中の中断、投与スキップ又は投与延期を行った被験者の割合について要約した。「投与延期」、「投与スキップ」、「投与中の中断」は以下のように定義した（付録 9-9 を参照）。

- 投与延期：MDX010-20 試験、CA184396 試験及び CA184113 試験で設定した。
MDX010-20 試験では、免疫関連の皮膚毒性については、治験薬と関連のある Grade 2 の有害事象若しくは因果関係を問わない Grade 3 の有害事象が認められた場合、又は皮膚以外の免疫関連の毒性については、Grade 2 の有害事象若しくは投与中止に至らない Grade 3 の有害事象が認められた場合、当該事象が Grade 1 以下に回復するまで、次回以降の治験薬投与を延期することとした。CA184396 試験では、治験薬と関連のある有害事象として臨床検査値異常を除く皮膚毒性以外の Grade 2 の有害事象又は Grade 3 以上の臨床検査値異常が認められた場合、Ipilimumab の投与延期を考慮し、Grade 3 以上の皮膚毒性又は治験薬の投与を延期する必要があると治験責任（分担）医師が判断した有害事象、臨床検査値異常若しくは併発疾患が認められた場合、Ipilimumab の投与を延期しなければならないと規定した。CA184113 試験では、導入期において血液毒性及び非血液毒性に関する反復投与基準が設定された。血液毒性の反復投与基準は、投与開始前 3 日以内の血液学的検査において好中球数が 1500 /mm³ 超及び血小板数が 100000 /mm³ 超であることとし、非血液毒性の反復投与基準は、治験薬に関連すると考えられる非血液毒性（Grade 2 の脱毛、皮疹、そう痒、疲労、無力症、電解質異常を除く）について、ベースライン又は Grade 1 以下に回復した場合とした。これらの反復投与基準を満たさない場合、Ipilimumab 及び化学療法（パクリタキセル/カルボプラチン）の投与を延期すると規定した。
- 投与スキップ：CA184004 試験及び CA184022 試験で設定した。CA184004 試験及び CA184022 試験では、計画した Ipilimumab の 1 コースの投与を行わず、次コースの投与を行うことを「投与スキップ」と定義し [1 コースは、計 4 回の Ipilimumab 投与の 1 回分（3 週ごとに 1 回）とした]、臨床検査値異常を除く Grade 2 以上の皮膚以外の有害事象、Grade 3 以上の臨床検査値異常

(CA184004 試験のみ) 又は Grade 3 以上の皮膚の有害事象のいずれかが発現した場合、Ipilimumab の投与をスキップすると規定した。

- 投与中の中断 : CA184004 試験、CA184022 試験、CA184396 試験及び CA184113 試験では、Ipilimumab の静脈内投与中に投与を中断することを「投与中の中断」と定義した (投与を再開したかどうかは問わないこととした)。MDX010-20 試験及び MDX010-08 試験では、Ipilimumab 又はプラセボ投与中に行った変更 (例 : 規定の投与時間である 90 分以外での投与) 又は Ipilimumab 又はプラセボ投与中に行った中断を「投与中の中断」とした。

1.2.2.1 Ipilimumab 3 mg/kgの安全性評価に用いた試験

1.2.2.1.1 投与回数及び累積投与量

導入期における Ipilimumab 又はプラセボの投与回数を表 1.2.2.1.1-1 に示す。

MDX010-20 試験では、Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 511 例 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 131 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 380 例)、Ipilimumab のプラセボ投与を 1 回以上受けた被験者は 132 例 (gp100 群) であった。導入期に 4 回の投与を受けた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 67.2%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 63.7%及び gp100 群 59.1%であり、gp100 群では Ipilimumab を投与した群と比べてわずかに低かった。投与回数の中央値は全群とも 4 回であり、平均値は Ipilimumab 3 mg/kg 群 3.4 回、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 3.3 回及び gp100 群 3.3 回であった。Ipilimumab の累積投与量の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 864.0 mg 及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 831.9 mg であり、体重あたりでは両群とも 12.0 mg/kg と同値であった (付録 9-10)。一方、gp100 投与を 1 回以上受けた被験者は 512 例 (Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 380 例、gp100 単独投与群 132 例)、gp100 のプラセボ投与を 1 回以上受けた被験者は 131 例 (Ipilimumab 3 mg/kg 群) であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、投与回数の中央値は 4 回、平均値は 3.5 回であった。導入期に 4 回の投与を受けた被験者の割合は 70.3%であり、MDX010-20 試験と比べてわずかに高かった。

表 1.2.2.1.1-1 導入期におけるIpilimumab又はプラセボ投与回数（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Number of Doses per Subject in the Induction Phase				
Number of Subjects	131	380	132	111
Mean (SD)	3.4 (0.97)	3.3 (1.00)	3.3 (0.96)	3.5 (0.88)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min - Max	1 - 4	1 - 4	1 - 4	1 - 4
Number of Doses per Subject In the Induction Phase				
1	10 (7.6)	30 (7.9)	7 (5.3)	6 (5.4)
2	16 (12.2)	56 (14.7)	26 (19.7)	11 (9.9)
3	17 (13.0)	52 (13.7)	21 (15.9)	16 (14.4)
4	88 (67.2)	242 (63.7)	78 (59.1)	78 (70.3)

Percentages are based on the number of subjects treated during induction.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010
 PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

EXTRACT DATE: 2013-03-20
 RUN DATE: 2013-03-20

Source: SCS-A Appendix 1.12A

1.2.2.1.2 投与延期

MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者における投与延期の結果を表 1.2.2.1.2-1 に示す。

導入期に 1 回以上の投与延期を要した被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 9.2% (12 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 8.9% (34 例) であり、いずれの群でも主な投与延期理由は有害事象[それぞれ 58.3% (7 例)、52.9% (18 例)]であった。投与延期期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 6.0 日、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 8.0 日であり、およそ 1 週間であった。

MDX010-20 試験では、ほとんどの irAE は軽度又は中等度であり、投与延期により悪化する傾向は認められなかった。

なお、CA184004 試験及び CA184022 試験では投与延期ではなく投与スキップを用いていたため、本項では MDX010-20 試験の結果のみを示す。

表 1.2.2.1.2-1 導入期における投与延期 (MDX010-20 試験Ipilimumab 3 mg/kg群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 : 治験薬投与例)

	MDX010-20	
	3 mg/kg Ipi (N = 131)	3 mg/kg Ipi + gp100 (N = 380)
Subjects with at Least One Dose Delay in the Induction Phase ^a	12 (9.2)	34 (8.9)
Reason for Dose Delay ^{b,c}		
AE	7 (58.3)	18 (52.9)
Scheduling Conflict	2 (16.7)	4 (11.8)
Other	3 (25.0)	12 (35.3)
Not Reported	0	1 (2.9)
Number of Dose Delays in the Induction Phase ^a		
0	119 (90.8)	346 (91.1)
1	11 (8.4)	28 (7.4)
2	1 (0.8)	6 (1.6)
3	0	0
4	0	0
Duration of Dose Delay (days) ^d		
Median	6.0	8.0
Min-Max	(1.0, 47)	(2.0, 36)

Source: EMEA response Attachment Q2 Table 1, Table 3

^a The percentage is based on number of subjects treated during induction.

^b There may be more than one reason for dose delay per subject.

^c The percentage is based on the number of subjects with at least one dose delay during induction.

^d Averaged duration of dose delay per subject is used in the computation of summary statistics to account for multiple delays per subject.

1.2.2.1.3 投与スキップ

導入期における投与スキップした理由及び投与スキップした被験者の割合を表 1.2.2.1.3-1 に示す。なお、MDX010-20 試験では投与スキップではなく投与延期を用いていたため、本項では CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の結果を示す。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群（111 例）のうち、少なくとも 1 回の投与スキップを行った被験者の割合は 12.6%（14 例）であった。このうち 2 回以上の投与スキップを行ったのは 1.8%（2 例）であり、多くの被験者は導入期に投与スキップをしなかった。

表 1.2.2.1.3-1 導入期における投与スキップ（CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Subjects Treated in the Induction Phase	111 (100.0)
Subjects with at Least One Omitted Dose in the Induction Phase (a)	14 (12.6)
Reason for Omitted Dose (b,c)	
DIARRHEA	2 (14.3)
NON-DIARRHEA TOXICITY	8 (57.1)
ADMINISTRATIVE REASON	0
OTHER	4 (28.6)
Number of Omitted Doses in the Induction Phase (a)	
0	97 (87.4)
1	12 (10.8)
2	2 (1.8)
3	0

An omitted dose is a planned dose of ipilimumab entirely missed or withheld. Skipping of doses does not apply to MDX010-20.
This table may also include delayed doses for CA184007.

(a) The percentage is based on the number of subjects treated during induction.

(b) There may be more than one reason for omitted dose per subject.

(c) The percentage is based on the number of subjects with at least one omitted dose during induction.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 0 [REDACTED] 33

Source: SCS-A Appendix 1.17A

1.2.2.1.4 投与中の中断

導入期における Ipilimumab 又はプラセボを投与中に中断した理由及び投与中の中断が認められた被験者の割合を表 1.2.2.1.4-1 に示す。

MDX010-20 試験では、導入期に 1 回以上の投与中の中断が認められた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 26.7%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 23.9%及び gp100 群 23.5%であり、投与中の中断の回数は多くの被験者で 1 回であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群においては、4.5% (5 例) の被験者が投与中の中断が認められた。このうち 1 例 (被験者番号 CA184004-24-4028) は 1 時間持続する過敏症のため注入速度を緩めて投与し、完了した。

MDX010-20 試験では、投与方法が規定した内容と異なった場合、その情報を中断及び変更の区別なく収集したため、有害事象や投与時反応のための投与中の中断だけでなく、様々な事象 (90 分間以外での投与、臨床検査値異常等のための投与変更、誤投与、静脈ルート確保等のその他の手順上の変更) も投与中の中断として扱った。このことが、MDX010-20 試験で投与中の中断が認められた被験者の割合が CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群と比較して高かったことの一因と考えられる。被験者一覧で確認したところ、MDX010-20 試験で実際に投与が中断された (再開されたか否かを問わず送液の停止) 又は有害事象が認められた被験者は 14 例 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 2 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 10 例、gp100 群 2 例) であった。この 14 例において、投与部位又は接種部位に関連する有害事象は 10 件 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 0 件、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 8 件、gp100 群 2 件) 認められたが、投与の一時中断又は中止に至った事象は 5 件 (それぞれ 0、3、2 件) のみであった。その後の追加の治験薬投与を受けなかった被験者は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 例のみで、導入期を完了したためであった。Grade 2 を超える過敏症の有害事象はなかった。

表 1.2.2.1.4-1 導入期におけるIpilimumab又はプラセボの投与中の中断（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Subjects Treated in the Induction Phase	131 (100.0)	380 (100.0)	132 (100.0)	111 (100.0)
Subjects with at Least One Infusion Interruption in the Induction Phase (a)	35 (26.7)	91 (23.9)	31 (23.5)	5 (4.5)
Reason for First Infusion Interruption (b)				
HYPERSENSITIVITY REACTION	0	0	0	1 (20.0)
ADVERSE EVENT	0	9 (9.9)	2 (6.5)	1 (20.0)
CHANGE AS PER PROTOCOL	1 (2.9)	5 (5.5)	2 (6.5)	0
DOSING ERROR	5 (14.3)	6 (6.6)	8 (25.8)	0
OTHER	29 (82.9)	71 (78.0)	19 (61.3)	3 (60.0)
Number of Interruptions in the Induction Phase (a)				
0	96 (73.3)	289 (76.1)	101 (76.5)	106 (95.5)
1	22 (16.8)	60 (15.8)	19 (14.4)	5 (4.5)
2	7 (5.3)	25 (6.6)	7 (5.3)	0
3	5 (3.8)	5 (1.3)	2 (1.5)	0
4	1 (0.8)	1 (0.3)	3 (2.3)	0

An infusion interruption refers to an interruption of ipilimumab/placebo infusion (whether or not the infusion is resumed). For MDX010-20, output reflects infusion "changes" (e.g. intervals other than 90 minutes) or "interruptions".

(a) The percentage is based on the number of subjects treated during induction.

(b) The percentage is based on the number of subjects with at least one infusion interruption during induction.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 23

Source: SCS-A Appendix 1.16A

1.2.2.2 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験

1.2.2.2.1 投与回数

導入期における投与回数を化学療法未治療例及び化学療法既治療例別に表 1.2.2.2.1-1 に、未治療例及び既治療例別に付録 9-11 に示す。

導入期における Ipilimumab の投与回数の中央値は、化学療法未治療及び化学療法既治療例とも 4 回であり、いずれも半数以上が 4 回の投与を受けた（化学療法未治療例：60.3%、化学療法既治療例：64.3%）。

未治療例及び既治療例の投与回数についても同様であり、いずれも中央値は 4 回で、半数以上が 4 回の投与を受けた（未治療例：54.5%、既治療例：64.3%）。

表 1.2.2.2.1-1 導入期における試験前の化学療法有無別のIpilimumab投与回数（治験薬投与例）

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.5B:

Number of Doses of Ipilimumab During Induction by Prior Chemotherapy – Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
Number of Subjects	141	555
Mean (SD)	3.3 (1.03)	3.3 (0.98)
Median	4.0	4.0
Min – Max	1 – 4	1 – 4
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
1	14 (9.9)	42 (7.6)
2	18 (12.8)	79 (14.2)
3	24 (17.0)	77 (13.9)
4	85 (60.3)	357 (64.3)

Percentages are based on the number of subjects treated during induction.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 15:13

1.2.2.2.2 投与中の中断

導入期において投与中の中断が認められた被験者の割合を、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別に付録 9-12 に、未治療例及び既治療例別に付録 9-13 示す。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例で 1 回以上の投与中の中断が認められた被験者の割合はそれぞれ 12.8%及び 20.9%であり、大半は 1 回のみであった。

未治療例及び既治療例で 1 回以上の投与中の中断が認められた被験者の割合はそれぞれ 3.6%及び 20.6%であり、大半は 1 回のみであった。

化学療法既治療例及び既治療例で投与中の中断の割合が高かったが、これは既治療例を対象とした第 3 相試験である MDX010-20 試験において投与中の中断の定義が異なり、投与中に行った変更（例：規定の投与時間である 90 分以外での投与）も投与中の中断に含まれていたことが関連していると考えられる。MDX010-20 試験の投与中の中断のほとんど（91%、157 例中 143 例）は、実際の投与を中断することなく、投与時間を変更したのみであった。

1.2.2.3 国内CA184396 試験

1.2.2.3.1 投与回数

Ipilimumab の投与回数を表 1.2.2.3.1-1 に示す。

Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 20 例であった。4 回の投与を受けた被験者の割合は、75%（15 例）であり、多くの被験者が 4 回の Ipilimumab の投与を完遂した。4 回の投与を完遂しなかったのは 5 例であり、その内訳は、投与回数 1 回の被験者が 2 例、2 回の被験者が 2 例、3 回の被験者が 1 例であった。投与回数の中央値は 4.0 回であり、平均値は 3.5 回であった。

表 1.2.2.3.1-1 Ipilimumab投与回数（CA184396 試験：治験薬投与例）

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 1

Table S.4.1:

Number of Doses of Ipilimumab – All Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Number of Doses per Subject	
Number of Subjects	20
Mean (SD)	3.5 (1.05)
Median	4.0
Min – Max	1 – 4
Number of Doses per Subject	
1	2 (10.0)
2	2 (10.0)
3	1 (5.0)
4	15 (75.0)

Percentages are based on the number of subjects treated.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v14.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 08:51

1.2.2.3.2 投与延期

Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者における投与延期の結果を表 1.2.2.3.2-1 に示す。

1 回以上の投与延期を要した被験者数は 20 例中 4 例であり、延期回数が 1 回の被験者は 3 例、延期回数が 2 回の被験者は 1 例であった。投与延期理由は、「治験薬と関連のある有害事象」(2 例)、「治験薬と関連のない有害事象」(1 例)、「その他」(1 例)であった。「治験薬と関連のある有害事象」の 2 例の内訳は下痢の 1 例と ALT 増加及び AST 増加の 1 例であり、「治験薬と関連のない有害事象」の 1 例は脳梗塞であった。投与延期を要した被験者は、いずれも投与を再開した。

表 1.2.2.3.2-1 導入期における投与延期（CA184396 試験：治験薬投与例）

PROTOCOL: CA184396
 Table S.4.4:
 Delayed Dose – All Treated Subjects

PAGE: 1 OF 1

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Subjects Treated	20 (100.0)
Subjects with at Least One Dose Delay (a)	4 (20.0)
Reason for Dose Delay (b,c)	
DRUG RELATED TOXICITY	2 (50.0)
NON-DRUG RELATED TOXICITY	1 (25.0)
OTHER	1 (25.0)
Number of Dose Delays (a)	
0	16 (80.0)
1	3 (15.0)
2	1 (5.0)

=====

A dose delay is a planned dose of study therapy not administered at a scheduled visit but administered within a 60 day window after scheduled visit.

(a) The percentage is based on the number of subjects treated with ipilimumab.

(b) There may be more than one reason for dose delay per subject.

(c) The percentage is based on the number of subjects with at least one dose delay of ipilimumab.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v14.sas

EXTRACT DATE: █████-20██

RUN DATE: █████-20██ 08:51

1.2.2.3.3 投与中の中断

Ipilimumab 投与中の中断が認められた被験者の割合を表 1.2.2.3.3-1 に示す。

Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた 20 例中 1 例に投与中の中断が認められた。投与中の中断の理由は、「その他（血管外漏出）」であった。それ以外に投与中の中断が認められた被験者はいなかった。

表 1.2.2.3.3-1 導入期におけるIpilimumabの投与中の中断（CA184396 試験：治験薬投与例）

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 1

Table S.4.3:

Dose Interruptions of Ipilimumab – All Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Subjects Treated	20 (100.0)
Subjects with at Least One Dose Interruption (a)	1 (5.0)
Reason for First Dose Interruption (b) OTHER	1 (100.0)
Number of Interruptions (a)	
0	19 (95.0)
1	1 (5.0)

=====

A dose interruption refers to an interruption of Ipilimumab infusion (whether or not the infusion is resumed).

(a) The percentage is based on the number of subjects treated with ipilimumab.

(b) The percentage is based on the number of subjects with at least one dose interruption of ipilimumab.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v14.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED]-20[REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED]-20[REDACTED] 08:51

1.2.2.4 国内CA184113 試験

1.2.2.4.1 投与回数

Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 12 例であった（用量レベル 1 : Ipilimumab 3 mg/kg + パクリタキセル 175 mg/m²/カルボプラチン AUC 6 で 6 例、用量レベル 2 : Ipilimumab 10 mg/kg + パクリタキセル 175 mg/m²/カルボプラチン AUC 6 で 6 例）。導入期に Ipilimumab の投与を 4 回受けた被験者は、用量レベル 1 で 3 例、用量レベル 2 で 3 例であった。維持期では、用量レベル 2 の 1 例が 1 回の投与を受けた。

1.2.2.4.2 投与延期

CA184113 試験では、Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた 12 例中、11 例が血液毒性又は非血液毒性により投与延期した。

1.2.2.4.3 投与中の中断

Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた 12 例中、投与中の中断が認められた被験者はいなかった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 Ipilimumab 3 mg/kgの安全性評価に用いた試験

人口統計学的特性及び疾患特性を表 1.3.1-1 に、前治療を表 1.3.1-2 に示す。

いずれの試験も切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者と診断された患者を対象とした。ほぼすべての被験者がステージ IV と診断され、広範囲の内臓転移を有する被験者が多数含まれた。前治療として、MDX010-20 試験の全被験者及び CA184004/CA184022 試験の被験者のほぼすべてが抗がん剤治療を受けていた。

人口統計学的特性及び疾患特性は、MDX010-20 試験の 3 群間で同様であり、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群とも類似していた。被験者の約 60%が男性であり、年齢の中央値は 57 歳前後であった。ほぼすべての被験者が白人であり、悪性黒色腫の人種分布及び被験者の地理的分布と一致した（モジュール 5.4、Appendix 1.2A¹⁾）。MDX010-20 試験及び、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の全被験者が ECOG PS 0 又は 1 であった。全試験を通じて多くの被験者はベースライン時に遠隔転移を有しており、肝臓などの臓器に転移した被験者が多数含まれた（モジュール 5.4、Appendix 1.5A 及び 1.6A¹⁾）。全試験で自己免疫疾患（例：炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス）の病歴のある患者は除外した。M 分類は、被験者の半数以上が M1c（遠隔転移）であった（MDX010-20 試験で約 70.0～72.5%、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 51.4%）。ベースライン時に乳酸脱水素酵素（以下、LDH）値が高値〔基準値上限（以下、ULN）超〕であった被験者は約 40%であった。

前治療の種類及び使用割合は試験間及び投与群間で同様であった（表 1.3.1-2 及びモジュール 5.4、Appendix 1.8A 及び 1.9A¹⁾）。MDX010-20 試験において、すべての被験者が前治療として全身療法を受けていた。このうち免疫療法を使用していたのは Ipilimumab 3 mg/kg 群の 38.2%、

Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 48.4%及び gp100 群の 53.8%であった。前治療で多くみられた免疫療法は、インターフェロン及び IL-2 であった。MDX010-20 試験では各群の約 25%が前治療に IL-2 投与を受けていた。前治療として化学療法を受けていた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 90.5%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 91.8%及び gp100 群の 93.4%であった。

試験対象集団のプロファイルは MDX010-20 試験と CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群で類似しており、公表されている悪性黒色腫の臨床試験の多くとも類似していた（モジュール 2.5.1、1.1.2.2 項参照）。

表 1.3.1-1 人口統計学的特性及び疾患特性（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Gender				
FEMALE	52 (39.7)	150 (39.5)	61 (46.2)	36 (32.4)
MALE	79 (60.3)	230 (60.5)	71 (53.8)	75 (67.6)
Race				
ASIAN	0	0	0	1 (0.9)
BLACK	1 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.8)	0
BLACK/AFRICAN AMERICAN	0	0	0	0
HISPANIC	7 (5.3)	18 (4.7)	5 (3.8)	0
OTHER: MIXED PARENTAGE - CAUCASIAN AND AFRICAN	0	0	0	0
OTHER: MIXED RACE	0	1 (0.3)	0	0
OTHER: MULATTO	0	0	1 (0.8)	0
OTHER: UNKNOWN	0	1 (0.3)	0	0
WHITE	123 (93.9)	357 (93.9)	125 (94.7)	110 (99.1)
Age (Years)				
N	131	380	132	111
Mean (SD)	56.6 (13.88)	55.4 (13.13)	57.1 (13.44)	56.8 (12.55)
Median	57.0	56.0	57.0	57.0
Min - Max	19.0 - 88.0	24.0 - 84.0	23.0 - 90.0	23.0 - 78.0
< 65	92 (70.2)	278 (73.2)	93 (70.5)	76 (68.5)
>= 65	39 (29.8)	102 (26.8)	39 (29.5)	35 (31.5)
Female Age (Years)				
N	52	150	61	36
Mean (SD)	52.9 (13.37)	53.8 (13.16)	56.4 (13.46)	57.6 (13.52)
Median	52.0	55.0	57.0	59.5
Min - Max	29.0 - 77.0	24.0 - 84.0	23.0 - 82.0	29.0 - 78.0
Female < 50	21 (16.0)	57 (15.0)	19 (14.4)	9 (8.1)
Female >= 50	31 (23.7)	93 (24.5)	42 (31.8)	27 (24.3)
M-Stage at Study Entry				
M0	1 (0.8)	5 (1.3)	3 (2.3)	4 (3.6)
M1A	14 (10.7)	37 (9.7)	11 (8.3)	23 (20.7)
M1B	21 (16.0)	72 (18.9)	24 (18.2)	27 (24.3)

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
MIC NOT REPORTED	95 (72.5) 0	266 (70.0) 0	94 (71.2) 0	57 (51.4) 0
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit)				
ELEVATED	49 (37.4)	136 (35.8)	50 (37.9)	47 (42.3)
NORMAL	82 (62.6)	244 (64.2)	82 (62.1)	63 (56.8)
NOT REPORTED	0	0	0	1 (0.9)
ECOG Performance Status				
0	78 (59.5)	226 (59.5)	72 (54.5)	69 (62.2)
1	53 (40.5)	154 (40.5)	60 (45.5)	42 (37.8)
Height (cm)				
N	127	357	121	109
Mean (SD)	171.4 (9.71)	172.3 (10.47)	170.4 (9.23)	173.1 (10.83)
Median	172.0	172.0	170.0	173.0
Min - Max	149.0 - 195.0	142.0 - 198.0	147.0 - 193.0	152.0 - 198.0
Baseline Weight (kg)				
N	131	380	132	111
Mean (SD)	82.5 (17.69)	80.1 (18.27)	78.1 (19.46)	81.9 (17.01)
Median	80.9	79.8	74.0	80.0
Min - Max	50.0 - 140.0	37.0 - 178.0	44.3 - 131.8	46.0 - 123.5
< 80 kg	62 (47.3)	190 (50.0)	80 (60.6)	55 (49.5)
>= 80 kg	69 (52.7)	190 (50.0)	52 (39.4)	56 (50.5)

ECOG performance status corresponds to values at screening for MDX010-20 and values at baseline (last value on or prior to day 1) for other studies.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_basechar.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 0[REDACTED] 33

Source: SCS-A Appendices 1.3A and 1.4A

表 1.3.1-2 前治療の種類 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群 : 治験薬投与例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED (b) 3 MG/KG IPI N = 111
Number of Subjects with Any Prior Systemic Therapy	131 (100.0)	380 (100.0)	132 (100.0)	100 (90.1)
Number of Subjects with Prior Surgery Related to Cancer	131 (100.0)	378 (99.5)	132 (100.0)	111 (100.0)
Number of Subjects with Prior Radiotherapy	58 (44.3)	144 (37.9)	51 (38.6)	37 (33.3)
Number of Subjects with Prior Immunotherapy	50 (38.2)	184 (48.4)	71 (53.8)	61 (55.0)
Prior Immunotherapy Drugs (a)				
INTERFERON	23 (17.6)	105 (27.6)	39 (29.5)	19 (17.1)
INTERFERON ALFA	8 (6.1)	32 (8.4)	9 (6.8)	14 (12.6)
INTERFERON ALFA 2A	2 (1.5)	7 (1.8)	3 (2.3)	3 (2.7)
INTERFERON ALFA 2B	6 (4.6)	11 (2.9)	6 (4.5)	10 (9.0)
INTERLEUKIN	0	0	0	1 (0.9)
INTERLEUKIN 2	30 (22.9)	84 (22.1)	33 (25.0)	35 (31.5)
INTERLEUKIN 21	0	0	0	0
INTERLEUKIN 7	0	0	0	1 (0.9)
INTERLEUKINS	1 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.8)	0
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	0	0	0	10 (9.0)
PEGINTERFERON ALFA 2A	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
PEGINTERFERON ALFA 2B	2 (1.5)	2 (0.5)	2 (1.5)	0

(a) Subjects may receive more than one prior immunotherapy drug. These may have been given in the adjuvant or advanced setting.

(b) CA184004 and CA184007 allowed untreated subjects

Source: SCS-A Appendices 1.7A, 1.10A, and 1.11A

1.3.2 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験

人口統計学的特性及び疾患特性を、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別に表 1.3.2-1 に、未治療例及び既治療例別に付録 9-14 に示す。

人口統計学的特性及び疾患特性は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例間、並びに未治療例及び既治療例間でおおむね類似していた。ただし、未治療例及び既治療例間では年齢に差がみられ、年齢の中央値はそれぞれ 66 歳及び 57 歳、65 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 50.9%及び 28.2%であった。化学療法未治療例及び化学療法既治療例間ではこの差は小さく、年齢の中央値はそれぞれ 58 歳及び 57 歳、65 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 33.3%及び 29.2%であった。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例ともほとんどが白人であった。ほとんどの被験者が ECOG PS 0 又は 1、M 分類は半数以上が M1c（遠隔転移）であった（それぞれ 57.4%及び 67.4%）。ベースライン時に LDH 高値であった被験者は半数以下であった（それぞれ 24.8%及び 38.7%）。これらは未治療例及び既治療例別でも同様であった。

化学療法未治療例のうち、前治療として免疫療法を受けていた被験者の割合は 58.9%（83 例）であり、使用されていた主な免疫療法は IL-2 及びインターフェロンであった（付録 9-15）。化学療法既治療例で最も使用されていた抗がん剤治療は DTIC（62.7%、348 例）であった（付録 9-16）。未治療例及び既治療例別では、すべての既治療例が前治療として抗がん剤治療を受けており、最も多かった治療は DTIC であった（付録 9-17）。前治療として免疫療法を受けていた被験者の割合は、未治療例 7.3%（4 例）及び既治療例 50.1%（321 例）であった。未治療例ではインターフェロンアルファ 2b、IL-2 及び開発中の免疫療法が使われており、既治療例で最も多かった免疫療法薬はインターフェロン及び IL-2 であった（付録 9-18）。

表 1.3.2-1 試験前の化学療法有無別の人口統計学的特性及び疾患特性（治験薬投与例）

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 3

Appendix A 1.2B:

Demography and Subject Characteristics by Prior Chemotherapy – Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Gender		
FEMALE	48 (34.0)	215 (38.7)
MALE	93 (66.0)	340 (61.3)
Race		
ASIAN	0	1 (0.2)
BLACK	3 (2.1)	4 (0.7)
CAUCASIAN	65 (46.1)	2 (0.4)
HISPANIC	1 (0.7)	24 (4.3)
NON CAUCASIAN HISPANIC	4 (2.8)	0
OTHER: MIXED RACE	0	1 (0.2)
OTHER: UNKNOWN	1 (0.7)	0
WHITE	67 (47.5)	523 (94.2)
Age (Years)		
N	141	555
Mean (SD)	55.9 (14.84)	56.4 (12.89)
Median	58.0	57.0
Min – Max	23.0 – 82.0	19.0 – 88.0

ECOG performance status at screening is presented in MDX010-20, while ECOG performance status at baseline is presented for MDX010-08, CA184004 and CA184022.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v01.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 15:13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 3

Appendix A.1.2B:
Demography and Subject Characteristics by Prior Chemotherapy – Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
< 65	94 (66.7)	393 (70.8)
>= 65	47 (33.3)	162 (29.2)
Female Age (Years)		
N	48	215
Mean (SD)	53.0 (15.41)	54.6 (13.22)
Median	53.5	55.0
Min – Max	24.0 – 79.0	24.0 – 84.0
< 50	21 (14.9)	75 (13.5)
>= 50	27 (19.1)	140 (25.2)
M-Stage at Study Entry		
M0	1 (0.7)	10 (1.8)
M1	1 (0.7)	1 (0.2)
M1A	27 (19.1)	61 (11.0)
M1B	31 (22.0)	109 (19.6)
M1C	81 (57.4)	374 (67.4)

ECOG performance status at screening is presented in MDX010-20, while ECOG performance status at baseline is presented for MDX010-08, CA184004 and CA184022.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v01.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 15:13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 3 OF 3

Appendix A.1.2B:
Demography and Subject Characteristics by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
ECOG Performance Status		
0	86 (61.0)	323 (58.2)
1	50 (35.5)	231 (41.6)
2	5 (3.5)	0
NOT REPORTED	0	1 (0.2)
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit)		
ELEVATED	35 (24.8)	215 (38.7)
NORMAL	105 (74.5)	338 (60.9)
NOT REPORTED	1 (0.7)	2 (0.4)

=====

ECOG performance status at screening is presented in MDX010-20, while ECOG performance status at baseline is presented for MDX010-08, CA184004 and CA184022.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v01.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 15:13

1.3.3 国内CA184396 試験

人口統計学的特性及び疾患特性を表 1.3.3-1 に示す。

年齢の中央値は 62.5 歳（29～76 歳）で、50%（10 例）が男性であり、すべての被験者が日本人であった。多くの被験者はベースライン時に遠隔転移を有しており、M1c の被験者が 70%（20 例中 14 例）であった。LDH の ULN を超えていた被験者の割合は 60%（12 例）であった。ECOG PS が 0 及び 1 の被験者はそれぞれ 70%（20 例中 14 例）、30%（20 例中 6 例）であった。未治療の被験者は 4 例、既治療の被験者は 16 例であった。なお、化学療法未治療の被験者は 5 例、化学療法既治療の被験者は 15 例であった（モジュール 2.7.3、付録 8-19 参照）。

表 1.3.3-1 人口統計学的特性及び疾患特性（CA184396 試験：治験薬投与例）

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 4

Table 5.3.1:

Demography and Subject Characteristics – All Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Gender	
FEMALE	10 (50.0)
MALE	10 (50.0)
Race	
JAPANESE	20 (100.0)
Age (Years)	
N	20
Mean (SD)	56.9 (14.04)
Median	62.5
Min – Max	29.0 – 76.0
< 65	13 (65.0)
>= 65	7 (35.0)

Table 5.3.1:
Demography and Subject Characteristics - All Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Female Age (Years)	
N	10
Mean (SD)	58.9 (14.29)
Median	63.5
Min - Max	29.0 - 76.0
< 50	3 (15.0)
>= 50	7 (35.0)
M-Stage at Study Entry	
M0	1 (5.0)
M1A	1 (5.0)
M1B	4 (20.0)
M1C	14 (70.0)

Table 5.3.1:
Demography and Subject Characteristics – All Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
ECOG Performance Status	
0	14 (70.0)
1	6 (30.0)
Height (cm)	
N	20
Mean (SD)	159.0 (9.91)
Median	161.7
Min – Max	144.0 – 184.6
Baseline Weight (kg)	
N	20
Mean (SD)	63.2 (16.66)
Median	64.0
Min – Max	40.8 – 109.0

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa01/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v04.sas

EXTRACT DATE: ■■■■■-20■■■
RUN DATE: ■■■■■-20■■■ 08:51

Table 5.3.1:
Demography and Subject Characteristics - All Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit)	
ELEVATED	12 (60.0)
NORMAL	8 (40.0)
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > 2 Times Upper Normal Limit)	
ELEVATED	7 (35.0)
NORMAL	13 (65.0)
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy	
YES	16 (80.0)
NO	4 (20.0)

1.3.4 国内CA184113 試験

被験者の 80%が男性であり、年齢の中央値は 61 歳前後であった。被験者の大半（登録 15 例中 11 例）で ECOG PS が 0 であった。臨床病期は被験者の大半（登録 15 例中 11 例）がステージ IV であり、組織型は 1 例を除き全て腺癌であった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 Ipilimumab 3 mg/kgの安全性評価に用いた試験

2.1.1.1 比較的良好にみられた有害事象

2.1.1.1.1 すべての有害事象

導入期に 5%以上に認められた有害事象を表 2.1.1.1.1-1 に示す。

MDX010-20 試験では、1 件以上の有害事象が Ipilimumab 3 mg/kg 群の 96.9% (131 例中 127 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 98.4% (380 例中 374 例) 及び gp100 群の 97.0% (132 例中 128 例) に認められた。20%以上に認められた有害事象は、疲労 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 41.2%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 33.9%、gp100 群 31.1%)、悪心 (33.6%、32.6%、38.6%)、下痢 (32.1%、37.1%、19.7%)、そう痒症 (29.0%、19.2%、10.6%)、注射部位反応 (1.5%、27.9%、19.7%)、食欲減退 (26.0%、22.1%、21.2%)、便秘 (19.8%、20.3%、25.8%)、嘔吐 (22.1%、18.9%、22.0%)、発疹 (20.6%、20.3%、6.8%)、発熱 (12.2%、20.0%、17.4%) であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 43.5%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 44.2%及び gp100 群の 47.0%に認められた (付録 9-19)。これらの事象のほとんどは Grade 3 (35.1%、37.9%、40.9%) であり、Grade 4 の発現割合は低かった (8.4%、6.3%、6.1%) (モジュール 5.4、Appendix 2.5A、A.2.6A 及び A.2.7A¹⁾)。5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血 (3.1% 2.9%、8.3%)、下痢 (5.3%、4.2%、0.8%)、大腸炎 (5.3%、2.9%、0%)、腹痛 (1.5%、1.6%、5.3%)、疲労 (6.9%、4.7%、3.0%) 及び無力症 (2.3%、1.8%、5.3%) であった。これらの事象のうち、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群において gp100 群と比べて発現割合が高かった事象は、下痢、大腸炎及び疲労であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、有害事象は 97.3% (111 例中 108 例) に認められた。20%以上に認められた有害事象は、疲労 (34.2%)、下痢 (30.6%)、発疹 (28.8%)、悪心 (27.0%)、そう痒症 (25.2%) であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 27.0%に認められ、発現割合が最も高い Grade 3 又は 4 の有害事象は疲労 (6.3%) であった。

個々の試験について、10%以上に認められた有害事象を重症度別に付録 9-20～付録 9-22 に示す。すべての有害事象はモジュール 2.7.6 に示す。

表 2.1.1.1.1-1 導入期に比較的良好にみられた（5%以上）有害事象（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治療薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY ADVERSE EVENT	127 (96.9)	374 (98.4)	128 (97.0)	108 (97.3)
胃腸障害	89 (67.9)	266 (70.0)	92 (69.7)	70 (63.1)
悪心	44 (33.6)	124 (32.6)	51 (38.6)	30 (27.0)
下痢	42 (32.1)	141 (37.1)	26 (19.7)	34 (30.6)
嘔吐	29 (22.1)	72 (18.9)	29 (22.0)	18 (16.2)
便秘	26 (19.8)	77 (20.3)	34 (25.8)	16 (14.4)
腹痛	19 (14.5)	66 (17.4)	22 (16.7)	16 (14.4)
大腸炎	10 (7.6)	20 (5.3)	2 (1.5)	6 (5.4)
上腹部痛	5 (3.8)	15 (3.9)	10 (7.6)	5 (4.5)
鼓腸	3 (2.3)	9 (2.4)	8 (6.1)	2 (1.8)
腹部膨満	1 (0.8)	13 (3.4)	9 (6.8)	0
消化不良	1 (0.8)	12 (3.2)	10 (7.6)	6 (5.4)
全身障害および投与局所様態	89 (67.9)	320 (84.2)	108 (81.8)	74 (66.7)
疲労	54 (41.2)	129 (33.9)	41 (31.1)	38 (34.2)
発熱	16 (12.2)	76 (20.0)	23 (17.4)	19 (17.1)
末梢性浮腫	12 (9.2)	46 (12.1)	22 (16.7)	12 (10.8)
悪寒	9 (6.9)	21 (5.5)	7 (5.3)	6 (5.4)
無力症	8 (6.1)	39 (10.3)	17 (12.9)	9 (8.1)
インフルエンザ様疾患	7 (5.3)	18 (4.7)	3 (2.3)	3 (2.7)
疼痛	7 (5.3)	23 (6.1)	15 (11.4)	7 (6.3)
疾患進行	2 (1.5)	6 (1.6)	3 (2.3)	13 (11.7)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
注射部位疼痛	2 (1.5)	24 (6.3)	13 (9.8)	0
注射部位反応	2 (1.5)	106 (27.9)	26 (19.7)	0
注射部位紅斑	1 (0.8)	26 (6.8)	5 (3.8)	0
注射部位硬結	0	24 (6.3)	4 (3.0)	0
皮膚および皮下組織障害	72 (55.0)	217 (57.1)	46 (34.8)	58 (52.3)
そう痒症	38 (29.0)	73 (19.2)	14 (10.6)	28 (25.2)
発疹	27 (20.6)	77 (20.3)	9 (6.8)	32 (28.8)
紅斑	9 (6.9)	25 (6.6)	7 (5.3)	3 (2.7)
多汗症	5 (3.8)	12 (3.2)	11 (8.3)	3 (2.7)
皮膚乾燥	3 (2.3)	9 (2.4)	2 (1.5)	6 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	49 (37.4)	147 (38.7)	67 (50.8)	36 (32.4)
関節痛	12 (9.2)	26 (6.8)	15 (11.4)	5 (4.5)
背部痛	9 (6.9)	29 (7.6)	17 (12.9)	10 (9.0)
四肢痛	9 (6.9)	51 (13.4)	20 (15.2)	5 (4.5)
筋肉痛	8 (6.1)	26 (6.8)	4 (3.0)	7 (6.3)
筋骨格痛	5 (3.8)	29 (7.6)	9 (6.8)	12 (10.8)
代謝および栄養障害	45 (34.4)	118 (31.1)	39 (29.5)	19 (17.1)
食欲減退	34 (26.0)	84 (22.1)	28 (21.2)	13 (11.7)
脱水	7 (5.3)	19 (5.0)	9 (6.8)	4 (3.6)
感染症および寄生虫症	44 (33.6)	110 (28.9)	32 (24.2)	28 (25.2)
尿路感染	7 (5.3)	9 (2.4)	7 (5.3)	0
臨床検査	38 (29.0)	79 (20.8)	30 (22.7)	21 (18.9)
体重減少	8 (6.1)	32 (8.4)	11 (8.3)	8 (7.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.1)	8 (2.1)	3 (2.3)	6 (5.4)
ヘモグロビン減少	3 (2.3)	13 (3.4)	1 (0.8)	6 (5.4)
神経系障害	37 (28.2)	127 (33.4)	46 (34.8)	32 (28.8)
頭痛	19 (14.5)	60 (15.8)	19 (14.4)	12 (10.8)
浮動性めまい	5 (3.8)	23 (6.1)	14 (10.6)	6 (5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (25.2)	121 (31.8)	45 (34.1)	22 (19.8)
咳嗽	19 (14.5)	47 (12.4)	18 (13.6)	8 (7.2)
呼吸困難	16 (12.2)	44 (11.6)	25 (18.9)	8 (7.2)
胸水	4 (3.1)	8 (2.1)	7 (5.3)	2 (1.8)
血管障害	30 (22.9)	55 (14.5)	23 (17.4)	11 (9.9)
低血圧	8 (6.1)	12 (3.2)	6 (4.5)	2 (1.8)
ほてり	6 (4.6)	6 (1.6)	8 (6.1)	1 (0.9)
精神障害	26 (19.8)	82 (21.6)	33 (25.0)	23 (20.7)
不眠症	15 (11.5)	33 (8.7)	14 (10.6)	12 (10.8)
不安	4 (3.1)	29 (7.6)	10 (7.6)	5 (4.5)
血液およびリンパ系障害	20 (15.3)	56 (14.7)	32 (24.2)	13 (11.7)
貧血	15 (11.5)	40 (10.5)	23 (17.4)	9 (8.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (12.2)	48 (12.6)	16 (12.1)	12 (10.8)
腫瘍疼痛	7 (5.3)	14 (3.7)	5 (3.8)	5 (4.5)

Subjects may have more than one event. Only Preferred Terms \geq 5 percent in any treatment group are displayed. MedDRA Version 12.1

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.
Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 01

Source: SCS-A Appendix 2.2A

2.1.1.1.2 治験薬と関連のある有害事象

導入期において 5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.1.1.1.2-1 に示す。

MDX010-20 試験において、治験薬と関連のある有害事象は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 78.6% (131 例中 103 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 88.9% (380 例中 338 例) 及び gp100 群の 78.8% (132 例中 104 例) に認められた。10%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は、下痢 (26.7%、29.2%、13.6%)、注射部位反応 (1.5%、27.6%、19.7%)、そう痒症 (23.7%、16.3%、10.6%)、疲労 (23.7%、22.9%、19.7%)、悪心 (22.9%、18.7%、17.4%)、発疹 (17.6%、16.8%、4.5%)、嘔吐 (12.2%、8.9%、6.8%)、食欲減退 (11.5%、10.3%、6.1%)、発熱 (7.6%、10.5%、6.1%) であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の両群で gp100 群と比べて発現割合が 5%以上高かった事象は、下痢、そう痒症及び発疹であった。これらの事象は器官別大分類「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の中でも発現割合が高い事象であり、irAE として別途評価した (2.1.1.4.2 項参照)。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 20.6%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 16.1%及び gp100 群の 11.4%に認められた (付録 9-23)。このうち、ほとんどが Grade 3 (16.8%、15.0%、11.4%) であり、Grade 4 の発現割合は低かった (3.8%、1.1%、0%)。Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象のうち、5%以上に認められた事象は大腸炎のみであった (Ipilimumab 3 mg/kg 群で 5.3%、すべて Grade 3) (モジュール 5.4、Appendix 2.15A、2.16A 及び 2.17A¹⁾)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群については、MDX010-20 試験と同様であり、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 79.3% (111 例中 88 例) であった。10%以上で認められた治験薬と関連のある有害事象は、疲労 (26.1%)、下痢 (25.2%)、発疹 (25.2%)、そう痒症 (20.7%)、悪心 (17.1%) 及び発熱 (11.7%) であった。Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は 14.4% に認められた。このうち、比較的好くみられた事象は大腸炎 (2.7%、Grade 3 : 1.8%、Grade 4 : 0.9%) 及び下痢 (2.7%、すべて Grade 3) であった (モジュール 5.4、Appendix 2.13A 及び 2.18A¹⁾)。

表 2.1.1.1.2-1 導入期に比較的良好にみられた（5%以上）治験薬と関連のある有害事象（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT	103 (78.6)	338 (88.9)	104 (78.8)	88 (79.3)
胃腸障害	61 (46.6)	176 (46.3)	49 (37.1)	52 (46.8)
下痢	35 (26.7)	111 (29.2)	18 (13.6)	28 (25.2)
悪心	30 (22.9)	71 (18.7)	23 (17.4)	19 (17.1)
嘔吐	16 (12.2)	34 (8.9)	9 (6.8)	6 (5.4)
大腸炎	10 (7.6)	19 (5.0)	1 (0.8)	6 (5.4)
腹痛	8 (6.1)	31 (8.2)	6 (4.5)	6 (5.4)
便秘	3 (2.3)	17 (4.5)	2 (1.5)	7 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	56 (42.7)	169 (44.5)	25 (18.9)	50 (45.0)
そう痒症	31 (23.7)	62 (16.3)	14 (10.6)	23 (20.7)
発疹	23 (17.6)	64 (16.8)	6 (4.5)	28 (25.2)
紅斑	7 (5.3)	16 (4.2)	4 (3.0)	2 (1.8)
全身障害および投与局所様態	53 (40.5)	259 (68.2)	75 (56.8)	43 (38.7)
疲労	31 (23.7)	87 (22.9)	26 (19.7)	29 (26.1)
発熱	10 (7.6)	40 (10.5)	8 (6.1)	13 (11.7)
悪寒	7 (5.3)	12 (3.2)	6 (4.5)	5 (4.5)
無力症	6 (4.6)	15 (3.9)	5 (3.8)	6 (5.4)
注射部位疼痛	2 (1.5)	23 (6.1)	13 (9.8)	0
注射部位反応	2 (1.5)	105 (27.6)	26 (19.7)	0
注射部位紅斑	1 (0.8)	25 (6.6)	5 (3.8)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
注射部位硬結	0	23 (6.1)	4 (3.0)	0
代謝および栄養障害	16 (12.2)	48 (12.6)	11 (8.3)	11 (9.9)
食欲減退	15 (11.5)	39 (10.3)	8 (6.1)	9 (8.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (9.9)	65 (17.1)	20 (15.2)	15 (13.5)
筋肉痛	5 (3.8)	24 (6.3)	3 (2.3)	5 (4.5)
四肢痛	1 (0.8)	24 (6.3)	7 (5.3)	0
神経系障害	9 (6.9)	55 (14.5)	17 (12.9)	10 (9.0)
頭痛	5 (3.8)	29 (7.6)	8 (6.1)	7 (6.3)

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event. Only Preferred Terms \geq 5 percent in any treatment group are displayed.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 01

Source: SCS-A Appendix 2.12A

2.1.1.2 死亡

導入期における死亡を表 2.1.1.2-1 に示す。個々の試験における死亡に関連した有害事象の一覧は付録 9-24～付録 9-26 に示す。

MDX010-20 試験において、導入期における死亡の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 20.6% (131 例中 27 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 21.6% (380 例中 82 例) 及び gp100 群で 27.3% (132 例中 36 例) であった。治験薬と関連のない死亡の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 19.1% (25 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 19.7% (75 例)、gp100 群の 25.8% (34 例) であり、ほとんどの死因が疾患進行であった。

導入期における治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 2.3% (3 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.8% (7 例)、gp100 群の 1.5% (2 例) に認められた。なお、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例 (M20-433-0608、感染、腎不全、敗血症性ショック) では、転帰死亡の有害事象の発現日が導入期であったものの、死亡が認められたのは治験薬最終投与後 71 日目以降であった。治験薬と関連のある死亡のうち、1 件以上の irAE が認められた被験者 (すなわち、1 件以上の転帰死亡の有害事象が irAE である被験者) は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 0.8% (1 例) 及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.3% (5 例) であった。gp100 群では、治験薬と関連のある死亡に関連する irAE は認められなかった。MDX010-20 試験の再導入期において、治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

導入期の治験薬最終投与後 71 日目以降では、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 0.8% (1 例: M20-393-0903、大腸穿孔) 及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 0.3% (1 例: M20-360-0339、骨髓線維症) に治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象が認められた。いずれの被験者も再導入期での投与は受けていなかった。

したがって、MDX010-20 試験期間全体における治験薬と関連のある死亡 (導入期及び再導入期の治験薬最終投与後 71 日目以降の死亡を含む) の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 3.1% (4 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 2.1% (8 例) 及び gp100 群で 1.5% (2 例) であった。このうち irAE が関連していたのは、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1.5% (2 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.3% (5 例) であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、導入期における死亡の割合は 23.4% (111 例中 26 例) であった。疾患進行を含む治験薬と関連のない死亡の割合は 21.6% (24 例) であり、治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象の発現割合は 1.8% (2 例) であった (CA184004 試験及び CA184022 試験の各 1 例)。治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象のうち 1 例は消化管 irAE による死亡であった。維持期では死亡は認められず、治験薬最終投与後 71 日目以降の死亡も認められなかった。

表 2.1.1.2-1 導入期の死亡及び試験期間全体のすべての治験薬に関連した死亡の要約
(MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群 : 治験薬投与例)

	MDX010-20		CA184004/ CA184022	
	3 mg/kg N = 131	3 mg/kg + gp100 N = 380	gp100 N = 132	Pooled 3 mg/kg N = 111
Deaths during the induction phase				
All Deaths	27 (20.6)	82 (21.6)	36 (27.3)	26 (23.4)
Unrelated ^a	25 (19.1)	75 (19.7)	34 (25.8)	24 (21.6)
Treatment-related ^b	2 (1.5)	7 (1.8)	2 (1.5)	2 (1.8)
Treatment-related death > 70 days after last dose ^c	1 (0.8)	0	0	0
All treatment-related deaths	3 (2.3)	7 (1.8)	2 (1.5)	2 (1.8)
Associated with an irAE ^d	1 (0.8)	5 (1.3)	0	1 (0.9)
Treatment-related deaths post-induction phase^b				
Re-induction/maintenance ^e	0	0	0	0
Post-study AE ^f	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Associated with an irAE ^d	1 (0.8)	0	0	0
Treatment-related deaths for entire study^b				
All treatment-related deaths	4 (3.1)	8 (2.1)	2 (1.5)	2 (1.8)
Associated with an irAE ^d	2 (1.5)	5 (1.3)	0	1 (0.9)

^a Primarily due to progressive disease (causes of death are summarized in Appendix 2.203A¹⁾).

^b Treatment-related AEs with an outcome of death; all treatment-related Grade 5 AEs are presented in Tables 2.1.2B and 2.1.2C and summarized in Appendix 2.14A¹⁾.

^c Deaths more than 70 days after the last induction dose associated with a treatment-related AE with an outcome of death reported during the induction phase.

^d At least 1 AE with an outcome of death was an irAE

^e Safety in the re-induction and maintenance phases is presented in Sections 5.9 and 5.10, respectively.

^f Treatment-related AE more than 70 days after last dose with an outcome of death (Appendices 2.1 and 2.2¹⁾).

AE = adverse event; irAE = immune-related AE

Source: Appendices 2.1, 2.4, and 2.203A1); MDX010-20, CA184022, and CA184004 final clinical study reports

治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象が認められた被験者の詳細を以下に記載する。疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例の詳細はモジュール 2.7.6 に示す。

MDX010-20 試験：Ipilimumab 3 mg/kg 群

- **M20-007-0059（肝不全、敗血症、腫瘍崩壊症候群、腎不全、呼吸不全、低血圧）**

被験者は 61 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、脾、肝、胃、リンパ節及び軟部組織への広範な転移を有していた。1 回目投与後の Day 24 に、肝及び腎機能の悪化、疼痛並びに脱水のため入院した。多臓器不全を伴う敗血症、及び腫瘍崩壊症候群の疑いに対する治療が行われた。広域抗生物質の投与、挿管及び集中的な支持療法にもかかわらず、Day 25 に死亡した。剖検は行わなかった。血液培養はすべて陰性であった。

- **M20-393-0903（大腸穿孔）**

被験者は 71 歳の白人女性（ステージ IV、M1c）で、肺及び皮膚に転移があり、ベースライン時の LDH が基準値を超えていた。Day 64 の 4 回目投与の直前に Grade 3 の下痢、大腸炎、発熱及び好中球増加症が発現し、4 回目投与を受けなかった。広域抗生物質のみの治療が無効であったため、Day 74 に経口コルチコステロイドを開始した。Day 77 にコルチコステロイドを静脈内投与に変更したところ急速に改善し、その 3 日後に 1 日用量 65 mg の経口プレドニゾロン（漸減なし）の投与を受けて退院した。疾患進行のため治験薬の投与を中断し、Day 98～102 にテモゾロミドを投与した。プレドニゾロン 65 mg の投与を継続中であった Day 121 に、腹痛、脱水及び急性 S 状結腸炎のため入院した。支持療法、抗生物質投与及びステロイド減量を行った後、Day 136 に事象は消失した。Day 161 及び 162 にダカルバジンが投与された。Day 190（Ipilimumab 最終投与の 136 日後）に被験者は気腹を伴う腸穿孔のため入院し、おそらく左結腸の虚血によるものであろうと判断された。これは確認されたステロイド最終投与から約 2 ヶ月後であった。入院の時点に下痢又は便秘の愁訴はなかった。緩和ケアが施され、Day 193 に死亡した。剖検は実施されていない。

- **M20-433-0608（感染、腎不全、敗血症性ショック）**

被験者は 61 歳の白人女性（ステージ IV、M1c）で、複数の皮下転移巣を有し、ベースライン時の LDH が基準値を超えていた。胆石症の既往歴があり、関節リウマチのため試験 4 ヶ月前までメトトレキサートを使用していた。1 週間持続する嘔吐、発熱並びに血中尿素窒素及びクレアチニン上昇のため Day 58 に入院した（Day 42 に 3 回目投与）。治験薬の投与は中止され、水分補給並びにコアグラエゼ陰性ブドウ球菌、Enterobacter 及び Torolopsis glabrata による敗血症のため抗菌薬及び抗真菌薬による治療が実施された。Day 65 には腎機能が悪化し、血液透析が必要となった。原因不明の発熱を再び認め、抗感染薬のレジメンを複数回調節した。抗生物質は Day 107 に中止した。その後数日で発熱が再発し、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌血液培養陽性、膿尿を認め尿培養で Enterobacter 陽性であった。抗生物質、抗真菌薬及び補助療法を継続したものの、腎不全、重度の感染及び敗血症性ショックのため多臓器不全に至り、Day 123 に死亡した。剖検

は実施されなかった。

- **M20-433-1045 (血管障害)**

被験者は 5 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、肝、脾、腹部及びリンパ節に転移を有していた。遺伝性ヘモクロマトーシス、並びに軽度の呼吸困難及び下肢浮腫の既往歴があった。Day 7 に全身性浮腫（治験薬投与前から 3 週間で 15 kg の体重増加）及び呼吸困難のため入院した。転移性悪性黒色腫の急激な増悪、高度の浮腫（胸水及び心嚢液貯留を含む）及び中心循環血液量の減少を伴う血管漏出症候群と診断された。利尿薬、アルブミン及び抗凝固薬による積極的な治療にもかかわらず、急速に症状悪化し、Day 20 に血管漏出症候群のため死亡した。培養検査及び剖検は実施されなかった。

MDX010-20 試験 : Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群

- **M20-001-0468 (低ナトリウム血症、大腸炎、末梢性浮腫、発疹、貧血、白血球増加症)**

被験者は 7 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で肺、肝及びリンパ節に転移を有していた。3 回目投与の翌日の Day 43 に下痢が発現し、アトロピン+diphenoxylate 及び経口ブデソニドは無効であり、生検により Day 65 に直腸 S 状結腸の急性大腸炎と診断された。継続する下痢及び脱水のため Day 72 に入院した。感染症に関する精密検査は陰性であった。コルチコステロイドが静脈内投与され、Day 77 に経口プレドニゾロン及びブデソニドの処方を受け退院した。その 2 日後に血液を伴う下痢の再発のため入院し、小脳のラクナ梗塞が疑われる新たな中枢神経系の認知機能に関連する所見が認められた。コルチコステロイドの静脈内投与が再び行われ、ステロイド誘発性糖尿病、急速な心室応答を伴う心房細動、軽度の低カルシウム血症の管理及びテストステロン欠乏（他の内分泌障害なし）に対する治療が行われた。Day 89 に退院した後、Day 102 に大腸菌性敗血症による発熱及び嗜眠のため再入院した（再入院の 3 日前の Day 99 に Grade 3 の下痢が報告されており、4 日間持続した）。抗生物質投与及び鎮痛薬による緩和ケアが施され、Day 108 に死亡した。

- **M20-163-0223 (敗血症)**

被験者は 4 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、肝、脾、副腎、リンパ節、肺及び頭頸部に転移を有していた。肥満であり、治療前に黒色腫の感染性頸部腫瘍が膿瘍を形成しており、培養検査でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染が確認されていた。Day 19 に外来受診にて気管支炎と診断され、頸部に複数の潰瘍形成した皮膚病変及び頸部腫瘍からの新たな血性化膿性分泌物が認められた。経口抗生物質及び充血除去薬による治療が行われた。Day 21 に新たな発熱、呼吸困難、頻呼吸、低酸素症、頻脈、発汗及び錯乱の症状のため入院した。代謝性アシドーシス、低血圧、初期の播種性血管内凝固を伴う敗血症であり、胸部 X 線検査で新たな無気肺及び肺門リンパ節腫脹を認めた。血液培養検査は MRSA 陽性であった。抗生物質の静脈内投与及び支持療法が施されたものの症状悪化し、鎮痛薬による緩和ケアのみとなり Day 22 に死亡した。剖検は行わ

なかった。

- **M20-291-0506（大腸炎、消化管穿孔、敗血症性ショック）**

被験者は 51 歳の白人女性（ステージ IV、M1c）で、頭頸部、リンパ節、軟部組織に転移を有し、ベースライン時の LDH が基準値を超えていた。その他の既往歴として 2 型糖尿病、高血圧、深部静脈血栓症、肺塞栓症（長期ワルファリン投与中）があり、試験登録の 3 ヶ月前に原因不明の下痢が発現していたものの消失していた。Day 64（治験薬の 4 回目投与の後）に Grade 1 の下痢、悪心及び嘔吐が発現した。Grade 1 の下痢はアトロピン及びジフェノキシレートを用時投与により Day 83 まで治療され、その後 Day 83 の入院時にはコルチコステロイドが静脈内投与された。Day 83 に低血圧で地元の救急処置室を受診し、直腸出血を訴えた。国際標準比は 9.9 に上昇していた。適切な補液及び血液製剤の補充が実施されたものの、治験参加中であること又は治験責任医師に連絡することが入院時の担当者に伝達されなかったため、irAE の管理が実施されなかった。大腸内視鏡検査及び生検により急性大腸炎が確認された後、Day 88 に気腹が認められた。汎大腸炎、穿孔及び急性腹膜炎のため結腸全摘除及び回腸瘻造設が実施され、また後腹膜筋に浸潤した潰瘍性黒色腫病変が切除された。症状が更に悪化したため、家族は生命維持を終了することを選択し、被験者は Day 91 に死亡した。剖検は行わなかった。

- **M20-360-0339（骨髄線維症）**

被験者は 51 歳の白人男性で（ステージ IV、M1b）、肺及びリンパ節に転移を有していた。治験前の治療として細胞傷害性化学療法薬の複数サイクル投与、補助放射線療法があった。被験者は導入期の全コースを完了し、Day 75 の腫瘍評価は「安定」であった。Day 252 に軽度の血小板減少症（ $134 \times 10^9/L$ ）が最初に確認された。これが悪化して血小板減少症となり、貧血を随伴したため、Day 385 に骨髄生検が実施された。病理学的検査は骨髄異形成症候群に合致し、不応性血球減少症及び多血球系異形成を伴い、骨髄線維症が随伴した。転移黒色腫による骨髄浸潤の徴候はなかった。Day 463 に CT スキャンにより小脳の新病変及び 3 ヶ所のリンパ節の新病変が明らかになった。被験者は外来患者として輸血を含む支持療法を継続していたものの、Day 489 に自宅で死亡した。死因は骨髄線維症による心停止と報告された。剖検は実施されなかった。

- **M20-384-0636（腸管穿孔）**

被験者は 51 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、脾、直腸、腸間膜、肺、リンパ節及び軟部組織に転移を有していた。治験薬投与前に被験者は新たに Grade 3 の左臀部痛を訴え、経口の麻薬性鎮痛薬の投与を要した。Day 14 の核磁気共鳴画像法（MRI）で脊椎全体の骨転移が判明し、仙骨に広範囲の転移病変を認め、仙骨神経根への浸潤の可能性があった。疼痛及び便秘のため入院し、デキサメタゾン及びガバペンチン投与により改善した。Day 24 に急速に状態が悪化し、発熱、嘔吐及び急性腎不全が発現した。補液投与にもかかわらず低血圧状態が続き、胸部 X 線にて横隔膜下に遊離ガスが確認され、Day 25 に死亡した。死因は転移性悪性黒色腫に続発する腸穿孔と報告された。腹部コンピュータ断層撮影（CT スキャン）では腸転移の徴候はなかった。剖検は実施されなかった。

た。

- **M20-400-0119（急性呼吸窮迫症候群）**

被験者は 4 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、脳及び肺に転移を有していた。ベースライン時に発作予防のためラモトリギンを服用中であり、食欲不振のため非経口栄養を施行中であった。Day 12 に痙攣、発熱及び咳嗽を認め入院した。CT スキャンにより重度の両側性半球浮腫が示され、シプロフロキサシンが投与されると共にラモトリギンを増量した。Day 14 に下肢に病変が発現し、臨床的に皮膚のアレルギー性血管炎と診断された。急性呼吸窮迫症候群の進展に伴い数日で症状が悪化し、皮膚病変はスティープンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及びライエル症候群に進行した。皮膚生検により、白血球破砕性血管炎及び角化細胞壊死が確定された。積極的な治療を行ったものの、Day 18 に急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は急性呼吸窮迫症候群、ライエル症候群及び皮膚アレルギー性血管炎の事象について治験薬と「多分関連あり」と判断した。他の被疑薬としてラモトリギン（ライエル症候群／中毒性表皮壊死融解症との関連性）、シプロフロキサシン及びピコスルファートナトリウムが挙げられる。

- **M20-426-1133（多臓器不全、腹膜炎、下痢）**

被験者は 6 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、肝、副腎、肺及びリンパ節に転移を有していた。導入期の 3 回目投与の後に米国に旅行した。このとき、下痢のリスク及びコルチコステロイドが必要となる可能性についての指示を受け、治験責任医師及び治験依頼者の連絡先情報を提供され、軽度の下痢に備えアトロピン+ジフェノキシレートが処方されていた。出発前にいくらかの便通の増加が起こっており、旅行中は対症療法薬を使用した。治験責任医師への連絡又は他の医師の受診はなかった。帰国後、被験者の妻から治験責任医師に連絡があり、食事をとれないこと、1 日に 5～6 回の血便の排泄があることが伝えられたものの、緊急入院は拒否された。翌日（Day 64）の入院時、水分補給及び静脈内デキサメタゾンが開始された。この日に急性腹症が発現し、CT により遊離ガスが確認された。緊急開腹術時の所見として悪臭のある化膿性腹水及び S 状結腸及び回腸に波及する腹膜播種があり、大腸虚血及び S 状結腸穿孔を随伴した。S 状結腸の病理学的検査により、潰瘍性大腸炎及び穿孔、並びに漿膜表面の類上皮細胞新生物の浸潤が明らかになった。術後の経過にはアシドーシス、腎機能低下、凝固異常及び広範囲の腸管虚血の合併を伴った。鎮痛ケアのみへの移行を決定した翌日の Day 66 に、腹膜炎による多臓器不全のため死亡した（剖検なし）。

- **M20-442-1092（ギラン・バレー症候群）**

被験者は 6 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）で、肝、肺、リンパ節及び軟部組織に転移を有していた。肥満であり、既往歴には右腕浮腫及び 8 年にわたる 2 型糖尿病があった。治験開始時に被験者の家族が軽度の協調運動障害に気づいていた（ただし、治験前にあったか否かは不明）。導入期の 4 回の投与を完了し、Day 77 の CT スキャンにより PD が判明した。Day 89 に進行性の神経学的症状が発現した。これは末梢の異常感覚

として開始し、歩行困難、下肢脱力、病的反射を含む運動症状に進行した。Day 94 に入院し、Day 98 に呼吸困難が発現した。病因として脳転移、頸髄症、腫瘍随伴症候群、ギラン・バレー症候群が検討された。筋電図検査によりギラン・バレー症候群に一致する遠位及び近位軸索障害が明らかになり、高用量の免疫グロブリン静脈内投与が開始された。脳脊髄液には少数のリンパ系細胞、ブドウ糖増加、軽微なタンパク質増加が認められたものの、腫瘍細胞は認められなかった。免疫グロブリン療法により一時的な改善がみられた。Day 102 に呼吸困難が悪化し、全身状態の悪化のため家族が鎮痛ケアを選択した。ギラン・バレー症候群に続発する呼吸不全のため Day 102 に死亡した。剖検では広範囲の転移性悪性黒色腫が確認され、被験者はギラン・バレー症候群の臨床像を示して死亡したと結論付けられた。

MDX010-20 試験：gp100 群

- **M20-378-0723（食欲減退）**

被験者は 6 歳の白人女性（ステージ IV、M1c）であり、リンパ節の転移を有し、ベースライン時の LDH が基準値を超えていた。既往歴には湿疹、深部静脈血栓症及び貧血があった。Day 22 に Grade 1 の食欲不振が報告され、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。この事象に対する処置はとられなかった。食欲不振は死亡まで持続した。Day 75（導入期の投与サイクル完了後）に左単径リンパ節腫瘍の悪化のため疼痛を訴え、モルヒネ硫酸塩の投与が開始された。Day 85 に死亡した。治験責任医師は、この死亡について疾患進行によるものであり、治験薬との関連はないと判断した。

- **M20-495-0558（敗血症性ショック）**

被験者は 4 歳の白人男性（ステージ IV、M1c）であり、副腎、リンパ節及び軟部組織に転移を有していた。既往歴として他に右単径及び腋窩リンパ節症があった。Day 32（2 回目投与は Day 24 に実施）に下肢及び右腕のリンパ浮腫（Grade 3）並びに右腕の血栓症（Grade 3）のため入院した。ドップラー心エコー検査により、腫瘍塊による圧迫に基づく右大腿、頸骨及び腓骨静脈の深部静脈血栓症、並びに右腋窩及び鎖骨下静脈の血栓症が明らかになった。エノキサパリン 60 mg の 1 日 1 回皮下投与が開始された。Day 37 に肺炎の疑いのため広域抗生物質が開始された。血液培養は陰性であった。この日のうちに、突然の低血圧及び意識レベルの低下を示して死亡した。鑑別診断には敗血症、広範囲肺塞栓症及び全身性炎症反応が含まれた。剖検は実施されなかった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群

- **CA184022-95-22256（気道感染）**

被験者はベースライン時にステージ IV、M 分類 M1c であった 6 歳白人男性であり、CA184022 試験で Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を受けた。喫煙歴及び肺転移があり、最終投与日から 30 日以内である Day 51 に呼吸器感染により死亡した。死因はその他と報告された。

- **CA184004-18-4045 (大腸穿孔)**

被験者はベースライン時にステージ IV、M 分類 M1a であった 61 歳白人男性であり、CA184004 試験で Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を受けた。Ipilimumab の最終投与は Day 22 であり、Day 59 に死亡した。Day 42 に Grade3 の下痢が報告され、ステロイドの効果はみられたものの、腹痛のためモルヒネが投与された。モルヒネ投与中の Day 59 に Grade 5 の大腸穿孔を発現した。治験責任医師はこの事象について Ipilimumab に「多分関連あり」と判断した。死因はその他と報告され、関連する診断として多発した腸管穿孔が挙げられていた。

2.1.1.3 その他の重篤な有害事象

導入期において 5%以上に認められたその他の重篤な有害事象を付録 9-27 に示す。

MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 41.2% (131 例中 54 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 38.2% (380 例中 145 例) 及び gp100 群の 38.6% (132 例中 51 例) に重篤な有害事象が認められた。Ipilimumab 投与群で比較的良好にみられた重篤な有害事象 (5%以上) は大腸炎 (5.3%、3.4%、0%) であった。

導入期における治験薬と関連のあるその他の重篤な有害事象を表 2.1.1.3-1 に示す。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 16.8% (131 例中 22 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 12.6% (380 例中 48 例) 及び gp100 群 3.8% (132 例中 5 例) に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で比較的良好にみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」(7.6%、6.3%) 及び「内分泌障害」(3.8%、1.1%) であった。基本語別では大腸炎 (5.3%、3.4%) 及び下痢 (3.8%、3.4%) が多く、いずれも消化管 irAE に該当した。大腸炎及び下痢は gp100 群では認められなかった。

Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群における器官別大分類「胃腸障害」のほとんどの事象は Grade 3 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 6.9%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 3.4%) で、Grade 4 (0.0%、0.3%) はわずかであった。Ipilimumab 3 mg/kg 群で 2 例以上に認められた「内分泌障害」の事象は下垂体炎及び下垂体機能低下症 (各 1.5%、2 例) であり、そのうち下垂体機能低下症の 1 例が Grade 4 であった以外すべて Grade 3 であった (モジュール 5.4、Appendix 2.35A、2.36A 及び 2.37A¹⁾)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、重篤な有害事象の発現割合は 45.0% (111 例中 50 例) 及び治験薬と関連のある重篤な有害事象は 17.1% (111 例中 19 例) であり、MDX010-20 試験の結果と同程度であった。大腸炎及び下痢は各 4.5%に報告されており、その他の事象の多くは 1 例のみであった。

個々の試験における重篤な有害事象の一覧は付録 9-28～付録 9-30 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は試験ごとにモジュール 2.7.6 に示す。

表 2.1.1.3-1 導入期に2例以上にみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	22 (16.8)	48 (12.6)	5 (3.8)	19 (17.1)
胃腸障害	10 (7.6)	24 (6.3)	2 (1.5)	10 (9.0)
大腸炎	7 (5.3)	13 (3.4)	0	5 (4.5)
下痢	5 (3.8)	13 (3.4)	0	5 (4.5)
腸管穿孔	0	2 (0.5)	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.5)	0	1 (0.9)
内分泌障害	5 (3.8)	4 (1.1)	0	3 (2.7)
下垂体炎	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
下垂体機能低下症	2 (1.5)	3 (0.8)	0	3 (2.7)
全身障害および投与局所様態	3 (2.3)	8 (2.1)	0	5 (4.5)
発熱	0	4 (1.1)	0	3 (2.7)
腎および尿路障害	3 (2.3)	0	0	0
腎不全	2 (1.5)	0	0	0
血尿	0	0	0	0
血管障害	3 (2.3)	0	1 (0.8)	0
低血圧	2 (1.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	2 (1.8)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI	3 MG/KG IPI+	GP100	POOLED
	N = 131	N = 380	N = 132	3 MG/KG IPI N = 111
脱水	0	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	0	6 (1.6)	0	0
白血球破碎性血管炎	0	2 (0.5)	0	0
発疹	0	2 (0.5)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-01
RUN DATE: 2011-01-01

2.1.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.1.4.1 投与中止に至った有害事象

導入期における投与中止に至った有害事象を付録 9-31 に示す。

MDX010-20 試験の導入期において投与中止に至った有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 13.0% (131 例中 17 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 8.9% (380 例中 34 例) 及び gp100 群の 3.8% (132 例中 5 例) に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のいずれかにおいて 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、大腸炎 (2.3%、2.4%) 及び下痢 (1.5%、2.6%) であった。gp100 群では、大腸炎及び下痢による投与中止は認められなかった。

導入期における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象を表 2.1.1.4.1-1 に示す。

導入期における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 9.9% (131 例中 13 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 6.8% (380 例中 26 例) 及び gp100 群で 3.0% (132 例中 4 例) に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のいずれかにおいて 2%以上に認められた、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、器官別大分類の「胃腸障害」の下痢 (1.5%、2.6%) 及び大腸炎 (2.3%、2.4%) であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1.5% (2 例) ではブドウ膜炎のため投与が中止された。その他の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は 1%未満であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、投与中止に至った有害事象が 10.8% (111 例中 12 例)、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象が 8.1% (111 例中 9 例) に認められ、発現割合は MDX010-20 試験とそれぞれ同程度であった。2%以上に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、下垂体機能低下症 (2.7%) であった。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象のうち、大腸炎又は下痢はそれぞれ 1.8%及び 0.9%の被験者に認められた。

表 2.1.1.4.1-1 導入期に2例以上に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群 : 治験薬投与例)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	13 (9.9)	26 (6.8)	4 (3.0)	9 (8.1)
胃腸障害	5 (3.8)	18 (4.7)	1 (0.8)	3 (2.7)
大腸炎	3 (2.3)	9 (2.4)	0	2 (1.8)
下痢	2 (1.5)	10 (2.6)	0	1 (0.9)
眼障害	2 (1.5)	0	0	0
ブドウ膜炎	2 (1.5)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)
下垂体機能低下症	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	2 (1.8)
食欲減退	0	0	0	2 (1.8)
脱水	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
 PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas
 Source: SCS-A Appendix 2.50A

EXTRACT DATE: 2011-01-01
 RUN DATE: 2011-01-01

2.1.1.4.2 免疫に関連した有害事象 (irAE)

Ipilimumab の作用機序に基づき、治験薬と関連のある有害事象のうち免疫に関連した有害事象を irAE と定義し、器官別（消化管、肝臓、内分泌、皮膚、神経系、その他）に分類して検討した（1.1.2.3 項参照）。器官別では、消化管 irAE 及び皮膚 irAE が多く、肝臓 irAE、内分泌 irAE 及び神経系 irAE の発現割合は高くなかった。

治療を継続し、重篤化を最小限に抑えるためには、irAE を早期に診断することが重要であった。irAE の管理アルゴリズムでは、irAE の治療として局所又は全身免疫抑制剤の投与を推奨している。臨床試験では多くの場合、Grade 1 又は 2 の irAE は対症療法又はステロイド投与によって管理され、Grade 3 又は 4 の irAE はステロイド全身投与、ステロイド不応性の消化管 irAE や肝臓 irAE はその他の免疫抑制剤（例：インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルなど）によって管理された。irAE が軽度又は中等度の場合は Ipilimumab の投与を延期又はスキップし、重度の場合は Ipilimumab の投与を中止した。

全身ステロイドの投与を受けた被験者の割合は、発現から 10 日以内が約 75%、11 日以降が約 15% であり、残りの約 10% には投与されなかった。消化管 irAE が発現した被験者全体において、irAE 管理のためステロイドにインフリキシマブの追加をした被験者は 5 例のみであり、インフリキシマブ追加投与によって全例で症状改善が認められた。

MDX010-20 試験で Grade 3 以上の肝臓 irAE を発現した被験者は 8 例と少なく、全身ステロイドを使用した被験者の割合も 8 例中 3 例（約 38%）と消化管 irAE と比べて少なかった。この 3 例はいずれも 10 日以内に全身ステロイドの投与を受けた。8 例中 4 例がベースライン時に肝臓への転移を有していたことから、肝毒性に対するステロイド使用について判断が難しかったことが予想される。ミコフェノール酸モフェチルは使用されなかった。

臨床試験では、被験者の大部分で 2～14 週間に回復が確認された。なお、内分泌 irAE は継続的なホルモン補充療法が必要となることがあるため、回復の定義である Grade 1 以下に該当しないことがあったが、標準治療によって管理可能であった。

irAE 全体の発現状況及び分類別の irAE の発現状況を以下に示す。

2.1.1.4.2.1 全 irAE

導入期に認められた irAE を表 2.1.1.4.2.1-1、irAE を併発した被験者の割合を irAE の分類別に表 2.1.1.4.2.1-2 に示す。

MDX010-20 試験では、全 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 59.5%（131 例中 78 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 56.8%（380 例中 216 例）及び gp100 群の 31.8%（132 例中 42 例）に認められた。Grade 3 又は 4 の全 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 13.0%（Grade 3：10.7%、Grade 4：2.3%）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 10.0%（Grade 3：9.5%、Grade 4：0.5%）及び gp100 群の 3.0%（Grade 3：3.0%、Grade 4：0%）に認められた（モジュール 5.4、Appendix 2.63A、2.64A 及び 2.65A¹⁾）。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群での irAE の発現割合は、全 Grade 及び Grade 3 又は 4 のいずれも gp100 群より高かった。Grade 5 の irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例（0.8%）及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 4 例（1.1%）に認められた（モジュール 5.4、Appendix 2.62A¹⁾）。

比較的良好にみられた irAE は、皮膚 irAE 及び消化管 irAE であった。皮膚 irAE 及び消化管 irAE の発現割合は Ipilimumab 3 mg/kg 群 (42.0%、28.2%) 及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 (38.9%、31.1%) の方が gp100 群 (16.7%、14.4%) よりも高かった。これら 2 つの irAE に比べ、内分泌、肝臓、神経系、その他の irAE の発現割合はいずれも低かった。肝臓 irAE については、Ipilimumab 3 mg/kg 群 (3.1%) 及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 (2.1%) と比べて gp100 群 (3.8%) で多かった。

MDX010-20 試験の一部の被験者では複数の irAE が併発しており、消化管 irAE と皮膚 irAE の併発が最も多かった (Ipilimumab 3 mg/kg 群 9.9%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 14.5%)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、全 irAE は 61.3% (111 例中 68 例) に、Grade 3 又は 4 の irAE は 6.3% に認められ、発現割合は MDX010-20 試験と同程度であった。Grade 5 の irAE は 1 例 (0.9%) に認められた。比較的良好にみられた irAE は皮膚 irAE (42.3%) 及び消化管 irAE (30.6%) であった。併発が最も多かったのは、消化管 irAE と皮膚 irAE (12.6%) であった。

表 2.1.1.4.2.1-1 導入期における免疫に関連した有害事象 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群: 治験薬投与例)

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY irAE	78 (59.5)	216 (56.8)	42 (31.8)	68 (61.3)
GRADE 3-4	17 (13.0)	38 (10.0)	4 (3.0)	7 (6.3)
GRADE 5	1 (0.8)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
ANY SKIN irAE	55 (42.0)	148 (38.9)	22 (16.7)	47 (42.3)
GRADE 3-4	1 (0.8)	9 (2.4)	0	1 (0.9)
GRADE 5	0	0	0	0
ANY GASTROINTESTINAL irAE	37 (28.2)	118 (31.1)	19 (14.4)	34 (30.6)
GRADE 3-4	10 (7.6)	20 (5.3)	1 (0.8)	5 (4.5)
GRADE 5	0	2 (0.5)	0	1 (0.9)
ANY ENDOCRINE irAE	10 (7.6)	13 (3.4)	2 (1.5)	5 (4.5)
GRADE 3-4	5 (3.8)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
GRADE 5	0	0	0	0
ANY HEPATIC irAE	4 (3.1)	8 (2.1)	5 (3.8)	0
GRADE 3-4	0	4 (1.1)	3 (2.3)	0
GRADE 5	1 (0.8)	0	0	0
ANY NEUROLOGICAL irAE	0	2 (0.5)	0	0
GRADE 3-4	0	1 (0.3)	0	0
GRADE 5	0	1 (0.3)	0	0
ANY OTHER irAE	5 (3.8)	10 (2.6)	3 (2.3)	2 (1.8)
GRADE 3-4	2 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.8)	0
GRADE 5	0	1 (0.3)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in the Any grade category

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Source: SCS-A Appendices 2.59A, 2.61A, 2.62A, 2.69A, 2.70A, 2.71A, 2.78A, 2.79A, 2.80A, 2.87A, 2.88A, 2.89A, 2.96A, 2.97A, 2.98A, 2.105A, 2.106A, 2.107A, 2.114A, 2.115A, and 2.116A

表 2.1.1.4.2.1-2 導入期におけるirAEを併発した被験者の分類別割合（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治療薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Number of irAE Categories per Subject				
1	51 (38.9)	142 (37.4)	33 (25.0)	50 (45.0)
2	23 (17.6)	66 (17.4)	9 (6.8)	16 (14.4)
3	2 (1.5)	7 (1.8)	0	2 (1.8)
4	2 (1.5)	1 (0.3)	0	0
irAE Categories per Subject				
ANY irAE	78 (59.5)	216 (56.8)	42 (31.8)	68 (61.3)
ENDOCRINE	2 (1.5)	3 (0.8)	0	2 (1.8)
GI	14 (10.7)	53 (13.9)	13 (9.8)	18 (16.2)
HEPATIC	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.5)	0
OTHER	0	5 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
SKIN	34 (26.0)	80 (21.1)	17 (12.9)	29 (26.1)
ENDOCRINE + GI	3 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
ENDOCRINE + HEPATIC	0	0	1 (0.8)	0
ENDOCRINE + SKIN	2 (1.5)	3 (0.8)	0	2 (1.8)
GI + HEPATIC	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
GI + OTHER	2 (1.5)	1 (0.3)	0	0
GI + SKIN	13 (9.9)	55 (14.5)	4 (3.0)	14 (12.6)
HEPATIC + OTHER	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
HEPATIC + SKIN	0	1 (0.3)	0	0
NEUROLOGICAL + OTHER	0	0	0	0
NEUROLOGICAL + SKIN	0	1 (0.3)	0	0
OTHER + SKIN	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
ENDOCRINE + GI + SKIN	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
ENDOCRINE + HEPATIC + SKIN	0	2 (0.5)	0	0
ENDOCRINE + OTHER + SKIN	0	1 (0.3)	0	0
GI + HEPATIC + OTHER	0	0	0	0
GI + HEPATIC + SKIN	0	1 (0.3)	0	0
GI + OTHER + SKIN	0	2 (0.5)	0	1 (0.9)
ENDOCRINE + GI + HEPATIC + SKIN	1 (0.8)	0	0	0
ENDOCRINE + GI + NEUROLOGICAL + SKIN	0	1 (0.3)	0	0
ENDOCRINE + GI + OTHER + SKIN	0	0	0	0
GI + HEPATIC + OTHER + SKIN	1 (0.8)	0	0	0

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.
irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_irae_cat.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 0[REDACTED] 33

Source: SCS-A Appendix 2.202A

2.1.1.4.2.2 消化管irAE

導入期における消化管 irAE を表 2.1.1.4.2.2-1 及び消化管 irAE の発現までの期間及び回復までの期間を表 2.1.1.4.2.2-2 に示す。

MDX010-20 試験では、消化管 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 28.2% (131 例中 37 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 31.1% (380 例中 118 例) 及び gp100 群の 14.4% (132 例中 19 例) に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で比較的良好にみられる消化管 irAE は下痢 (26.7%、29.2%) 及び大腸炎 (7.6%、5.0%) であった。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 7.6% (すべて Grade 3)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 5.3% (Grade 3 : 4.7%、Grade 4 : 0.5%) に認められ、gp100 群では 1 例 (0.8%) のみに認められた (付録 9-32 及びモジュール 5.4、2.72A、2.73A、2.74A¹⁾)。Ipilimumab 3 mg/kg 群で Grade 3 の大腸炎は 5.3%、下痢は 4.6% に認められた。Grade 4 の大腸炎又は下痢は認められなかった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、消化管 irAE が 30.6% (111 例中 34 例) に認められた。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は 4.5% (Grade 3 : 3.6%、Grade 4 : 0.9%) に認められ、その発現割合は MDX010-20 試験と同程度であった。比較的良好にみられる Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は下痢 2.7% (すべて Grade 3) 及び大腸炎 2.7% (Grade 3 : 1.8%、Grade 4 : 0.9%) であった (モジュール 5.4、2.75A¹⁾)。

MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、器官別大分類「胃腸障害」に該当する有害事象のうち、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、ほとんどが大腸炎又は下痢であり、これらの発現割合はいずれの群においても 5% 未満であった (2.1.1.4.1 項参照)。

表 2.1.1.4.2.2-1 導入期における消化管irAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY GASTROINTESTINAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	37 (28.2)	118 (31.1)	19 (14.4)	34 (30.6)
ANY GRADE 3-4	10 (7.6)	20 (5.3)	1 (0.8)	5 (4.5)
胃腸障害	37 (28.2)	118 (31.1)	19 (14.4)	34 (30.6)
下痢	35 (26.7)	111 (29.2)	18 (13.6)	28 (25.2)
大腸炎	10 (7.6)	19 (5.0)	1 (0.8)	6 (5.4)
出血性胃炎	1 (0.8)	0	0	0
血便排泄	1 (0.8)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
口内炎	1 (0.8)	0	0	2 (1.8)
血性下痢	0	2 (0.5)	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.9)
腸炎	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.9)
胃炎	0	1 (0.3)	0	3 (2.7)
びらん性胃炎	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (0.8)	0
消化管穿孔	0	1 (0.3)	0	0
腸管穿孔	0	2 (0.5)	0	0
大腸出血	0	0	0	0
大腸潰瘍	0	0	0	1 (0.9)
大腸穿孔	0	2 (0.5)	0	1 (0.9)
食道炎	0	0	0	0
直腸出血	0	2 (0.5)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 01

Source: SCS-A Appendices 2.69A and 2.70A

消化管 irAE の発現及び回復

Grade 2～5 の消化管 irAE が治験薬初回投与から発現するまでの期間（中央値）は、Ipilimumab 3 mg/kg 群では 8.64 週間 [95%信頼区間（以下、CI）= 7.00～10.9 週間] であった。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群での発現までの期間は同程度であった。

Ipilimumab 3 mg/kg 群では、Grade 2～4 の消化管 irAE の 89%（18 例中 16 例）及び Grade 3 又は 4 の消化管 irAE の 90%（10 例中 9 例）が回復しており、回復までの期間（中央値）はそれぞれ 4.14 週間 (95% CI = 2.00～5.43 週間) 及び 4.00 週間 (95% CI = 2.00～13.4 週間) であった。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群での消化管 irAE は大部分が回復しており、回復までの期間は同程度であった。

表 2.1.1.4.2.2-2 導入期に発現した消化管irAEの発現割合、治験薬の初回投与から発現までの期間及び消失までの期間

	Phase 3 Study (MDX010-20)			CA184004/ CA184022
	3 mg/kg	3 mg/kg + gp100	gp100	Pooled 3 mg/kg
Rate of GI irAEs				
Grade 2-5	18/131 (13.7%)	49/380 (12.9%)	2/132 (1.5%)	17/111 (15.3%)
Grade 3-5	10/131 (7.6%)	22/380 (5.8%)	1/132 (0.8%)	6/111 (5.4%)
Time to Onset				
Grade 2-5	N=18	N=49	N=2	N=17
Median, weeks	8.64	6.00	10.4	7.29
(95% CI)	(7.00-10.9)	(4.29-7.00)	(10.0-10.7)	(3.43-10.4)
Grade 3-5	N=10	N=22	N=1	N=6
Median, weeks	8.21	7.00	10.7	8.57
(95% CI)	(7.00-10.9)	(5.71-9.14)	(-)	(6.00-11.4)
Time to Resolution ^a				
Grade 2-4	N=18	N=48	N=2	N=17
N Resolved	16	40	2	12
Median, weeks	4.14	3.00	1.71	2.00
(95% CI)	(2.00-5.43)	(2.00-4.00)	(0.71-2.71)	(0.43-10.4)
Grade 3-4	N=10	N=20	N=1	N=6
N Resolved	9	16	1	4
Median, weeks	4.00	2.79	0.71	3.57
(95% CI)	(2.00-13.4)	(2.00-6.86)	(-)	(0.57 -)

^a The analyses included all subjects with the indicated GI irAEs, including those who may have received surgical intervention (e.g., colectomy) as treatment of the event. In MDX010-20, 4 subjects (all in the ipilimumab plus gp100 group) received a colectomy (Table 2.1.5.1.2B). In 1 of the 4 subjects, the event resolved (M20-418-0545, Appendix 2.13¹).

Sources: Figures 2.1.5.1.2A, 2.1.5.1.2B, 2.1.5.1.2C, 2.1.5.1.2D; Appendices 2.311A, 2.316A, 2.331A, 2.336A, 2.341A, 2.346A, 2.361A, and 2.366A¹

消化管穿孔及び結腸切除（試験期間全体）

消化管穿孔又は結腸切除が認められた被験者の一覧を表 2.1.1.4.2.2-3 に示す。

消化管穿孔又は結腸切除は発現割合が高くないものの、死亡に至る場合がある。

MDX010-20 試験では、消化管穿孔又は結腸切除が Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.3% (5 例) に認められた。このうち転帰死亡は 3 例に認められ、その内訳は、Grade 5 の腸管穿孔 1 例 (M20-384-0636)、Grade 4 の大腸穿孔 1 例 (M20-426-1133) 及び Grade 5 の消化管穿孔 1 例 (M20-291-0506) であった。他の 2 例 (M20-418-0545 及び M20-357-0411) は結腸切除であり、後遺症を伴う回復であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例 (M20-393-0903) では、最終投与後 71 日目以降に大腸穿孔 (Grade 5) が認められた。本被験者では、導入期に消化管 irAE として下痢及び大腸炎が認められた。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では 0.9% (1 例、CA184004-18-4045) が大腸穿孔のため死亡した。

Grade 5 の消化管穿孔の 1 例 (M20-291-0506) 及び Grade 4 の大腸穿孔 1 例 (M20-426-1133) は、重度の大腸炎や下痢が認められた際、被験者の来院が遅れた又は Ipilimumab の治験参加中であることを治療担当医師に伝えなかったために適切な治療が行われていなかった。

結腸切除を行った 2 例のうち、1 例 (M20-418-0545) は血便で病院を訪れた際に Ipilimumab の治験参加中であることを治療担当医師に伝えておらず、至適用量を下回る用量のステロイドの投与を受けた。インフリキシマブは投与されなかった。別の 1 例 (M20-357-0411) は Grade 2 の下痢が認められた際に治験薬投与を継続していた。

上記から、irAE が重篤化した症例は irAE 管理アルゴリズムによって適切な管理が行われていなかったことが示唆される。

死亡例の経過は 2.1.1.2 項に示した。

表 2.1.1.4.2.2-3 治験薬と関連のある消化管穿孔又は結腸切除を発現した被験者の一覧（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

Subject Number	Age/Gender/ Prior IL-2	Study Day of Last Dose	AEs and Information of Clinical Relevance	Management	Outcome
MDX010-20					
Ipilimumab 3 mg/kg monotherapy					
M20-393-0903	7 / F / No	44	Grade 3 大腸炎 (Day 64) Grade 3 下痢 (Day 64) Treated with steroids and subsided on Day 79 and subject was sent home on Day 80 Grade 4 消化管感染 (Day 121*) Reported as acute sigmoid diverticulitis with no cultures/colonoscopy and treated with antibiotics and resolved on Day 136 Grade 5 大腸穿孔 (Day 191*) Onset was Day 190 (anorexia and abdominal pain)	High-dose steroids	Treatment-related death (Day 193)
Ipilimumab 3 mg/kg + gp100					
M20-291-0506	5 / F / No	64	Grade 1 下痢 (Day 64) No resolution date and no treatment available Grade 2 下痢 (Day 83) Ongoing Grade 5 大腸炎 (Day 83) Grade 5 消化管穿孔 (Day 83) Grade 5 敗血症性ショック (Day 87)	Colectomy (Day 87)**	Treatment-related death (Day 91)
M20-357-0411	7 / M / No	63	Grade 2 下痢 (Day 52) Loperamide and budesonide (prescribed), no evidence it was taken. Tramadol was given for the pain. One dose methylprednisolone 125mg (Day 63) + prescribed 100 mg prednisone for	Colectomy (Day 67)** High-dose steroids	Recovered, residual effects

Subject Number	Age/Gender/ Prior IL-2	Study Day of Last Dose	AEs and Information of Clinical Relevance	Management	Outcome
M20-384-0636	5 / M / No	1	7 weeks Subject was dosed Day 63 Grade 3 腹痛 (Day 65) Grade 3 腸管穿孔 (Day 67) IV hydrocortisone and antibiotics post bowel resection Grade 3 胃腸出血 (Day 71) Subject was on codeine/paracetamol for Grade 3 pain in left buttock prior to first dose and morphine on Day 9 Grade 2 便秘 (Day 18) Subject was on dexamethasone 8mg daily for pain	High-dose steroids**	Treatment-related death (Day 25)
M20-418-0545	6 / M / No	42	Grade 5 腸管穿孔 (Day 24) Grade 4 大腸炎 (Day 49) Oral/IV prednisolone 2 weeks Event was ongoing	High-dose steroids** Subtotal colectomy (Day 62)	Recovered, residual effects
M20-426-1133	7 / M / No	43	Grade 4 大腸穿孔 (Day 62) Grade 3 下痢 (Day 48) Ongoing with no treatment	Colectomy (Day 64) Steroids**	Treatment-related death (Day 66)
Pooled 3 mg/kg Group			Grade 5 腹膜炎 (Day 64) IV dexamethasone on Day 64 Grade 5 多臓器不全 (Day 64) Grade 4 大腸穿孔 (Day 66)		
CA184004-18-4045	6 / M / Yes	22	Grade 2 下痢 (Day 24) Grade 3 下痢 (Day 42) Methylprednisolone, improved but didn't resolve Grade 2 腹痛 (Day 42)	Methylprednisolone Colectomy (Day 58)	Treatment-related death (Day 59)

Subject Number	Age/Gender/ Prior IL-2	Study Day of Last Dose	AEs and Information of Clinical Relevance	Management	Outcome
			TPN, diarrhea continued and was put on morphine for pain (Day 56) Grade 5 大腸穿孔 (Day 59)		

Source: Safety narratives; MDX010-20, CA184004, and CA184022 final clinical study reports

* Post-study event (more than 70 days after last dose)

** Confirmed in safety database

2.1.1.4.2.3 肝臓irAE

導入期における肝臓 irAE を表 2.1.1.4.2.3-1 及び肝臓 irAE の発現までの期間及び回復までの期間を表 2.1.1.4.2.3-2 に示す。

MDX010-20 試験において、肝臓 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 3.1% (131 例中 4 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 2.1% (380 例中 8 例) 及び gp100 群の 3.8% (132 例中 5 例) に認められた。Grade 3 又は 4 の肝臓 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.1% 及び gp100 群の 2.3% に認められ、Ipilimumab 3 mg/kg 群では認められなかった。重篤な肝臓 irAE が各群の 1 例に報告された (付録 9-33)。

死亡に至った肝臓 irAE (Grade 5) として、Ipilimumab 3 mg/kg 群に肝不全が 1 例 (0.8%、M20-007-0059) に認められた。本被験者の経過は 2.1.1.2 項に示す。投与中止に至った肝臓 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群における肝炎の 1 例 (0.3%) のみであった (表 2.1.1.4.1-1)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、肝臓 irAE は認められなかった。

表 2.1.1.4.2.3-1 導入期における肝臓irAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY HEPATIC IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	4 (3.1)	8 (2.1)	5 (3.8)	0
ANY GRADE 3-4	0	4 (1.1)	3 (2.3)	0
肝胆道系障害	2 (1.5)	3 (0.8)	0	0
肝不全	1 (0.8)	0	0	0
肝炎	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0
黄疸	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	2 (1.5)	6 (1.6)	5 (3.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	3 (0.8)	2 (1.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	4 (3.0)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0	0
肝機能検査異常	0	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 01

Source: SCS-A Appendices 2.78A and 2.79A

肝臓 irAE の発現及び回復

肝臓 irAE の発現例数が少ないため、発現及び回復までの期間の解析は個別データに基づいて行った。

導入期における Grade 2～5 の肝臓 irAE の発現までの期間は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で治験薬の初回投与から 3.43～9.00 週後、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 2.86～10.43 週後、gp100 群で 3.14～9.14 で週後あり、各群で同程度であった。

MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群で Grade 2～4 の肝臓 irAE が発現した 2 例はいずれも回復した（1 例は 5 日後、1 例は約 2 週間後）。この群では 1 例（M20-007-0059）が Grade 5 の肝不全で死亡した。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では Grade 2～4 の肝臓 irAE が 5 例に発現し、このうち 4 例の事象は回復した。残りの 1 例では、観察打ち切りの時点での事象の持続期間が 10 週間を超えていた。gp100 群では、Grade 2～4 の肝臓 irAE が発現した 3 例のうち 1 例が回復した。残りの 2 例は未回復であり、そのうち 1 例では観察打ち切り時点での事象の持続期間が 10 週間を超えていた。

表 2.1.1.4.2.3-2 導入期に発現した肝臓irAEの発現割合、発現までの期間及び回復までの期間

	Phase 3 Study (MDX010-20)			CA184004/ CA184022
	3 mg/kg	3 mg/kg + gp100	gp100	Pooled 3 mg/kg
Rate of Hepatic irAEs				
Grade 2-5	3/131 (2.3%)	5/380 (1.3%)	3/132 (2.3%)	0
Time to Onset				
Grade 2-5	N=3	N=5	N=3	--
Min - Max, weeks	3.43 - 9.00	2.86 - 10.43	3.14 - 9.14	--
Time to Resolution				
Grade 2-4	N=2	N=5	N=3	
N Resolved	2	4	1	--
Min - Max, weeks	0.71 - 2.14	1.57 - 10.43+	1.14 - 10.14+	

Sources: Appendix 2.13, 2.81A, 2.82A, 2.83A, 2.84A, and 2.189A¹⁾

Medians were not calculated because there were too few events

+ = unresolved event

2.1.1.4.2.4 内分泌irAE

導入期における内分泌 irAE を表 2.1.1.4.2.4-1、内分泌 irAE の発現までの期間及び回復までの期間を表 2.1.1.4.2.4-2 に示す。

MDX010-20 試験において、内分泌 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 7.6% (131 例中 10 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 3.4% (380 例中 13 例) 及び gp100 群の 1.5% (132 例中 2 例) に認められた。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 3.8% (Grade 3 : 2.3%、Grade 4 : 1.5%)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 1.1% (すべて Grade 3) に認められ、gp100 群では認められなかった。比較的によくみられた Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は下垂体炎及び下垂体機能低下症であった。

重篤な内分泌 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 4.6%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.1% に認められ、gp100 群では認められなかった (付録 9-34)。比較的によくみられた重篤な内分泌 irAE は下垂体炎 (Ipilimumab 3 mg/kg 群 1.5%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 0.3%) 及び下垂体機能低下症 (1.5%、0.8%) であった。その他、Ipilimumab 3 mg/kg 群では副腎機能不全及び血中コルチコトロピン減少 (各 0.8%、1 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では副腎機能不全、性腺機能低下、甲状腺機能低下症 (各 0.3%、1 例) が認められた。

器官別大分類「内分泌障害」に該当する治験薬と関連がある投与中止に至った有害事象は、下垂体機能低下症であり、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例 (0.8%) に認められた (表 2.1.1.4.1-1)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、内分泌 irAE は 4.5% (111 例中 5 例) に認められた。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE として、Grade 3 の下垂体機能低下症が 0.9% (1 例) に認められた。

重篤な内分泌 irAE は 2.7% (3 例) に認められた。器官別大分類「内分泌障害」に該当する治験薬と関連がある投与中止に至った有害事象は下垂体機能低下症であり、3 例 (2.7%) に認められた (表 2.1.1.4.1-1)。

表 2.1.1.4.2.4-1 導入期における内分泌irAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	10 (7.6)	13 (3.4)	2 (1.5)	5 (4.5)
ANY GRADE 3-4	5 (3.8)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
内分泌障害	8 (6.1)	12 (3.2)	2 (1.5)	5 (4.5)
下垂体機能低下症	3 (2.3)	3 (0.8)	0	3 (2.7)
副腎機能不全	2 (1.5)	2 (0.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (1.5)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
下垂体炎	2 (1.5)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	2 (1.5)	6 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.9)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0
バセドウ病	0	1 (0.3)	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.3)	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0
臨床検査	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
血中コルチコトロピン減少	2 (1.5)	0	0	0
血中コルチゾール減少	1 (0.8)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
血中ゴナドトロピン減少	0	0	0	0
血中成長ホルモン異常	0	0	0	0
血中プロラクチン異常	0	0	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	1 (0.9)
甲状腺機能検査異常	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED]01

Source: SCS-A Appendices 2.96A and 2.97A

内分泌 irAE の発現及び回復

内分泌 irAE の発現例数が少ないため、発現及び回復までの期間の解析は個別データに基づいて行った。

MDX010-20 試験では、導入期における Grade 2～5 の内分泌 irAE の発現まで期間は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で治験薬の初回投与から 7.14～19.29 週後、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 3.14～17.43 週後、gp100 群では 0.14 週後（1 例のみ）であり、各群でばらつきがみられた。Ipilimumab 3 mg/kg 群の 8 例中 3 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 10 例中 2 例が回復し、gp100 群の 1 例は回復しなかった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、Grade 2～5 の内分泌 irAE の発現まで期間は、治験薬の初回投与から 6.86～7.57 週後であり、4 例中 1 例が回復した。

内分泌障害では継続的なホルモン補充療法が必要となる場合がある。本解析では Grade 1 以下になった場合に回復と定義しているため、継続的に治療が必要な内分泌 irAE は Grade 2 に該当し、回復と判断されなかった。全般的に、導入期に発現した内分泌 irAE はホルモン補充療法によってコントロールされており、その一部は回復した。

表 2.1.1.4.2.4-2 導入期に発現した内分泌irAEの発現割合、発現までの期間及び回復までの期間

	Phase 3 Study (MDX010-20)			CA184004/ CA184022
	3 mg/kg	3 mg/kg + gp100	gp100	Pooled 3 mg/kg
Rate of Endocrine irAEs				
Grade 2-5	8/131 (6.1%)	10/380 (2.6%)	1/132 (0.8%)	4/111 (3.6%)
Time to Onset				
Grade 2-5	N=8	N=10	N=1	N=4
Min - Max, weeks	7.14 - 19.29	3.14 - 17.43	0.14	6.86 - 7.57
Time to Resolution				
Grade 2-4	N=8	N=10	N=1	N=4
N Resolved	3	2	0	1
Min - Max, weeks	2.00 - 9.14+	0.57 - 10.00+	16.14+	3.57 - 9.43+

Sources: Appendix 2.13, 2.99A, 2.100A, 2.101A, 2.102A, and 2.190A¹⁾

Medians were not calculated because there were too few events

+ = unresolved event

2.1.1.4.2.5 皮膚irAE

導入期における皮膚 irAE を表 2.1.1.4.2.5-1、皮膚 irAE の発現までの期間及び回復までの期間を表 2.1.1.4.2.5-2 に示す。

MDX010-20試験において、皮膚 irAEはIpilimumab 3 mg/kg群の42.0% (131例中55例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100群の38.9% (380例中148例) 及びgp100群の16.7% (132例中22例) に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg群及びIpilimumab 3 mg/kg + gp100群で比較的良好にみられた皮膚 irAEは、そう痒症 (23.7%、16.3%) 及び発疹 (17.6%、16.8%) であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。重篤な皮膚 irAEは、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100群の1.6% (6例) に認められ、Ipilimumab 3 mg/kg群及びgp100群では認められなかった (付録 9-35)。

Grade 3 又は 4 の皮膚 irAEは、Ipilimumab 3 mg/kg群の0.8% (1例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100群の2.4% (9例) に認められ、gp100群では認められなかった。比較的良好にみられた Grade 3 又は 4 の皮膚 irAEは発疹であった。Grade 3 又は 4 の皮膚 irAEのうち、Grade 4の事象はIpilimumab 3 mg/kg + gp100群の1例 (M20-400-0119) に認められた重篤な白血球破碎性血管炎及び中毒性表皮壊死融解症のみであった。本被験者では、中毒性表皮壊死融解症との関連が知られているラモトリギン、シプロフロキサシンが併用薬として使用されていた。投与中止に至った皮膚 irAEは、Ipilimumab 3 mg/kg群の1例 (0.8%、紅斑性皮疹) に認められ、Ipilimumab + gp100 及び gp100群では認められなかった (モジュール 5.4、Appendix 2.41A¹⁾)。

CA184004/CA184022試験の統合 3 mg/kg群では、皮膚 irAEは42.3% (111例中47例) に認められ、MDX010-20試験と同程度であった。比較的良好にみられた皮膚 irAEはそう痒症 (20.7%) 及び発疹 (25.2%) であった。Grade 3の皮膚 irAEが0.9% (1例) に認められたが、重篤な皮膚 irAE及び投与中止に至った皮膚 irAEは認められなかった (モジュール 5.4、Appendix 2.151A 及び 2.41A¹⁾)。

表 2.1.1.4.2.5-1 導入期における皮膚irAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY SKIN IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	55 (42.0)	148 (38.9)	22 (16.7)	47 (42.3)
ANY GRADE 3-4	1 (0.8)	9 (2.4)	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	55 (42.0)	148 (38.9)	22 (16.7)	47 (42.3)
そう痒症	31 (23.7)	62 (16.3)	14 (10.6)	23 (20.7)
発疹	23 (17.6)	64 (16.8)	6 (4.5)	28 (25.2)
紅斑	7 (5.3)	16 (4.2)	4 (3.0)	2 (1.8)
そう痒性皮疹	6 (4.6)	5 (1.3)	0	3 (2.7)
全身性そう痒症	4 (3.1)	7 (1.8)	0	0
全身性皮疹	3 (2.3)	2 (0.5)	0	0
脱毛症	2 (1.5)	3 (0.8)	0	3 (2.7)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	3 (0.8)	0	0
尋常性白斑	2 (1.5)	13 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
蕁麻疹	1 (0.8)	9 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.9)
皮膚炎	0	4 (1.1)	0	1 (0.9)
湿疹	0	4 (1.1)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0
全身紅斑	0	2 (0.5)	0	0
白血球破碎性血管炎	0	2 (0.5)	0	0
手掌紅斑	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI	3 MG/KG IPI+	3 MG/KG IPI	POOLED
	N = 131	GP100 N = 380	GP100 N = 132	3 MG/KG IPI N = 111
斑状皮疹	0	4 (1.1)	1 (0.8)	0
麻疹様発疹	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	2 (0.5)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	1 (0.3)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-01
RUN DATE: 2011-01-01

Source: SCS-A Appendices 2.87A and 2.88A

皮膚 irAE の発現及び回復

MDX010-20 試験において、Grade 2～5 の皮膚 irAE の発現までの期間（中央値）は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で治験薬初回投与から 3.14 週間（95% CI = 1.86～6.14 週間）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 3.43 週間（95% CI = 2.43～4.29 週間）であった。

導入期に発現した Grade 2～4 の皮膚 irAE のほとんどが回復しており、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 87.5%（24 例中 21 例）及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 87.5%（48 例中 42 例）が回復した。発現から回復までの期間（中央値）はそれぞれ 5.21 週間（95% CI = 2.57～7.86 週間）及び 4.21 週間（95% CI = 2.57～6.14 週間）であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群における Grade 2～5 皮膚 irAE の発現までの期間（中央値）は、4.71 週間（95% CI = 3.14～7.43 週間）であった。このうち多くが回復（16 例中 10 例）しており、Grade 2～4 の皮膚 irAE の回復までの期間（中央値）は 13.9 週（95% CI = 4.29～19.1 週間）であった。

表 2.1.1.4.2.5-2 導入期に発現した皮膚irAEの発現割合、発現までの期間及び消失までの期間

	Phase 3 Study (MDX010-20)			CA184004/ CA184022
	3 mg/kg	3 mg/kg + gp100	gp100	Pooled 3 mg/kg
Rate of Skin irAEs				
Grade 2-5	24/131 (18.3%)	48/380 (12.6%)	4/132 (3.0%)	16/111 (14.4%)
Time to Onset				
Grade 2-5	N=24	N=48	N=4	N=16
Median, weeks	3.14	3.43	4.07	4.71
(95% CI)	(1.86 - 6.14)	(2.43 - 4.29)	(1.00 - 9.14)	(3.14 - 7.43)
Time to Resolution				
Grade 2-4	N=24	N=48	N=4	N=16
N Resolved	21	42	4	10
Median, weeks	5.21	4.21	3.79	13.9
(95% CI)	(2.57 - 7.86)	(2.57 - 6.14)	(2.00 - 4.57)	(4.29 - 19.1)

Sources: Figures 2.1.5.1.5A, 2.1.5.1.5B, 2.1.5.1.5C, and 2.1.5.1.5D; Appendices 2.233A and 2.338A¹⁾

2.1.1.4.2.6 神経系irAE

導入期における神経系 irAE を表 2.1.1.4.2.6-1 に示す。

MDX010-20 試験では、神経系 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 0.5% (380 例中 2 例) に認められ、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群では認められなかった。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では、Grade 3 の髄膜炎が 1 例 (M20-376-1283) 及び Grade 5 のギラン・バレー症候群が 1 例 (M20-442-1092) に認められた。髄膜炎はステロイド静脈内投与後に消失したが、ギラン・バレー症候群は免疫グロブリン静脈内投与により消失しなかった。認められたギラン・バレー症候群は非定型であり、臨床的には多発性神経炎に類似していた (2.1.1.2 項参照)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、神経系 irAE は認められなかった。

表 2.1.1.4.2.6-1 導入期における神経系irAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY NEUROLOGICAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	0	2 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.3)	0	0
髄膜炎	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	1 (0.3)	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.3)	0	0
髄膜炎	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-01
RUN DATE: 2011-01-01

Source: SCS-A Appendix 2.105A

2.1.1.4.2.7 その他のirAE

導入期におけるその他の irAE を表 2.1.1.4.2.7-1 に示す。

MDX010-20 試験において、その他の irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 3.8% (131 例中 5 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 2.6% (380 例中 10 例) 及び gp100 群の 2.3% (132 例中 3 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められたその他の irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群のブドウ膜炎 1.5% (2 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のリパーゼ増加及び血中アミラーゼ増加が 0.5% (2 例) であった。

Grade 3 又は 4 のその他の irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1.5%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1.3% 及び gp100 群の 0.8% に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群では、Grade 3 又は 4 のその他の irAE として、リパーゼ増加及び糸球体腎炎が認められ、それぞれ 0.8% (1 例) に発現した。

Grade 5 のその他の irAE として、多臓器不全が Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 例 (M20-426-1133) に認められた。本症例は大腸穿孔を発現し、多臓器不全により Day 66 に死亡した (2.1.1.2 項参照)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、その他の irAE が 1.8% (111 例中 2 例) に認められた。Grade 3 又は 4 のその他の irAE は認められなかった。

表 2.1.1.4.2.7-1 導入期におけるその他のirAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	5 (3.8)	10 (2.6)	3 (2.3)	2 (1.8)
ANY GRADE 3-4	2 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.8)	0
眼障害	2 (1.5)	3 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)
ブドウ膜炎	2 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
虹彩炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
網膜色素脱失	0	1 (0.3)	0	0
強膜炎	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
好酸球増加症	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
溶血性貧血	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
リパーゼ増加	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	0	0
糸球体腎炎	1 (0.8)	0	0	0
急性糸球体腎炎	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI	3 MG/KG IPI+	GP100	POOLED
	N = 131	N = 380	N = 132	N = 111
胃腸障害	0	0	0	0
自己免疫性膵炎	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.3)	0	0
多臓器不全	0	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
自己免疫障害	0	0	0	0
過敏症	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	0	0	0	0
側頭動脈炎	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11/01

Source: SCS-A Appendices 2.114A and 2.115A

2.1.1.4.2.8 最終投与後 31 日目以降に発現したirAE

すべての投与期（導入期、再導入期、維持期）において最終投与後 31 日目以降に発現したすべての irAE を表 2.1.1.4.2.8-1 に示す。

MDX010-20 試験では、最終投与後 31 日目以降に発現した irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 13.0% (131 例中 17 例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 7.1% (380 例中 27 例) 及び gp100 群の 0.8% (132 例中 1 例) に認められた。

Ipilimumab 3 mg/kg 群で比較的良好にみられた (1%超) irAE は、下痢 [3.1% (Grade 1 : 1.5%、Grade 2 : 1.5%)]、大腸炎 [2.3% (Grade 1 : 1.5%、Grade 3 : 0.8%)] 及び尋常性白斑 [2.3% (Grade 1 : 1.5%、Grade 2 : 0.8%)] であった。Grade 4 の irAE (下垂体機能低下症) が 0.8% (1 例) に認められ、Grade 5 の大腸穿孔が 0.8% (1 例 : M20-393-0903) に認められた (モジュール 5.4、Appendix 2.206A¹⁾)。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で比較的良好にみられた irAE は下痢 [2.1% (Grade 1 : 1.1%、Grade 2 : 0.3%、Grade 3 : 0.8%)]、大腸炎 [1.8% (Grade 1 : 0.8%、Grade 2 : 0.3%、Grade 3 : 0.8%)] 及び尋常性白斑 [1.1% (すべて Grade 1)] であった (モジュール 5.4、Appendix 2.207A¹⁾)。その他はいずれも 1%未満であり、Grade 4 又は 5 の irAE は認められなかった。

gp100 群では、最終投与後 31 日目以降に Grade 1 の尋常性白斑が 1 例 (0.8%) に発現した (モジュール 5.4、Appendix 2.208A¹⁾)。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では irAE が 9.9% (111 例中 11 例) に認められた。比較的良好にみられた irAE は下痢 [4.5% (Grade 1 : 0.9%、Grade 2 : 2.7%、Grade 3 : 0.9%)]、そう痒症 [2.7% (すべて Grade 1)]、発疹 [1.8% (すべて Grade 2)] 及び尋常性白斑 [1.8% (すべて Grade 1)] であり、その他はいずれも 1%未満であった。Grade 5 の大腸穿孔が 0.9% (1 例 : CA184004-18-4045) に認められた (モジュール 5.4、Appendix 2.209A¹⁾)。

表 2.1.1.4.2.8-1 全投与期間における最終投与後 31 日目以降に発現したirAE (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	17 (13.0)	27 (7.1)	1 (0.8)	11 (9.9)
胃腸障害	10 (7.6)	12 (3.2)	0	6 (5.4)
下痢	4 (3.1)	8 (2.1)	0	5 (4.5)
大腸炎	3 (2.3)	7 (1.8)	0	1 (0.9)
出血性胃炎	1 (0.8)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
上部消化管出血	1 (0.8)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0
大腸潰瘍	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0
直腸炎	0	1 (0.3)	0	0
口内炎	0	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (4.6)	12 (3.2)	1 (0.8)	5 (4.5)
尋常性白斑	3 (2.3)	4 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.8)
紅斑	1 (0.8)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.8)	0	0	0
発疹	1 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (1.8)
全身性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
脱毛症	0	1 (0.3)	0	0
そう痒症	0	2 (0.5)	0	3 (2.7)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
紅斑性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	2 (0.5)	0	0
皮膚色素減少	0	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	4 (3.1)	4 (1.1)	0	0
副腎機能不全	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.8)	0	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.8)	0	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0
血中テストステロン減少	0	1 (0.3)	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0
眼障害	0	1 (0.3)	0	0
網膜色素脱失	0	1 (0.3)	0	0
強膜炎	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI	3 MG/KG IPI+	GP100	POOLED
	N = 131	N = 380	N = 132	3 MG/KG IPI N = 111
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
Late events are events reported after 30 days of last dose date.
Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-11
RUN DATE: 2011-01-11 15:53

Source: SCS-A Appendix 2.204A

2.1.1.4.3 試験開始後2年時点で生存している被験者における試験後の安全性

MDX010-20試験開始後2年時点で生存している被験者において導入期又は再導入期の最終投与後71日目以降に発現したすべてのirAEを表2.1.1.4.3-1に示す。

2年時点での生存例は全体で94例であり、Ipilimumab 3 mg/kg 群で24例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で54例、gp100 群で16例であった。

試験後の治験薬に関連のある有害事象がIpilimumab 3 mg/kg 群の4.2% (24例中1例)、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の9.3% (54例中5例)、gp100 群の6.3% (16例中1例) に認められた。

重篤な有害事象はIpilimumab 3 mg/kg + gp100 群に1.9% (1例、M20-492-0106) に認められた。本症例はDay 147にGrade 3の大腸炎を発現し、回復（後遺症あり）した。本症例を除き、すべての重症度はGrade 1又は2であった。

Grade 4又は5の有害事象又はirAEは認められなかった。

試験開始から2年以上生存している長期生存例においては、最終投与後71日目以降に新たに発現した治験薬に関連のある有害事象はほとんどなく、あっても軽度であった。

表 2.1.1.4.3-1 2 年時点に生存例におけるirAE（MDX010-20 試験）

MedDRA Preferred Term CTCAE Grade	Number (%) of Subjects		
	3 mg/kg N = 24	3 mg/kg + gp100 N = 54	gp100 N = 16
Any post-study irAE	1 (4.2)	5 (9.3)	1 (6.3)
尋常性白斑	1 (4.2)	3 (5.6)	1 (6.3)
Grade 1	1 (4.2)	3 (5.6)	1 (6.3)
甲状腺機能低下症	1 (4.2) ^a	0	0
Grade 2	1 (4.2)	0	0
大腸炎	0	1 (1.9)	0
Grade 3	0	1 (1.9)	0
下痢	0	1 (1.9)	0
Grade 1	0	1 (1.9)	0
直腸炎	0	1 (1.9)	0
Grade 2	0	1 (1.9)	0
血中テストステロン減少	0	1 (1.9) ^b	0
Grade 2	0	1 (1.9)	0
性腺機能低下	0	1 (1.9) ^b	0
Grade 2	0	1 (1.9)	0

Source: Appendix 2.12¹⁾

^a Reported on Day 317; the subject (M20-481-0132) had a previous endocrine irAE of hypopituitarism on Day 100 (Grade 4, recovered with residual effects)

^b Reported on Day 291 in the same subject (M20-054-0320)
Post-study event = reported more than 70 days after last dose

2.1.1.5 再導入期における安全性

MDX010-20 試験の再導入期で認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.1.1.5-1、irAE を表 2.1.1.5-2 に示す。

MDX010-20 試験の再導入期での安全性について、治験薬に関連のある有害事象と irAE を評価した。再導入期の移行は、Week12 で SD と判定された後 3 ヶ月以上安定であった、又は最初の導入サイクルで PR 又は CR と判定された後に PD となった被験者が対象であった。導入期と同じレジメンで投与中止基準に該当するまで投与した。

導入期に治験薬の投与を受けた 643 例中 40 例が再導入期に投与を受けた。内訳は Ipilimumab 3 mg/kg 群 9 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 29 例及び gp100 群 2 例（導入期における治験薬投与例のそれぞれ 7%、8%、1.5%）であった。再導入期の安全性は、治験薬投与例 40 例に基づいて検討した。

再導入期に治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 77.8%（9 例中 7 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 86.2%（29 例中 25 例）及び gp100 群で 100%（2 例中 2 例）であった。再導入期に比較的良好にみられた治験薬と関連のある有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では消化管 irAE 及び皮膚 irAE、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では注射部位反応であった。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 33.3%（9 例中 3 例）及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 20.7%（29 例中 6 例）に認められた。gp100 群には認められなかった。このうち、いずれかの投与群で 2 例以上に報告された事象は注射部位反応のみであった（付録 9-36）。Grade 5 の有害事象は認められなかった。

irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 77.8%（9 例中 7 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 51.7%（29 例中 15 例）及び gp100 群の 50.0%（2 例中 1 例）に認められた。比較的良好にみられた irAE は皮膚 irAE 及び消化管 irAE であった。

大部分の irAE は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 22.2%（9 例中 2 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 6.9%（29 例中 2 例）に認められ、gp100 群では認められなかった（モジュール 5.4、Appendix 5.40C、5.41C 及び 5.42C¹⁾）。Grade 3 の irAE には、Ipilimumab 3 mg/kg 群の好酸球増加症及び発疹（各 11.1%、1 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の大腸炎及び下痢（各 3.4%、1 例）が含まれた。Grade 3～5 の肝臓 irAE、内分泌 irAE 及び神経系 irAE は認められなかった（モジュール 5.4、Appendix 5.50C、5.51C、5.62C、5.63C 及び 5.67C¹⁾）。Grade 4 又は 5 の irAE はいずれの群にも認められなかった。

表 2.1.1.5-1 再導入期に治験薬と関連のある有害事象が認められた被験者の割合（MDX010-20 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 9	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 29	MDX010-20 GP100 N = 2
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT	7 (77.8)	25 (86.2)	2 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (66.7)	12 (41.4)	0
そう痒症	4 (44.4)	7 (24.1)	0
発疹	3 (33.3)	7 (24.1)	0
脱毛症	0	2 (6.9)	0
そう痒性皮疹	0	2 (6.9)	0
胃腸障害	3 (33.3)	10 (34.5)	0
下痢	3 (33.3)	5 (17.2)	0
便秘	1 (11.1)	2 (6.9)	0
悪心	1 (11.1)	3 (10.3)	0
腹痛	0	2 (6.9)	0
嘔吐	0	2 (6.9)	0
全身障害および投与局所様態	2 (22.2)	20 (69.0)	0
疲労	1 (11.1)	5 (17.2)	0
発熱	1 (11.1)	3 (10.3)	0
悪寒	0	2 (6.9)	0
インフルエンザ様疾患	0	3 (10.3)	0
注射部位硬結	0	3 (10.3)	0
注射部位反応	0	12 (41.4)	0
臨床検査	2 (22.2)	2 (6.9)	1 (50.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 9	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 29	MDX010-20 GP100 N = 2
リパーゼ増加	0	2 (6.9)	0
眼障害	1 (11.1)	2 (6.9)	0
霧視	0	2 (6.9)	0
代謝および栄養障害	1 (11.1)	2 (6.9)	0
食欲減退	0	2 (6.9)	0
神経系障害	1 (11.1)	3 (10.3)	0
頭痛	0	2 (6.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (13.8)	1 (50.0)
関節痛	0	3 (10.3)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during re-induction are events reported between first re-induction dose date and 70 days after last re-induction dose date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

Source: SCS-A Appendix 5C [Appendix 5.7C]

EXTRACT DATE: 2014-02-26
RUN DATE: 2014-02-26

表 2.1.1.5-2 再導入期における免疫に関連した有害事象（MDX010-20 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 9	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 29	MDX010-20 GP100 N = 2
ANY IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	7 (77.8)	15 (51.7)	1 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (66.7)	12 (41.4)	0
そう痒症	4 (44.4)	7 (24.1)	0
発疹	3 (33.3)	7 (24.1)	0
紅斑	1 (11.1)	1 (3.4)	0
全身性そう痒症	1 (11.1)	0	0
尋常性白斑	1 (11.1)	1 (3.4)	0
脱毛症	0	2 (6.9)	0
斑状皮疹	0	1 (3.4)	0
そう痒性皮疹	0	2 (6.9)	0
皮膚色素減少	0	1 (3.4)	0
胃腸障害	3 (33.3)	5 (17.2)	0
下痢	3 (33.3)	5 (17.2)	0
大腸炎	0	1 (3.4)	0
直腸出血	0	1 (3.4)	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0	0
好酸球増加症	1 (11.1)	0	0
内分泌障害	1 (11.1)	1 (3.4)	0
甲状腺機能亢進症	1 (11.1)	0	0
副腎機能不全	0	1 (3.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 9	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 29	MDX010-20 GP100 N = 2
臨床検査	1 (11.1)	2 (6.9)	1 (50.0)
血中ビリルビン増加	1 (11.1)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (50.0)
リパーゼ増加	0	2 (6.9)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during re-induction are events reported between first re-induction dose date and 70 days after last re-induction dose date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2010

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2014-02-20
RUN DATE: 2014-02-20 14:46

Source: SCS-A Appendix 5C [Appendix 5.37C]

2.1.2 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験

2.1.2.1 比較的良好にみられた有害事象

2.1.2.1.1 すべての有害事象

MDX010-08 試験で 10%以上に認められた有害事象を重症度別に付録 9-37 に示す。その他の 3 試験については付録 9-20～付録 9-22 に示した。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期にいずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象を表 2.1.2.1.1-1 に示す。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、化学療法未治療例で 98.6% (141 例中 139 例)、化学療法既治療例で 98.0% (555 例中 544 例) であった。いずれかの集団で 20%以上に認められた有害事象は、疲労 (化学療法未治療例 50.4%、化学療法既治療例 34.8%)、悪心 (40.4%、32.4%)、下痢 (38.3%、34.1%)、発疹 (29.8%、21.1%)、そう痒症 (27.0%、21.8%)、食欲減退 (25.5%、21.8%)、腹痛 (22.0%、15.3%)、便秘 (20.6%、19.5%) であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、化学療法未治療例の 36.9% (Grade 3 : 30.5%、Grade 4 : 6.4%)、化学療法既治療例の 42.7% (Grade 3 : 35.7%、Grade 4 : 7.0%) に認められた。両集団の Grade 4 の有害事象は低く、同程度であった (モジュール 5.4、Appendix A.2.3B 及び A.2.4B²⁾)。5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、疲労 (化学療法未治療例 4.3%、化学療法既治療例 5.8%) のみであった。化学療法未治療例よりも化学療法既治療例で発現割合が高かった主な事象は注射部位反応 (7.8%、17.5%) であった。これは、MDX010-20 試験で使用された gp100 に起因するものと考えられる。化学療法未治療例で化学療法既治療例よりも発現割合が高かった主な事象は疲労 (50.4%、34.8%) 及び悪寒 (17.7%、5.8%) であった。

未治療例及び既治療例

導入期にいずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象を付録 9-38 に示す。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、未治療例で 98.2% (55 例中 54 例)、既治療例で 98.1% (641 例中 629 例) であった。いずれかの集団で 20%以上に認められた有害事象は、疲労 (未治療例 60.0%、既治療例 36.0%)、悪心 (50.9%、32.6%)、そう痒症 (34.5%、21.8%)、下痢 (32.7%、35.1%)、発疹 (29.1%、22.3%)、発熱 (27.3%、17.6%)、食欲減退 (25.5%、22.3%)、便秘 (23.6%、19.3%)、嘔吐 (23.6%、19.0%)、腹痛 (23.6%、16.1%)、咳嗽 (23.6%、12.3%)、悪寒 (23.6%、6.9%)、背部痛 (20.0%、7.6%) であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、未治療例で 40.0% (Grade 3 : 32.7%、Grade 4 : 7.3%)、既治療例で 41.7% (Grade 3 : 34.8%、Grade 4 : 6.9%) に認められた。両集団の Grade 4 の有害事象の発現割合は低く、同程度であった (モジュール 5.4、Appendix A.2.3A 及び A.2.4A²⁾)。5%以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、疲労 (未治療例 7.3%、既治療例 5.3%)、疾患進行 (5.5%、0.6%)、下痢 (5.5%、3.7%) であった。

既治療例に注射部位反応が多く認められたのは、既治療例には MDX010-20 試験で gp100 の投

与を受けた被験者が含まれるためと考えられる。未治療例で既治療例よりも発現割合が高かった主な事象としては、疲労（60.0%、36.0%）、発熱（27.3%、17.6%）、悪寒（23.6%、6.9%）、悪心（50.9%、32.6%）、そう痒症（34.5%、21.8%）、背部痛（20.0%、7.6%）浮動性めまい（18.2%、5.6%）及び咳嗽（23.6%、12.3%）があった。

表 2.1.2.1.1-1 導入期における試験前の化学療法有無別のよくみられた（5%以上）有害事象（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	139 (98.6)	52 (36.9)	3 (2.1)	544 (98.0)	237 (42.7)	50 (9.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	122 (86.5)	14 (9.9)	1 (0.7)	425 (76.6)	73 (13.2)	19 (3.4)
疲労	71 (50.4)	6 (4.3)	0	193 (34.8)	32 (5.8)	0
発熱	27 (19.1)	2 (1.4)	0	101 (18.2)	3 (0.5)	0
注射部位反応	11 (7.8)	0	0	97 (17.5)	5 (0.9)	0
末梢性浮腫	15 (10.6)	1 (0.7)	0	62 (11.2)	5 (0.9)	0
無力症	9 (6.4)	0	0	55 (9.9)	12 (2.2)	0
悪寒	25 (17.7)	0	0	32 (5.8)	1 (0.2)	0
疼痛	18 (12.8)	2 (1.4)	0	31 (5.6)	9 (1.6)	0
インフルエンザ様疾患	11 (7.8)	0	0	25 (4.5)	1 (0.2)	0
胸痛	11 (7.8)	3 (2.1)	0	8 (1.4)	1 (0.2)	0
胃腸障害	100 (70.9)	13 (9.2)	1 (0.7)	381 (68.6)	73 (13.2)	4 (0.7)
下痢	54 (38.3)	5 (3.5)	0	189 (34.1)	22 (4.0)	0
悪心	57 (40.4)	2 (1.4)	0	180 (32.4)	9 (1.6)	0
便秘	29 (20.6)	1 (0.7)	0	108 (19.5)	5 (0.9)	0
嘔吐	27 (19.1)	3 (2.1)	0	108 (19.5)	9 (1.6)	0
腹痛	31 (22.0)	3 (2.1)	0	85 (15.3)	11 (2.0)	0
大腸炎	5 (3.5)	4 (2.8)	0	32 (5.8)	18 (3.2)	1 (0.2)
消化不良	8 (5.7)	0	0	14 (2.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	86 (61.0)	4 (2.8)	0	306 (55.1)	16 (2.9)	0
そう痒症	38 (27.0)	0	0	121 (21.8)	2 (0.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
発疹	42 (29.8)	2 (1.4)	0	117 (21.1)	7 (1.3)	0
紅斑	8 (5.7)	0	0	32 (5.8)	1 (0.2)	0
多汗症	9 (6.4)	0	0	19 (3.4)	0	0
尋常性白斑	8 (5.7)	0	0	15 (2.7)	0	0
そう痒性皮疹	8 (5.7)	1 (0.7)	0	12 (2.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	64 (45.4)	11 (7.8)	0	208 (37.5)	33 (5.9)	0
四肢痛	22 (15.6)	4 (2.8)	0	58 (10.5)	5 (0.9)	0
背部痛	16 (11.3)	2 (1.4)	0	44 (7.9)	9 (1.6)	0
関節痛	17 (12.1)	3 (2.1)	0	36 (6.5)	2 (0.4)	0
筋骨格痛	11 (7.8)	0	0	41 (7.4)	6 (1.1)	0
筋肉痛	9 (6.4)	0	0	38 (6.8)	0	0
神経系障害	61 (43.3)	10 (7.1)	0	172 (31.0)	33 (5.9)	3 (0.5)
頭痛	26 (18.4)	2 (1.4)	0	78 (14.1)	5 (0.9)	0
浮動性めまい	17 (12.1)	1 (0.7)	0	29 (5.2)	0	0
代謝および栄養障害	44 (31.2)	5 (3.5)	0	169 (30.5)	38 (6.8)	0
食欲減退	36 (25.5)	1 (0.7)	0	121 (21.8)	11 (2.0)	0
脱水	6 (4.3)	2 (1.4)	0	30 (5.4)	12 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (33.3)	6 (4.3)	0	160 (28.8)	31 (5.6)	3 (0.5)
咳嗽	28 (19.9)	0	0	64 (11.5)	1 (0.2)	0
呼吸困難	14 (9.9)	3 (2.1)	0	66 (11.9)	18 (3.2)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	11 (7.8)	0	0	11 (2.0)	0	0
精神障害	40 (28.4)	4 (2.8)	0	118 (21.3)	15 (2.7)	0
不眠症	19 (13.5)	0	0	52 (9.4)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
不安	9 (6.4)	0	0	34 (6.1)	0	0
うつ病	9 (6.4)	1 (0.7)	0	20 (3.6)	4 (0.7)	0
臨床検査	27 (19.1)	5 (3.5)	0	130 (23.4)	29 (5.2)	0
体重減少	7 (5.0)	0	0	45 (8.1)	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	18 (12.8)	4 (2.8)	0	83 (15.0)	26 (4.7)	0
貧血	15 (10.6)	4 (2.8)	0	60 (10.8)	16 (2.9)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1-05

2.1.2.1.2 治験薬と関連のある有害事象

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期にいずれかの集団で 5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を表 2.1.2.1.2-1 に示す。

治験薬と関連のある有害事象は、化学療法未治療例の 85.8% (141 例中 121 例) 及び化学療法既治療例の 84.7% (555 例中 470 例) に認められた。比較的良好にみられた (5%以上) 治験薬と関連のある有害事象のうち、下痢 (化学療法未治療例 28.4%、化学療法既治療例 27.2%)、発疹 (25.5%、17.7%) 及びそう痒症 (23.4%、18.0%) は、消化管 irAE 又は皮膚の irAE に該当した。消化管 irAE 及び皮膚 irAE については、それぞれ 2.1.2.4.2.2 項及び 2.1.2.4.2.5 項に示す。下痢の発現割合は集団間で同程度であったものの、発疹及びそう痒症の発現割合は化学療法未治療例が化学療法既治療例より高かった。この他に化学療法未治療例の方が化学療法既治療例よりも発現割合が高かった主な事象は、疲労 (35.5%、22.5%)、悪寒 (14.9%、3.6%) 及び悪心 (31.2%、19.3%) であった。これらの有害事象の発現割合の差は臨床的に重要ではないと考えられた。治験薬と関連のある有害事象として注射部位反応の発現割合が化学療法未治療例 (7.8%) に比べ化学療法既治療例 (17.3%) で数値的に高かった理由は、MDX010-20 試験で gp100 が投与されたためと考えられる。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 14.2%と化学療法既治療例で 17.5%と同程度であった。このうち、ほとんどは Grade 3 であり、Grade 4 の発現割合 (化学療法未治療例 3.5%、化学療法既治療例 1.6%) は低かった (モジュール 5.4、Appendix A.2.7B 及び A.2.8B²⁾)。いずれかの集団で比較的良好にみられた Grade 3 又は 4 の治験薬と関連する有害事象は、疲労 (2.8%、3.1%)、下痢 (2.8%、3.2%) 及び大腸炎 (2.8%、3.2%) であった。

未治療例及び既治療例

導入期にいずれかの集団で 5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を付録 9-39 に示す。

治験薬と関連のある有害事象は、未治療例の 85.5% (55 例中 47 例) 及び既治療例の 84.9% (641 例中 544 例) に認められた。比較的良好にみられた (5%以上) 治験薬と関連のある有害事象は、下痢 (未治療例 25.5%、既治療例 27.6%)、そう痒症 (30.9%、18.1%) 及び発疹 (25.5%、18.7%) で、消化管 irAE 又は皮膚 irAE に該当した。消化管 irAE 及び皮膚 irAE については、それぞれ 2.1.2.4.2.2 項及び 2.1.2.4.2.5 項に示す。下痢の発現割合は未治療例と既治療例で同程度であったものの、発疹及びそう痒症の発現割合は未治療例で数値的に高かった。未治療例で既治療例より発現割合が高かった治験薬と関連のある主な有害事象には、疲労 (43.6%、23.6%)、発熱 (20.0%、9.8%)、悪寒 (18.2%、4.8%) 及び悪心 (40.0%、20.1%) があつたが、臨床的に重要ではないと考えられた。治験薬と関連のある有害事象として既治療例に注射部位反応が多く認められたのは、既治療例には MDX010-20 試験で gp100 の投与を受けた被験者が含まれるためと考えられる。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は、未治療例の 20.0% (Grade 3 : 12.7%、Grade 4 : 7.3%)、既治療例の 16.5% (Grade 3 : 15.0%、Grade 4 : 1.6%) に認められた (モジュール 5.4、Appendix

A.2.7A 及び A.2.8A²⁾)。いずれかの集団で比較的によくみられた Grade 3 又は 4 の治験薬に関連した有害事象は疲労 (3.6%、3.0%)、発熱 (3.6%、0.2%)、下痢 (3.6%、3.1%)、大腸炎 (1.8%、3.3%) 及び発疹 (3.6%、0.9%) であった。

表 2.1.2.1.2-1 導入期における試験前の化学療法有無別の比較的良好と見られた（5%以上）治験薬と関連のある有害事象（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT	121 (85.8)	20 (14.2)	1 (0.7)	470 (84.7)	97 (17.5)	9 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (60.3)	7 (5.0)	0	309 (55.7)	30 (5.4)	1 (0.2)
疲労	50 (35.5)	4 (2.8)	0	125 (22.5)	17 (3.1)	0
注射部位反応	11 (7.8)	0	0	96 (17.3)	5 (0.9)	0
発熱	20 (14.2)	2 (1.4)	0	54 (9.7)	1 (0.2)	0
悪寒	21 (14.9)	0	0	20 (3.6)	1 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	9 (6.4)	0	0	17 (3.1)	1 (0.2)	0
疼痛	11 (7.8)	0	0	7 (1.3)	0	0
胃腸障害	77 (54.6)	8 (5.7)	1 (0.7)	253 (45.6)	33 (5.9)	2 (0.4)
下痢	40 (28.4)	4 (2.8)	0	151 (27.2)	18 (3.2)	0
悪心	44 (31.2)	1 (0.7)	0	107 (19.3)	1 (0.2)	0
嘔吐	13 (9.2)	1 (0.7)	0	50 (9.0)	2 (0.4)	0
腹痛	14 (9.9)	1 (0.7)	0	35 (6.3)	1 (0.2)	0
大腸炎	5 (3.5)	4 (2.8)	0	31 (5.6)	18 (3.2)	1 (0.2)
便秘	8 (5.7)	0	0	25 (4.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	75 (53.2)	3 (2.1)	0	239 (43.1)	11 (2.0)	0
発疹	36 (25.5)	2 (1.4)	0	98 (17.7)	6 (1.1)	0
そう痒症	33 (23.4)	0	0	100 (18.0)	2 (0.4)	0
尋常性白斑	8 (5.7)	0	0	14 (2.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (17.7)	1 (0.7)	0	80 (14.4)	6 (1.1)	0
筋肉痛	6 (4.3)	0	0	31 (5.6)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
関節痛	10 (7.1)	1 (0.7)	0	16 (2.9)	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	26 (18.4)	1 (0.7)	0	66 (11.9)	8 (1.4)	0
食欲減退	23 (16.3)	1 (0.7)	0	55 (9.9)	2 (0.4)	0
神経系障害	28 (19.9)	2 (1.4)	0	61 (11.0)	6 (1.1)	1 (0.2)
頭痛	13 (9.2)	1 (0.7)	0	33 (5.9)	3 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (13.5)	1 (0.7)	0	35 (6.3)	4 (0.7)	1 (0.2)
咳嗽	10 (7.1)	0	0	11 (2.0)	1 (0.2)	0
呼吸困難	9 (6.4)	0	0	10 (1.8)	2 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	10 (7.1)	2 (1.4)	0	28 (5.0)	7 (1.3)	0
貧血	8 (5.7)	1 (0.7)	0	17 (3.1)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA 20
RUN DATE: 11-05

2.1.2.2 死亡

2.1.2.2.1 導入期における死亡

導入期における死亡は、導入期の初回投与から導入期の最終投与 70 日後若しくは再導入期、維持期又はクロスオーバー期の初回投与の前日までの期間を対象とした。MDX010-08 試験における死亡に関連した有害事象の一覧を付録 9-40 に示す。その他の 3 試験の死亡の一覧は付録 9-24～付録 9-26 に示した。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における死亡と死因の内訳を表 2.1.2.2.1-1 に示す。

導入期において死亡が認められた被験者の割合は、化学療法未治療例に比べ化学療法既治療例で高かった [6.4% (141 例中 9 例)、23.1% (555 例中 128 例)]。死因のほとんどは、疾患進行又は悪性疾患であった。

未治療例及び既治療例

導入期における死亡と死因の内訳を付録 9-41 に示す。

導入期において死亡が認められた被験者の割合は未治療例で 9.1% (55 例中 5 例) 及び既治療例で 20.6% (641 例中 132 例) であった。死因のほとんどは、疾患進行又は悪性疾患であった。両集団の差は、未治療例の例数が少ないこと及び未治療例と既治療例では被験者背景（疾患の進行程度）が異なることが関連すると考えられる。

表 2.1.2.2.1-1 導入期における試験前の化学療法有無別の死亡（治験薬投与例）

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A 2.9B:

Deaths During Induction by Prior Chemotherapy – Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Number of Subjects who Died During Induction	9 (6.4)	128 (23.1)
Primary Cause of Death		
DISEASE	3 (2.1)	19 (3.4)
NO DEATH CAUSE SPECIFIED	0	1 (0.2)
MALIGNANT DISEASE	4 (2.8)	93 (16.8)
METASTATIC MELANOMA	0	1 (0.2)
TOXICITY	0	2 (0.4)
VASCULAR COLLAPSE	1 (0.7)	0
OTHER	1 (0.7)	11 (2.0)
UNKNOWN	0	1 (0.2)

=====

Subjects with unknown or partial death dates are not included.

Deaths during induction are deaths reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-dt-deaths-v02.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 15:05

2.1.2.2.2 試験期間全体の治験薬と関連のある死亡

治験薬と関連のある死亡は、導入期、再導入期、維持期、クロスオーバー期を含む試験期間及び治験薬最終投与後 70 日以降を対象に、治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象を発現した被験者について記述した。転帰死亡の有害事象には Grade 5 の有害事象及び Grade 5 以外で転帰が死亡であった有害事象を含めた。

治験薬と関連がある死亡は、統合した 4 試験で 696 例中 16 例に認められ、試験別の内訳は、MDX010-20 試験 12 例 (Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 8 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 4 例)、CA184004 試験 1 例、CA184022 試験 1 例、MDX010-08 試験 2 例であった。

試験期間全体における治療歴別の治験薬と関連のある死亡例数を表 2.1.2.2.2-1 に示す。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

治験薬と関連がある死亡は、化学療法未治療例の 2.1% (3 例) 及び化学療法既治療例の 2.3% (13 例) に認められた。

未治療例及び既治療例

治験薬と関連のある死亡の割合は、未治療例で既治療例に比べて高かった [5.5% (3 例)、2.0% (13 例)]。未治療例 3 例の死因は、1 例 (M08-002-0036、Ipilimumab 3 mg/kg 群) が肺塞栓症及び敗血症、1 例 (M08-008-0219、Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群) が疾患進行と直近の化学療法に起因する過敏症又は血管虚脱の合併、1 例 (CA184004-18-4045、Ipilimumab 3 mg/kg 群) が大腸穿孔であった。

未治療例と既治療例には差が認められたが、未治療例の死亡 3 例は、化学療法未治療例の 3 例と同じ被験者であり、既治療例の死亡 13 例は化学療法既治療例の 13 例と同じ被験者であった。化学療法未治療例と化学療法既治療例の間には治験薬と関連がある死亡の発現割合の差は認められておらず、このことから、未治療例と既治療例における治験薬と関連のある死亡割合の差は、臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.1.2.2.2-1 前治療有無別の治験薬と関連のある死亡（治験薬投与例）

Treatment-related Deaths, n (%)	Prior Systemic Anti-cancer Therapy Use			
	Previously Untreated N = 55	Previously Treated N = 641	Chemotherapy Naive N = 141	ChemotherapyP retreated N = 555
Induction Period	3 (5.5) ^a	10 (1.6) ^b	3 (2.1) ^a	10 (1.8) ^b
Associated with an irAE ^c	2 (3.6)	6 (0.9)	2 (1.4)	6 (1.1)
Post-Induction Period	0	3 (0.5) ^d	0	3 (0.5) ^d
Associated with an irAE ^c	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Entire Study Duration	3 (5.5)	13 (2.0)	3 (2.1)	13 (2.3)
Associated with an irAE ^c	2 (3.6)	7 (1.1)	2 (1.4)	7 (1.3)

Sources: Refer to initial Module 2.7.4 SCS¹⁾, refer to MDX010-08 CSR; and Appendix A.2.1 for listing of subjects by analysis population

^a CA184004-18-4045[#], M08-002-0036*, M08-008-0219[#]

^b M20-001-0468[#], M20-163-0223, M20-291-0506[#], M20-384-0636[#], M20-400-0119, M20-426-1133[#], M20-442-1092[#], M20-007-0059[#], M20-433-1045*, CA184022-95-22256*

^c At least 1 AE with an outcome of death was an irAE

^d M20-360-0339, M20-393-0903*, M20-433-0608* (this subject had treatment-related AEs with onset during induction, resulting in death post-induction)

* = ipilimumab 3 mg/kg monotherapy

[#] = Subject had at least 1 AE with an outcome of death that was considered an irAE

治験薬と関連のある死亡が認められた MDX010-08 試験の 2 例の詳細を以下に示す。その他の 3 試験の被験者の詳細は 2.1.1.2 項に示した。

• **M08-002-0036（死因：肺塞栓症及び敗血症）**

被験者は、転移性黒色腫、高血圧及び消化管の潰瘍性疾患の既往歴を有する 61 歳男性で、MDX010-08 試験で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の投与を受けた。Day 1 に Ipilimumab 223.5 mg、Day 29 及び 57 に Ipilimumab 220 mg、Day 85 に Ipilimumab 222 mg（この時点に腫瘍評価で PR と確認）が投与された。Day 30 以降、3 週間にわたる下痢（Grade 2）、悪心（Grade 1）、嘔吐（Grade 1）、4 日間にわたる両側性くるぶし腫脹（Grade 2）、1 日間の喀血（Grade 2）、長時間の自動車運転後の左側胸痛及び胸部圧迫感（Grade 2）が発現した。肺塞栓症が疑われたため、抗生物質及びヘパリンが開始された。Day 108、治療効果が認められず、呼吸窮迫状態にあることが確認された。ICU に移送され、挿管が実施された。被験者はこの日に死亡した。血液培養の結果は緑膿菌陽性であった。治験責任医師は死因について肺塞栓症又は敗血症の可能性を示唆した。剖検は実施しなかった。治験責任医師は下痢、悪心、嘔吐及び死亡の事象について Ipilimumab に「関連あるかもしれない」と判断した。

• **M08-008-0219 [死因：多臓器不全（Grade 4）]**

被験者は、転移性黒色腫、右上葉肺小結節、静脈血栓症の既往歴を有する61歳男性で、MDX010-08試験でIpilimumab 3 mg/kg + DTIC 併用療法の投与を受けた。Day 1、29及び57にIpilimumab 302 mgが投与され、DTIC 540 mgがDay 1、2、3、4、5、29、30、31及び57に投与された。ベースライン時に被験者の肝機能検査は基準値範囲内であった。しかし治験薬の3回目投与の前にアルカリホスファターゼ（以下、ALP）増加（Grade 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加（Grade 3）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加（Grade 2）が確認された。Day 57に頭部がふらふらする感じ及び嗜眠を訴え、低血圧であることが確認された。被験者は入院し、著明な肝酵素増加及び腎機能不全が認められた。Day 58にGrade 2の浮動性めまい、Grade 3の嗜眠及びGrade 2の急性腎不全が発現した。この3件の事象について治験責任医師は治験薬と関連ありと判断した。急速に発症する多臓器不全（Grade 4）が認められ、バンコマイシン、Levaquin、ヒドロコルチゾン、炭酸水素ナトリウム、norepinephrine bitartrate、Solu-Medrol、Primaxin、metronizadole、ドパミン及び救命処置を含む治療にもかかわらず、被験者はDay 58に死亡した。剖検報告書では被験者の死因は疾患進行であり、直近の化学療法に起因する過敏症反応又は血管虚脱が合併したと結論付けられた。DTIC誘発の多臓器不全について文献に報告されているような静脈閉塞性疾患の徴候は剖検時に認められなかった。多臓器不全は、治験責任医師に生命を脅かす事象と判定され、治験薬との因果関係ありと判断された。

2.1.2.3 その他の重篤な有害事象

MDX010-08 試験における重篤な有害事象の一覧を付録 9-42 に示す。その他の 3 試験の重篤な有害事象の一覧は付録 9-28～付録 9-30 に示した。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における治験薬と関連のある重篤な有害事象を表 2.1.2.3-1 に示す。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 11.3% (141 例中 16 例)、化学療法既治療例で 15.0% (555 例中 83 例) であった。いずれかの集団で比較的良好にみられた (2% 以上) 治験薬と関連のある重篤な有害事象は、器官別大分類では「胃腸障害」(化学療法未治療例 7.1%、化学療法既治療例 7.2%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(2.8%、2.5%)、「感染症および寄生虫症」(0.0%、2.5%) であり、基本語別では下痢 (5.0%、3.6%) 及び大腸炎 (2.8%、4.1%) であった。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 7.8%、化学療法既治療例で 9.2% であり、両集団で同程度であった。このうち Grade 3 又は 4 の下痢は化学療法未治療例の 1.4%、化学療法既治療例の 1.8% で認められ、Grade 3 又は 4 の大腸炎は化学療法未治療例の 2.1%、化学療法既治療例の 3.2% に認められた (2.1.2.4.2.2 項参照)。

未治療例及び既治療例

導入期における治験薬と関連のある重篤な有害事象を付録 9-43 に示す。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、未治療例 16.4% (55 例中 9 例)、既治療例 14.0% (641 例中 90 例) で、両集団で同程度であった。器官別大分類は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例と同様であった。比較的良好にみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、下痢 (未治療例 7.3%、既治療例 3.6%) 及び大腸炎 (3.6%、3.9%) であった。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、未治療例で 10.9%、既治療例で 8.7% であり、両集団で同程度であった。このうち Grade 3 又は 4 の下痢は未治療例の 1.8%、既治療例の 1.7% に認められ、Grade 3 又は 4 の大腸炎は未治療例の 1.8%、既治療例の 3.1% に認められた。

表 2.1.2.3-1 導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある重篤な有害事象（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	16 (11.3)	11 (7.8)	1 (0.7)	83 (15.0)	51 (9.2)	9 (1.6)
胃腸障害	10 (7.1)	6 (4.3)	1 (0.7)	40 (7.2)	26 (4.7)	2 (0.4)
大腸炎	4 (2.8)	3 (2.1)	0	23 (4.1)	18 (3.2)	1 (0.2)
下痢	7 (5.0)	2 (1.4)	0	20 (3.6)	10 (1.8)	0
大腸穿孔	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	0
嘔吐	2 (1.4)	0	0	1 (0.2)	0	0
腹痛	0	0	0	2 (0.4)	0	0
腸管穿孔	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
クローン病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
憩室	1 (0.7)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
消化管穿孔	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血便排泄	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
悪心	1 (0.7)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
直腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
S 状結腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.8)	3 (2.1)	0	14 (2.5)	5 (0.9)	1 (0.2)
発熱	2 (1.4)	1 (0.7)	0	6 (1.1)	1 (0.2)	0
無力症	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	0
疲労	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
多臓器不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.2)	0	0
注射部位反応	0	0	0	1 (0.2)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	14 (2.5)	6 (1.1)	4 (0.7)
敗血症	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
腸球菌性菌血症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼瞼感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0
带状疱疹	0	0	0	1 (0.2)	0	0
感染	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染性腹膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
髄膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上気道感染	0	0	0	1 (0.2)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
内分泌障害	2 (1.4)	0	0	10 (1.8)	8 (1.4)	0
下垂体機能低下症	2 (1.4)	0	0	6 (1.1)	5 (0.9)	0
下垂体炎	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.5)	0
副腎機能不全	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
性腺機能低下	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	6 (1.1)	2 (0.4)	0
白血球破砕性血管炎	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
発疹	0	0	0	2 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0
全身性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	4 (0.7)	0
脱水	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	0
関節痛	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.5)	0
貧血	0	0	0	1 (0.2)	0	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
神経系障害	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.2)
失語症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
脳浮腫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頭痛	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
水頭症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺出血	0	0	0	1 (0.2)	0	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血管障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
低血圧	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
血管障害	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血管炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
精神障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
精神状態変化	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
腎不全	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	0
虹彩毛様体炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
注入に伴う反応	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11-05

2.1.2.4 その他の重要な有害事象

2.1.2.4.1 投与中止に至った有害事象

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象を表 2.1.2.4.1-1 に示す。

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 8.5%（141 例中 12 例）、化学療法既治療例で 7.7%（555 例中 43 例）であり、両集団で同程度であった。いずれかの集団で比較的良好とみられた（2%以上）治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、化学療法未治療例では大腸炎（化学療法未治療例 2.1%、化学療法既治療例 2.2%）及び下痢（0.7%、2.2%）であった。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、両集団で同程度であった（化学療法未治療例 5.7%、化学療法既治療例 5.0%）。このうち Grade 3 又は 4 の大腸炎は化学療法未治療例の 1.4%、化学療法既治療例の 1.8%に認められ、Grade 3 又は 4 の下痢は化学療法未治療例の 0.7%、化学療法既治療例の 1.4%に認められた。

未治療例及び既治療例

導入期における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象を付録 9-44 に示す。

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、未治療例（12.7%、55 例中 7 例）で既治療例（7.5%、641 例中 48 例）と比べて数値的に高かった。2%以上に認められた投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は、既治療例の大腸炎（2.2%）及び下痢（2.0%）であった。未治療例では大腸炎が 1.8%に認められたものの、下痢は認められず、2%以上に認められた投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象はなかった。

Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、両集団で同程度であった（未治療例 7.3%、既治療例 5.0%）。このうち Grade 3 又は 4 の大腸炎及び下痢の発現割合は既治療例で 1.9%及び 1.4%であった。未治療例では Grade 3 又は 4 の大腸炎及び下痢は認められなかった。

表 2.1.2.4.1-1 導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	12 (8.5)	8 (5.7)	0	43 (7.7)	28 (5.0)	3 (0.5)
胃腸障害	4 (2.8)	3 (2.1)	0	24 (4.3)	17 (3.1)	1 (0.2)
大腸炎	3 (2.1)	2 (1.4)	0	12 (2.2)	10 (1.8)	0
下痢	1 (0.7)	1 (0.7)	0	12 (2.2)	8 (1.4)	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
s 状結腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
臨床検査	2 (1.4)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.4)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
内分泌障害	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
下垂体機能低下症	2 (1.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
貧血	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ブドウ膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
敗血症	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
気道感染	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
食欲減退	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
神経系障害	2 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
嗜眠	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
急性腎不全	1 (0.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	2 (1.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
発疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
肝炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
精神障害	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
肺臓炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
多臓器不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

2.1.2.4.2 免疫に関連する有害事象

2.1.2.4.2.1 全irAE

導入期における irAE を表 2.1.2.4.2.1-1 に示す。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

全 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 65.2% (141 例中 92 例)、化学療法既治療例で 57.7% (555 例中 320 例) であり、両集団に大きな差はなかった。比較的良好にみられた (いずれかの集団で 10%以上) irAE は皮膚 irAE (化学療法未治療例 49.6%、化学療法既治療例 39.1%) 及び消化管 irAE (29.1%、29.9%) であった。Grade 3 又は 4 の全 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 9.2% (Grade 3 : 7.1%、Grade 4 : 2.1%)、化学療法既治療例で 10.5% (Grade 3 : 9.5%、Grade 4 : 0.9%) であった (モジュール 5.4、Appendix A.2.17B 及び A.2.18B²⁾)。Grade 5 の irAE は、化学療法未治療で 0.7% (1 例) 及び化学療法既治療で 0.9% (5 例) に認められた。

未治療例及び既治療例

全 irAE の発現割合は、未治療例で 63.6% (55 例中 35 例)、既治療例で 58.8% (641 例中 377 例) であり、両集団で同程度であった。比較的良好にみられた (いずれかの集団で 10%以上) irAE は皮膚 irAE (未治療例 50.9%、既治療例 40.4%) 及び消化管 irAE (29.1%、29.8%) であった。Grade 3 又は 4 の全 irAE は、未治療例の 12.7% (Grade 3 : 9.1%、Grade 4 : 3.6%)、既治療例の 10.0% (Grade 3 : 9.0%、Grade 4 : 0.9%) に認められた (モジュール 5.4、Appendix A.2.17A 及び A.2.18A²⁾)。Grade 5 の irAE は、未治療例の 1.8% (1 例)、既治療例の 0.8% (5 例) に認められた。

表 2.1.2.4.2.1-1 導入期における免疫に関連した有害事象（Ipilimumab 3 mg/kg含有治療レジメン：治験薬投与例）

Parameter, n (%)	Ipi 3 mg/kg Previously Untreated N = 55	Ipi 3 mg/kg Previously Treated N = 641	Ipi 3 mg/kg Chemotherapy Naive N = 141	Ipi 3 mg/kg Chemotherapy Pretreated N = 555
Any	35 (63.6)	377 (58.8)	92 (65.2)	320 (57.7)
Grade 3-4	7 (12.7)	64 (10.0)	13 (9.2)	58 (10.5)
Grade 5	1 (1.8)	5 (0.8)	1 (0.7)	5 (0.9)
Any GI	16 (29.1)	191 (29.8)	41 (29.1)	166 (29.9)
Grade 3-4	3 (5.5)	34 (5.3)	7 (5.0)	30 (5.4)
Grade 5	1 (1.8)	3 (0.5)	1 (0.7)	3 (0.5)
Any Liver	2 (3.6)	14 (2.2)	5 (3.5)	11 (2.0)
Grade 3-4	1 (1.8)	5 (0.8)	2 (1.4)	4 (0.7)
Grade 5	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Any Endocrine	1 (1.8)	27 (4.2)	2 (1.4)	26 (4.7)
Grade 3-4	0	10 (1.6)	0	10 (1.8)
Grade 5	0	0	0	0
Any Skin	28 (50.9)	259 (40.4)	70 (49.6)	217 (39.1)
Grade 3-4	2 (3.6)	12 (1.9)	3 (2.1)	11 (2.0)
Grade 5	0	0	0	0
Any Neurological	5 (9.1)	14 (2.2)	9 (6.4)	10 (1.8)
Grade 3-4	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Grade 5	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Any Other	1 (1.8)	18 (2.8)	2 (1.4)	17 (3.1)
Grade 3-4	1 (1.8)	8 (1.2)	2 (1.4)	7 (1.3)
Grade 5	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

Sources: Appendices A.2.16A, A.2.16B, A.2.19B, A.2.22B, A.2.25B, A.2.28B, A.2.31B, and A.2.34B; Tables 2.1.5.3A, 2.1.5.6A, 2.1.5.4A, 2.1.5.5A, 2.1.5.7A, and 2.1.5.8A

Subjects may have more than 1 event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or the day before re-induction/maintenance/cross-over start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" category.

2.1.2.4.2.2 消化管irAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における消化管 irAE を表 2.1.2.4.2.2-1 に示す。

消化管 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 29.1% (141 例中 41 例)、化学療法既治療例 29.9% (555 例中 166 例) であり、両集団で同程度であった。

Grade 3 又は 4 の消化管 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 5.0% (Grade 3 : 3.5%、Grade 4 : 1.4%) 化学療法既治療例で 5.4% (Grade 3 : 5.2%、Grade 4 : 0.2%) であり、両集団ともにほとんどが Grade 3 であった (モジュール 5.4、Appendix A.2.20B 及び A.2.21B²⁾)。いずれかの集団で 2% 以上に認められた Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は、下痢及び大腸炎 (化学療法未治療例各 2.8%、化学療法既治療例各 3.2%) であった。Grade 5 の消化管 irAE は、化学療法未治療例の 0.7% (1 例 : 大腸穿孔)、化学療法既治療例の 0.5% (3 例 : 大腸炎及び消化管穿孔、腸管穿孔、感染性腹膜炎) に認められた。死亡例の詳細は 2.1.2.2 項に示す。

未治療例及び既治療例

導入期における消化管 irAE を付録 9-45 に示す。

消化管 irAE の発現割合は、未治療例で 29.1% (55 例中 16 例、Grade 3 又は 4 : 5.5%)、既治療例で 29.8% (641 例中 191 例、Grade 3 又は 4 : 5.3%) であり、両集団で同程度であった。消化管 irAE のうち Grade 3 又は 4 の下痢及び大腸炎の発現割合は、未治療例でそれぞれ 3.6% 及び 1.8%、既治療例でそれぞれ 3.1% 及び 3.3% あった。

表 2.1.2.4.2.2-1 導入期における試験前の化学療法有無別の消化管irAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY GASTROINTESTINAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	41 (29.1)	7 (5.0)	1 (0.7)	166 (29.9)	30 (5.4)	3 (0.5)
胃腸障害	41 (29.1)	7 (5.0)	1 (0.7)	166 (29.9)	31 (5.6)	2 (0.4)
下痢	40 (28.4)	4 (2.8)	0	151 (27.2)	18 (3.2)	0
大腸炎	5 (3.5)	4 (2.8)	0	31 (5.6)	18 (3.2)	1 (0.2)
血便排泄	4 (2.8)	1 (0.7)	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0
胃炎	0	0	0	4 (0.7)	0	0
大腸穿孔	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	0
直腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	0	0
口内炎	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)	0	0
血性下痢	0	0	0	2 (0.4)	0	0
腸管穿孔	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸潰瘍	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
顕微鏡的大腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
クローン病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	0
出血性胃炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
s 状結腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染性腹膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA 20
RUN DATE: 11-05

2.1.2.4.2.3 肝臓irAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における肝臓 irAE を表 2.1.2.4.2.3-1 示す。

肝臓 irAE の発現割合は化学療法未治療例で 3.5% (141 例中 5 例)、化学療法既治療例で 2.0% (555 例中 11 例) と低かった。Grade 3 又は 4 の肝臓 irAE は化学療法未治療例の 1.4%、化学療法既治療例の 0.7% で認められ、重症度はすべて Grade 3 であった (モジュール 5.4、A.2.26B 及び A.2.27B²⁾)。Grade 3 の肝臓 irAE として、化学療法未治療例では AST 増加及び ALT 増加が各 0.7% (1 例) に認められ、化学療法既治療例では ALT 増加が 0.4% (2 例)、AST 増加、肝炎及び肝機能検査異常が各 0.2% (1 例) に認められた。Grade 5 の肝臓 irAE は化学療法未治療例では認められず、化学療法既治療例で肝不全が 0.2% (1 例) に認められた。

未治療例及び既治療例

導入期における肝臓 irAE を付録 9-46 に示す。

肝臓 irAE の発現割合は未治療例で 3.6% (55 例中 2 例、Grade 3 又は 4 : 1.8%)、既治療例で 2.2% (641 例中 14 例、Grade 3 又は 4 : 0.8%) と低く、両集団での発現割合は同程度であった。

表 2.1.2.4.2.3-1 導入期における試験前の化学療法有無別の肝臓irAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY LIVER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	5 (3.5)	2 (1.4)	0	11 (2.0)	4 (0.7)	1 (0.2)
臨床検査	5 (3.5)	2 (1.4)	0	7 (1.3)	3 (0.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	1 (0.7)	0	5 (0.9)	2 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.5)	1 (0.7)	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝炎	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0
肝不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
黄疸	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1-05

2.1.2.4.2.4 内分泌irAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における内分泌 irAE を表 2.1.2.4.2.4-1 に示す。

内分泌 irAE の発現割合は化学療法未治療例で 1.4% (141 例中 2 例)、化学療法既治療例で 4.7% (555 例中 26 例) と低かった。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は化学療法未治療例では認められず、化学療法既治療例の 1.8% で認められた。このうちほとんどが Grade 3 (1.4%) であり、Grade 4 はわずかであった [下垂体機能低下症及び血中コルチコトロピン減少が各 0.2% (1 例)]。Grade 5 の内分泌 irAE はいずれの集団でも報告されなかった。

未治療例及び既治療例

導入期における内分泌 irAE を付録 9-47 に示す。

内分泌 irAE の発現割合は低く、両集団で同程度であった [未治療例 1.8% (55 例中 1 例)、既治療例 4.2% (641 例中 27 例)]。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は未治療例には認められず、既治療例の 1.6% に認められた。

表 2.1.2.4.2.4-1 導入期における試験前の化学療法有無別の内分泌irAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	2 (1.4)	0	0	26 (4.7)	10 (1.8)	0
内分泌障害	2 (1.4)	0	0	23 (4.1)	9 (1.6)	0
下垂体機能低下症	2 (1.4)	0	0	7 (1.3)	5 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	9 (1.6)	1 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	5 (0.9)	0	0
下垂体炎	0	0	0	5 (0.9)	4 (0.7)	0
副腎機能不全	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)	0
バセドウ病	0	0	0	1 (0.2)	0	0
性腺機能低下	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	2 (0.4)	0	0
血中コルチゾール減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1-05

2.1.2.4.2.5 皮膚irAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における皮膚 irAE を表 2.1.2.4.2.5-1 に示す。

皮膚 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 49.6% (141 例中 70 例)、化学療法既治療例で 39.1% (555 例中 217 例) であった。比較的良好にみられた皮膚 irAE は発疹及びそう痒症であり、化学療法未治療例のそれぞれ 25.5% 及び 23.4%、化学療法既治療例のそれぞれ 17.7% 及び 18.0% と、化学療法未治療例で数値的に高かった。しかしながら、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象としての発疹及びそう痒症の発現割合は両集団で同程度であったことから（表 2.1.2.3-1 及び表 2.1.2.4.1-1 参照）、両集団の皮膚 irAE 発現割合の差は臨床的に重要ではないと考えられた。

Grade 3 又は 4 の皮膚 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 2.1%、化学療法既治療例で 2.0% であり、両集団で同程度であった。Grade 4 の白血球破碎性血管炎及び中毒性表皮壊死融解症を発現した化学療法既治療例の 1 例を除き、重症度はすべて Grade 3 であった。いずれの集団にも Grade 5 の皮膚 irAE は認められなかった。

未治療例及び既治療例

導入期における皮膚 irAE を付録 9-48 に示す。

皮膚 irAE の発現割合は、未治療例で 50.9% (55 例中 28 例)、既治療例で 40.4% (641 例中 259 例) であり、化学療法未治療例及び化学療法既治療例と同程度であった。発疹及びそう痒症は、未治療例でそれぞれ 25.5% 及び 30.9%、既治療例でそれぞれ 18.7% 及び 18.1% に認められた。

Grade 3 又は 4 の皮膚 irAE の発現割合は、未治療例で 3.6%、既治療例で 1.9% であった。Grade 4 の皮膚 irAE を発現した化学療法既治療例の 1 例は既治療例であった。

表 2.1.2.4.2.5-1 導入期における試験前の化学療法有無別の皮膚irAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY SKIN IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	70 (49.6)	3 (2.1)	0	217 (39.1)	11 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	70 (49.6)	3 (2.1)	0	216 (38.9)	11 (2.0)	0
発疹	36 (25.5)	2 (1.4)	0	98 (17.7)	6 (1.1)	0
そう痒症	33 (23.4)	0	0	100 (18.0)	2 (0.4)	0
紅斑	6 (4.3)	0	0	21 (3.8)	1 (0.2)	0
尋常性白斑	8 (5.7)	0	0	14 (2.5)	0	0
そう痒性皮疹	7 (5.0)	1 (0.7)	0	12 (2.2)	0	0
全身性そう痒症	5 (3.5)	0	0	12 (2.2)	0	0
蕁麻疹	3 (2.1)	0	0	9 (1.6)	0	0
脱毛症	3 (2.1)	0	0	7 (1.3)	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)	0
全身性皮疹	2 (1.4)	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0
皮膚炎	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0
湿疹	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	0	0	4 (0.7)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	4 (0.7)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	3 (0.5)	0	0
全身紅斑	0	0	0	2 (0.4)	0	0
白血球破碎性血管炎	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
皮膚色素減少	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
耳そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2011-05-11
RUN DATE: 2011-05-11

2.1.2.4.2.6 神経系irAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における神経系 irAE を表 2.1.2.4.2.6-1 に示す。

神経系 irAE の発現割合は低く、化学療法未治療例で 6.4% (141 例中 9 例)、化学療法既治療例で 1.8% (555 例中 10 例) であった。Grade 3 又は 4 の神経系 irAE は、化学療法未治療例では認められず、化学療法既治療例の 0.2% (1 例、Grade 3 の髄膜炎) で認められた。Grade 5 の神経系 irAE が化学療法既治療例の 1 例 (ギラン・バレー症候群) に認められた。

未治療例及び既治療例

導入期における神経系 irAE を付録 9-49 に示す。

神経系 irAE の発現割合は、未治療例で 9.1% (55 例中 5 例)、既治療例で 2.2% (641 例中 14 例) であった。Grade 5 の神経系 irAE を発現した化学療法既治療例の 1 例は既治療例であった。

表 2.1.2.4.2.6-1 導入期における試験前の化学療法有無別の神経系irAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY NEUROLOGICAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	9 (6.4)	0	0	10 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	9 (6.4)	0	0	9 (1.6)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	4 (2.8)	0	0	2 (0.4)	0	0
錯感覚	2 (1.4)	0	0	3 (0.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.4)	0	0	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (0.4)	0	0
脳神経障害	1 (0.7)	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
髄膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA 20
RUN DATE: 1 05

2.1.2.4.2.7 その他のirAE

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期におけるその他の irAE を表 2.1.2.4.2.7-1 に示す

その他の irAE の発現割合は化学療法未治療例で 1.4% (141 例中 2 例)、化学療法既治療例で 3.1% (555 例中 17 例) と低く、両集団で同程度であった。

Grade 3 又は 4 のその他の irAE は、化学療法未治療例の 1.4% (2 例)、化学療法既治療例の 1.3% (7 例) に認められた。化学療法未治療例の 2 例のうち、1 例が Grade 3 のブドウ膜炎、1 例が Grade 4 の多臓器不全であった。化学療法既治療例の 7 例のうち、Grade 4 のリパーゼ増加の 1 例及び Grade 5 の多臓器不全の 1 例を除く 5 例は Grade 3 であった (モジュール 5.4、Appendix A.2.35B 及び A.2.36B²⁾)。

未治療例及び既治療例

導入期におけるその他の irAE を付録 9-50 に示す。

その他の irAE の発現割合は未治療例で 1.8% (55 例中 1 例)、既治療例で 2.8% (641 例中 18 例) と低く、両集団で同程度であった。Grade 3 又は 4 のその他の irAE は、未治療例の 1.8%、既治療例の 1.2% に認められた。

表 2.1.2.4.2.7-1 導入期における試験前の化学療法有無別のその他のirAE（治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	2 (1.4)	2 (1.4)	0	17 (3.1)	7 (1.3)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	6 (1.1)	0	0
ブドウ膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.5)	0	0
虹彩炎	0	0	0	2 (0.4)	0	0
網膜色素脱失	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.4)	0
好酸球増加症	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0
リパーゼ増加	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多臓器不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	2 (0.4)	0	0
過敏症	0	0	0	2 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 141)			3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 555)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺臓炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2011-05-11

RUN DATE: 2011-05-11

2.1.2.4.3 Infusion reaction

導入期において Infusion reaction を発現した被験者の一覧を付録 9-51 に示す。

海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）の統合解析集団 696 例において、「Infusion reaction の可能性のある事象」が 12 例（MDX010-20 試験：8 例、MDX010-08 試験：2 例、CA184004 試験：1 例、CA184022 試験：1 例）に認められた。このうち、Grade 2 以上の「Infusion reaction の可能性が高い事象」と判定されたのは 5 例（MDX010-20 試験：4 例、CA184004 試験：1 例）であった。

MDX010-20 試験では Grade 2 以上の「Infusion reaction の可能性が高い事象」が Ipilimumab 3 mg/kg 群に 1 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群に 3 例認められた。これら 4 例はいずれも化学療法既治療例及び既治療例に該当した。このうち、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 例（M20-370-0859）には Grade 3 の事象（注入に伴う反応）が Day 22 及び Day 64 に認められた。

CA184004 試験では Grade 2 以上の「Infusion reaction の可能性が高い事象」が Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例に認められた。本被験者は化学療法既治療例及び既治療例に該当した。

「Infusion reaction の可能性が高い事象」は、Grade 3 の事象を含めすべて一過性であり、適切な治療後に回復した。

2.1.2.5 Ipilimumab 3 mg/kg群における安全性

海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者のみを対象に、治験薬と関連のある死亡、治験薬と関連のあるその他の重篤な有害事象、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象、irAE について前治療歴の有無別に別途評価し、前項までに説明した Ipilimumab 3 mg/kg を含むレジメン (gp100 又は DTIC との併用を含む) を受けた被験者の全体の統合データと比較した。

Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者は、4 試験合計で 281 例 (MDX010-20 試験: 131 例、MDX010-08 試験: 39 例、CA184004 試験: 40 例、CA184022 試験: 71 例) であった。このうち化学療法未治療例は 75 例、化学療法既治療例は 206 例であり、未治療例は 34 例、既治療例は 247 例であった (表 1.1.1-4 参照)。

Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者において導入期に認められた irAE を表 2.1.2.5-1 に示す。

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

治験薬と関連のある死亡の発現割合は、化学療法未治療例で 2.7% (75 例中 2 例)、化学療法既治療例で 2.4% (206 例中 5 例) であった (表 2.1.2.2.2-1 参照。脚注において*で示した被験者が Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者)。

導入期における治験薬と関連のある重篤な有害事象を付録 9-52 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 13.3% (75 例中 10 例)、化学療法既治療例で 17.5% (206 例中 36 例) であり、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群の結果と同様であった。

導入期における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象を付録 9-53 に示す。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、化学療法未治療例で 6.7% (75 例中 5 例)、化学療法既治療例で 9.2% (206 例中 19 例) であり、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群の結果と同様であった。

全 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 64.0% (75 例中 48 例)、化学療法既治療例で 58.3% (206 例中 120 例) であった。

消化管 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 22.7% (75 例中 17 例)、化学療法既治療例で 30.1% (206 例中 62 例) であった。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は化学療法未治療例の 5.3% (75 例中 4 例)、化学療法既治療例の 6.3% (206 例中 13 例) で認められた。

肝臓 irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 1.3% (75 例中 1 例)、化学療法既治療例で 1.9% (206 例中 4 例) であった。化学療法未治療例の 1 例に発現した肝臓 irAE は Grade 1 又は 2 であり、化学療法既治療例 4 例に認められた肝臓 irAE は 3 例が Grade 1 又は 2 で 1 例が Grade 5 (肝不全) であった。

内分泌 irAE の発現割合は、化学療法未治療例では 2.7% (75 例中 2 例)、化学療法既治療例では 6.3% (206 例中 13 例) であった。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は化学療法未治療例では認められなかったが、化学療法既治療例では 2.9% (206 例中 6 例) に認められた。

皮膚 irAE の発現割合は、化学療法未治療例では 52.0% (75 例中 39 例)、化学療法既治療例では

39.8% (206 例中 82 例) であり、Ipilimumab の投与を受けた被験者全体の結果と同様であった。

神経系 irAE の発現割合は、化学療法未治療例では 5.3% (75 例中 4 例)、化学療法既治療例では 0.5% (206 例中 1 例) であった。いずれの集団にも Grade 3 又は 4 の事象及び Grade 5 の事象は認められなかった。

その他の irAE の発現割合は、化学療法未治療例で 1.3% (75 例中 1 例)、化学療法既治療例で 3.4% (206 例中 7 例) であった。このうち Grade 3 又は 4 の有害事象が、化学療法未治療例では 1.3% (75 例中 1 例、Grade 3 のブドウ膜炎)、化学療法既治療例では 1.0% (206 例中 2 例、Grade 4 のリパーゼ増加及び Grade 3 の糸球体腎炎) に認められた (モジュール 5.4、Appendix A2.26D 及び A2.27D²⁾)。Grade 5 の事象は認められなかった。

全体的に、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた化学療法未治療例と化学療法既治療例別の各 irAE の発現状況は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群とほぼ同様であった。

未治療例及び既治療例

治験薬と関連のある死亡の発現割合は、未治療例で 5.9% (34 例中 2 例) 及び既治療例で 2.0% (247 例中 5 例) であった (表 2.1.2.2.2-1 参照。脚注において*で示した被験者が Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者)。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、未治療例で 17.6% (34 例中 6 例)、既治療例で 16.2% (247 例中 40 例) であった (付録 9-54)。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、未治療例で 8.8% (34 例中 3 例)、既治療例で 8.5% (247 例中 21 例) であった (付録 9-55)。これらの発現状況は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群の結果と同様であった。

全 irAE の発現割合は、未治療例で 58.8% (34 例中 20 例)、既治療例で 59.9% (247 例中 148 例) であった。

消化管 irAE の発現割合は、未治療例で 23.5% (34 例中 8 例)、既治療例で 28.7% (247 例中 71 例) であった。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は未治療例の 5.9% (34 例中 2 例)、既治療例の 6.1% (247 例中 15 例) で認められた。

肝臓 irAE は未治療例では認められず、既治療例で 2.0% (247 例中 5 例) に認められた。このうち、Grade 5 (肝不全) が 1 例認められたが、それ以外はすべて Grade 1 又は 2 であった。

内分泌 irAE の発現割合は、未治療例では 2.9% (34 例中 1 例)、既治療例では 5.7% (247 例中 14 例) であった。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE は未治療例では認められなかったが、既治療例では 2.4% (247 例中 6 例) に認められた。

皮膚 irAE の発現割合は、未治療例では 47.1% (34 例中 16 例)、既治療例では 42.5% (247 例中 105 例) であり、Ipilimumab の投与を受けた被験者全体の結果と同様であった。

神経系 irAE の発現割合は、未治療例では 8.8% (34 例中 3 例)、既治療例では 0.8% (247 例中 2 例) であった。いずれの集団にも Grade 3 又は 4 の事象及び Grade 5 の事象は認められなかった。

その他の irAE は、未治療例では認められず、既治療例で 3.2% (247 例中 8 例) に認められた。このうち Grade 3 又は 4 の有害事象が、1.2% (3 例、Grade 3 のブドウ膜炎、Grade 4 のリパーゼ増加及び Grade 3 の糸球体腎炎) に認められた (モジュール 5.4、Appendix A2.27C²⁾)。Grade 5 の事

象は認めらなかった。

全体的に、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた未治療例と既治療例別の各 irAE の発現状況は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群とほぼ同様と考えられた。

表 2.1.2.5-1 導入期における免疫に関連した有害事象（Ipilimumab 3 mg/kg単独療法：治験薬投与例）

Parameter, n (%)	Ipi 3 mg/kg Previously Untreated N = 34	Ipi 3 mg/kg Previously Treated N = 247	Ipi 3 mg/kg Chemotherapy Naive N = 75	Ipi 3 mg/kg Chemotherapy Pretreated N = 206
Any	20 (58.8)	148 (59.9)	48 (64.0)	120 (58.3)
Grade 3-4	3 (8.8)	24 (9.7)	5 (6.7)	22 (10.7)
Grade 5	1 (2.9)	1 (0.4)	1 (1.3)	1 (0.5)
Any GI	8 (23.5)	71 (28.7)	17 (22.7)	62 (30.1)
Grade 3-4	2 (5.9)	15 (6.1)	4 (5.3)	13 (6.3)
Grade 5	1 (2.9)	0	1 (1.3)	0
Any Liver	0	5 (2.0)	1 (1.3)	4 (1.9)
Grade 3-4	0	0	0	0
Grade 5	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Any Endocrine	1 (2.9)	14 (5.7)	2 (2.7)	13 (6.3)
Grade 3-4	0	6 (2.4)	0	6 (2.9)
Grade 5	0	0	0	0
Any Skin	16 (47.1)	105 (42.5)	39 (52.0)	82 (39.8)
Grade 3-4	1 (2.9)	2 (0.8)	1 (1.3)	2 (1.0)
Grade 5	0	0	0	0
Any Neurological	3 (8.8)	2 (0.8)	4 (5.3)	1 (0.5)
Grade 3-4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Any Other	0	8 (3.2)	1 (1.3)	7 (3.4)
Grade 3-4	0	3 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.0)
Grade 5	0	0	0	0

Sources: Appendices A.2.7C, A.2.10C, A.2.13C, A.2.16C, A.2.19C, A.2.22C, A.2.25C, A.2.7D, A.2.10D, A.2.13D, A.2.16D, A.2.19D, A.2.22D, and A.2.25D

Subjects may have more than 1 event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or the day before re-induction/maintenance/cross-over start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" category.

2.1.3 未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外試験

2.1.3.1 海外レトロスペクティブ観察試験（CA184338 試験）

本試験は、米国の実臨床で Ipilimumab（Yervoy™）3 mg/kg が投与された未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者を対象としたレトロスペクティブ観察コホート試験である【モジュール 2.7.6.15】。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価する試験であり、現在も継続中である。本試験では、臨床試験と同様に、CRF を用いて、データ収集を行った。有害事象については、疾患に関連した有害事象及び治療に関連した有害事象を収集した。

米国医療機関で 20 年 月 から 20 年 月 までの間に実臨床で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を実施した未治療のステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者のうち、選択・除外基準を満たした（悪性黒色種以外の癌に対する治療を受けている、又は他の臨床試験に登録されている患者、他の 1 次治療を受けたことがある患者を除く）273 例を対象とした。

年齢（中央値）は 64 歳（範囲：26～91 歳）で、男性の割合は 64.8%（273 例中 177 例）、白人の割合は 95.2%（273 例中 260 例）であった。また、ECOG PS が 0 又は 1 であった患者の割合は 80.6%（273 例中 220 例）、LDH が ULN を超えていた患者の割合は 36.6%（273 例中 100 例：46 例は不明）、M 分類が M1c であった患者の割合は 56.0%（273 例中 153 例）、脳転移を有する患者の割合は 12.1%（273 例中 33 例）、BRAF 変異が陰性であった患者の割合は 66.3%（273 例中 181 例：42 例は不明）であった。全患者が前治療歴を有さず、19.4%（273 例中 53 例）の患者は、術後補助療法を実施していた。77.7%（273 例中 212 例）の患者は、少なくとも承認投与回数である 4 回の投与を受けた。最大投与回数は 5 回であった。

1 件以上の有害事象が導入期（初回投与から最終投与 70 日後若しくは再導入の前日のどちらか早い方まで）に認められた被験者の割合は、60.1%（273 例中 164 例）であった。10%以上の被験者に認められた有害事象は、疲労（20.1%）、発疹（14.7%）、下痢（14.7%）及びそう痒症（13.2%）であった。最異常 Grade は、多くの被験者で Grade 1 又は 2 であった（66.5%、164 例中 109 例）。

1 件以上の Ipilimumab と関連がある有害事象が導入期に認められた被験者の割合は、53.8%（273 例中 147 例）であった。10%以上の被験者に認められた Ipilimumab と関連がある有害事象は、疲労（15.4%）、発疹（14.3%）、下痢（14.3%）及びそう痒症（12.8%）であった。最異常 Grade は、多くの被験者で Grade 1 又は 2 であった（70.1%、147 例中 103 例）。

死亡が認められた被験者の一覧を付録 9-56 に示す。導入期の死亡例は、17.6%（273 例中 48 例）であった。また、導入期終了から 20 年 月 日 時点における直近の追跡調査までの間に、新たに 94 例が死亡し、計 142 例の死亡が確認されており、いずれも Ipilimumab と関連なしと判断されている。127 例：疾患進行、3 例：事故死（2 例の自動車事故及び 1 例の抗不安薬の過量投与）、1 例：心不全及び腎不全、1 例：うっ血性心不全及び心筋梗塞、1 例：肺炎及び敗血症、1 例：脳卒中、1 例：肺塞栓症、7 例：不明であった。

Ipilimumab 投与又は原疾患に関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を付録 9-57 に示す。その他の重篤な有害事象が導入期に認められた被験者の割合は 18.7%（273 例中 51 例）で、発現割合が高かったものは、消化器系（9.9%）、中枢神経系（4.0%）であった。Grade 4 の重篤な有害事象は、大腸炎、腸炎、脳卒中、重症筋無力症、悪性高カルシウム血症、貧血、低ナトリウ

ム血症及び疼痛がそれぞれ 1 件であった。Grade 3 の重篤な有害事象は、主に消化器系で発現し、最もよくみられたものは、大腸炎 (3.3%) であった。また、Ipilimumab と関連があるその他の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、13.9% (273 例中 38 例) であり、最も発現割合が高かったものは、消化器系 (9.2%) であった。Grade 4 の Ipilimumab と関連がある重篤な有害事象は、大腸炎、腸炎、重症筋無力症及び疼痛がそれぞれ 1 件であった。Grade 3 の Ipilimumab と関連する重篤な有害事象は、主に消化器系で発現し、最もよくみられたものは、大腸炎 (3.3%) であった。

導入期に、投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、11.4% (273 例中 31 例) であった。投与中止に至った Ipilimumab と関連がある有害事象が認められた被験者の割合は、10.6% (273 例中 29 例) であり、発現割合が高かったものは、大腸炎 (2.9%)、下痢 (1.8%)、腸炎 (1.5%) であった。

導入期に、irAE が認められた被験者の割合は、49.8% (273 例中 136 例) であった。比較的によくみられた irAE (10%以上) は、皮膚 irAE (28.9%) 及び消化管 irAE (21.6%) であった。Grade 3 の irAE は 11.4%、Grade 4 の irAE は、1.1% であった。最も発現割合が高かった Grade 3 の irAE は、消化管 irAE (7.0%) であった。Grade 4 の irAE は、大腸炎、腸炎、重症筋無力症が、それぞれ 1 例で発現した。多くの被験者 (73.5%、136 例中 100 例) において、最異常 Grade は、Grade 1 又は Grade 2 であった。

消化管 irAE の発現割合は、21.6% (273 例中 59 例) であった。比較的によくみられた消化管 irAE は、下痢 (14.3%)、大腸炎 (7.0%) であった。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE の発現割合は、7.7% であった。

肝臓 irAE は、肝機能検査異常 (4.4%)、肝炎 (1.1%)、自己免疫性肝炎 (0.4%) 及び高ビリルビン血症 (0.4%) であった。このうち Grade 3 以上のものは、それぞれ 0.4%、0.4%、0.4%、0% であった。

内分泌 irAE の発現割合は、5.1% (273 例中 14 例) であった。比較的によくみられた内分泌 irAE は、内分泌障害 (2.6%) であった。Grade 3 又は 4 の内分泌 irAE の発現割合は、2.2% であった。

皮膚 irAE の発現割合は、28.9% (273 例中 79 例) であった。比較的によくみられた皮膚 irAE は、発疹 (14.3%)、そう痒症 (12.8%) であった。Grade 3 又は 4 の皮膚 irAE の発現割合は、1.8% であった。

神経系 irAE の発現割合は、4.8% (273 例中 13 例) であった。比較的によくみられた神経系 irAE は、末梢性ニューロパチー (4.4%) であった。Grade 3 又は 4 の神経系 irAE の発現割合は、0.4% であった。

その他の irAE は、関節炎が 0.7%、上強膜炎が 0.4%、虹彩炎が 0.4% に認められた。

2.1.4 国内試験

2.1.4.1 国内CA184396 試験

2.1.4.1.1 比較的良好にみられた有害事象

すべての有害事象を表 2.1.4.1.1-1 に示す。

本試験では、100% (20 例中 20 例) の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。20%以上 (4 例以上) に認められた有害事象は、発疹 (40.0%、8 例)、発熱 (30.0%、6 例)、食欲減退 (25.0%、5 例)、並びに下痢、AST 増加及び ALT 増加 (以上各 20.0%、4 例) であった。

CA184396 試験で 10%以上に認められた有害事象を重症度別に付録 9-58 に示す。Grade 3 又は 4 の有害事象は、45.0% (9 例) に認められ、その内訳は Grade 3 が 35.0% (7 例)、Grade 4 が 10.0% (2 例) であった。10%以上 (2 例以上) に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、AST 増加、糖尿病、肺塞栓症 (以上各 10.0%、2 例) であり、いずれの事象も Grade 3 であった。

表 2.1.4.1.1-1 導入期に認められたすべての有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE 3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY ADVERSE EVENT	4 (20.0)	5 (25.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	0	20 (100.0)
胃腸障害	6 (30.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	0	0	0	13 (65.0)
下痢	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	4 (20.0)
便秘	1 (5.0)	2 (10.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
腹痛	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (10.0)
上腹部痛	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
嘔吐	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
腹水	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
口内乾燥	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
痔核	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
イレウス	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (40.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	0	0	0	12 (60.0)
発熱	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	6 (30.0)
倦怠感	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
粘膜の炎症	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (10.0)
疲労	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
多臓器不全	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
末梢性浮腫	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (30.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	0	0	0	12 (60.0)
発疹	5 (25.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	8 (40.0)
脱毛症	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	3 (15.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
そう痒症	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
ざ瘡	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
中毒性皮疹	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	3 (15.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	9 (45.0)
食欲減退	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	5 (25.0)
糖尿病	0	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (10.0)
脱水	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
高カリウム血症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
高脂血症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
高尿酸血症	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
低アルブミン血症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
低ナトリウム血症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	0	0	0	8 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	4 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0	0	0	4 (20.0)
体重減少	0	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
アミラーゼ増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
Γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ヘモグロビン減少	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
血小板数減少	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	7 (35.0)
蜂巣炎	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
結膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
丹毒	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
外耳炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
上気道感染	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
精神障害	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	0	7 (35.0)
不眠症	2 (10.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
錯乱状態	0	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
不安	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
譫妄	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞 およびポリープを含む）	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0	2 (10.0)	0	6 (30.0)
腫瘍疼痛	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
悪性新生物進行	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	2 (10.0)
癌疼痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
髄膜転移	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
転移部痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	3 (15.0)	0	3 (15.0)	0	0	0	6 (30.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
傾眠	2 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (10.0)
脳浮腫	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
脳梗塞	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
味覚異常	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
頭痛	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
水頭症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (10.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
筋力低下	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
骨痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
単径部痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格不快感	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
筋肉痛	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
病的骨折	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	0	3 (15.0)	0	0	0	5 (25.0)
呼吸困難	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
肺塞栓症	0	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (10.0)
肺気腫	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
口腔咽頭痛	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
胸水	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
血管障害	1 (5.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	0	5 (25.0)
深部静脈血栓症	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
ほてり	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
リンパ浮腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
眼障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
眼運動障害	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
免疫系障害	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)	0	0	2 (10.0)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
過敏症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
播種性血管内凝固	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
放射線皮膚損傷	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
腎および尿路障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
尿閉	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DATE: 2011-11-31
RUN DATE: 2011-11-31

2.1.4.1.2 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象を表 2.1.4.1.2-1 に示す。

治験薬と関連のある有害事象は 60.0% (12 例) の被験者に認められた。10%以上 (2 例以上) に認められた治験薬と関連のある有害事象は、発疹 (35.0%、7 例)、発熱、AST 増加及び ALT 増加 (以上各 15.0%、3 例) 並びにそう痒症、食欲減退及び下痢 (以上各 10.0%、2 例) であった。

治験薬と関連のある有害事象は、多くが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の治験薬と関連のある有害事象が認められたのは 3 例 (ALT 増加、AST 増加、糖尿病の各 1 例) であった。Grade 4 以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

表 2.1.4.1.2-1 導入期に認められた治験薬と関連のある有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	12 (60.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	0	0	9 (45.0)
発疹	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	7 (35.0)
そう痒症	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
脱毛症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
皮膚乾燥	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	5 (25.0)
発熱	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	3 (15.0)
疲労	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
倦怠感	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
粘膜の炎症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	3 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
食欲減退	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
下痢	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
免疫系障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
過敏症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
味覚異常	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
傾眠	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
呼吸困難	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
血管障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
ほてり	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Related' or missing.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11-31

2.1.4.1.3 死亡

死亡の結果を表 2.1.4.1.3-1 に、転帰死亡の有害事象が認められた被験者の一覧を付録 9-59 に示す。

CA184396 試験において、死亡は 20 例中 8 例に認められ、すべて疾患進行による死亡であった。死亡例は 6 例が既治療例であり、2 例が未治療例であった。8 例中 6 例でベースラインにおいて LDH が ULN を超えていた。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。なお、8 例中 3 例は治験薬投与終了後 90 日超に死亡が認められた。

死亡例の詳細を以下に示す。

- **CA184396-3-39613 (脳梗塞、髄膜転移)**

被験者は 61 歳の日本人女性で、高血圧、高脂血症及び糖尿病の既往歴があり、スクリーニング時には、食欲不振及び倦怠感が認められていた。ベースライン時の ECOG PS は 1 で、LDH は ULN を超えていた。Day 24 に Grade 3 の脳梗塞を発現し、Ipilimumab の 2 回目の投与を延期した。脳梗塞は治験薬との関連なしと判断された。Day 38 に、Grade 3 の髄膜転移（治験薬との関連なし）が発現し、同日に PD と判断されたことから、治験薬を中止した。Day 40 に発熱、意識消失が認められた。治験責任医師等により Grade 3 の髄膜転移（報告用語：癌性髄膜炎、治験薬との関連なし）が報告された。抗生物質及びステロイド等による治療を行ったが、Day 60 に髄膜転移（疾患進行）により死亡した。脳梗塞及び髄膜転移は死亡時まで継続していた。剖検は行わなかった。

- **CA184396-4-39620 (腫瘍崩壊症候群、多臓器不全)**

被験者は 31 歳の日本人男性で、逆流性食道炎及び脂肪肝の既往歴があり、スクリーニング時には、癌疼痛、腫瘍随伴性発熱、LDH 増加、肝、脾、脊椎及び脳への転移が認められていた。ベースライン時の ECOG PS は 0 で、LDH は ULN を超えていた。初回投与から 11 日後の Day 12 に高尿酸血症が認められ、治験責任医師等により Grade 3 の腫瘍崩壊症候群（治験薬との関連なし）が報告された。Day 19 の臨床検査でヘモグロビン減少及び血小板減少が認められ、播種性血管内凝固疑いのため入院した。同日に Grade 3 の多臓器不全（治験薬との関連なし）が報告された。治療が行われたものの、全身状態の悪化（疾患進行）により、被験者は Day 20 に死亡した。治験責任医師等は、被験者の LDH が治験薬投与前のウォッシュアウト期間に急激に上昇したことから、腫瘍崩壊症候群及び多臓器不全は原疾患の急激な悪化によるものであると判断した。剖検は行わなかった。

- **CA184396-5-39602 (イレウス)**

被験者は 61 歳の日本人男性で、便秘、癌疼痛の既往歴があり、治験薬投与開始時点で麻薬性鎮痛薬の投与を受けていた。ベースライン時の ECOG PS は 1 で、LDH は ULN を超えていた。Day 14 に悪心が発現し、Day 15 の検査で腫瘍の腹膜播種によるイレウス（Grade 3、治験薬との関連なし）と判断され、被験者は入院した。Day 18 に Grade 2 のアミラーゼ増加が認められ、Day 19 及び 22 の腹部 X 線検査では、腹部膨満が認められた。Day 22 の 2 回目の Ipilimumab 投与の後、Day 25 の腹部 CT 検査で腫瘍増大が確認さ

れた。Day 26 には 40.5°C の発熱が認められ、Grade 2 の播種性血管内凝固が報告された。治療が行われたものの、全身状態の悪化（疾患進行）のため Day 27 に被験者は死亡した。イレウスは死亡時まで継続していた。剖検は行わなかった。

- **CA184396-5-39609（丹毒、癌疼痛、深部静脈血栓症、肺塞栓症、悪性黒色腫）**

被験者は 61 歳の日本人女性で、糖尿病、浮腫、皮膚潰瘍の既往歴があった。ベースライン時の ECOG PS は 1 で、LDH は ULN を超えていた。Day 44 に 3 回目の Ipilimumab 投与のために入院した。このとき、Grade 1 の湿疹、Grade 2 の丹毒、Grade 2 の癌疼痛が認められた。Day 47、癌疼痛が悪化し、被験者の入院は延長した。治験責任医師等は Grade 2 の丹毒、Grade 3 の癌疼痛を重篤な有害事象として報告した（いずれも治験薬との関連なし）。Day 50 に被験者は退院し、丹毒は回復した。癌疼痛は継続していた。Day 79 に被験者は肩痛と臨床症状の悪化を訴え来院し、検査によって深部静脈血栓症及び肺塞栓症、並びに肺、皮膚、左巣径部の疾患進行と骨転移が認められた。被験者は入院し、治験責任医師等は Grade 3 の深部静脈血栓症及び Grade 3 の肺塞栓症を報告した（いずれも治験薬との関連なし）。治験薬は疾患進行によって中止された（最終投与日：Day 65）。Day 121 に被験者は緩和ケアのため他院に転院し、Day 122 に疾患進行により死亡した。剖検は行わなかった。

- **CA184396-6-39615（食欲減退、ALT 増加、AST 増加、悪性新生物進行）**

被験者は 71 歳の日本人男性で、脂肪肝の既往歴があり、ベースライン時の ECOG PS は 0 で、LDH は ULN を超えていた。ベースライン時の肝機能検査値は基準値範囲内であった。Ipilimumab の 2 回目の投与から 4 日後である Day 26 に被験者は Grade 2 の食欲減退を発現した。本事象は治験薬と関連ありと判断されたが、治験薬に関する措置は行われなかった。Day 57 に Grade 3 の AST 増加と Grade 2 の ALT 増加が認められ、Day 58 にも肝機能検査値の高値は継続していた。被験者は入院し、治験責任医師等は Grade 2 の AST 増加と Grade 2 の ALT 増加を重篤な有害事象として報告した。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。Ipilimumab の投与は延期され、ステロイドの静脈内投与が行われた。Day 60 に食欲減退は Grade 1 に回復し、Day 61 に AST 増加と ALT 増加が Grade 1 に回復した。Day 68 に 4 回目の Ipilimumab 投与が行われ、Day 69 には静脈内ステロイドの減量及び経口投与への切り替えが行われた。Day 85 に脳に新病変が認められ、疾患進行により治験薬投与を中止した。Day 97 の CT 検査ではニューモシスティスカリニ肺炎が、Day 101 の CT 検査では肺塞栓症及び左下肢の深部静脈血栓症が認められ、抗生物質及びステロイド等で治療されたが、全身状態が悪化し、Day 110 に心停止となり死亡した。死因は疾患進行と判断された。剖検は行わなかった。

- **CA184396-1-39608（呼吸困難）**

被験者は 41 歳の日本人男性で、喘息の既往歴があり、スクリーニング時に肺、肝、縦隔リンパ節、腹部リンパ節及び皮膚の腫瘍、腹水、胸水を有していた。ベースライン時の ECOG PS は 1 であった。Day 15 に Grade 1 の呼吸困難（治験薬との関連なし）が認められた。Day 21 に呼吸困難が悪化し（Grade 3）、被験者は入院した。治験薬との関連は

なしと判断された。治験薬は疾患進行により中止された。Day 25 には Grade 3 の腹水が認められ治療が行われたが、被験者の状態は悪化し、Day 108 に錯乱、左肺炎、低血糖症、血小板減少症が認められ、Day 113 に被験者は死亡した。死因は疾患進行と判断された。呼吸困難は死亡時まで継続していた。剖検は行わなかった。

- **CA184396-5-39601（血中ビリルビン増加、C-反応性蛋白増加、ALT 増加、AST 増加）**

被験者は 21 歳の日本人女性で、既往歴はなく、ベースライン時の ECOG PS は 0、ベースライン時の LDH は 831 U/L（基準範囲：112～213 U/L）であった。Day 8 に Grade 1 の AST 増加及び Grade 2 の血中ビリルビン増加及び CRP 増加が認められ、治験薬と関連ありと判断された。Day 9 に血中ビリルビンは改善したが、AST 及び CRP が悪化し、ALT も上昇していた。被験者は検査のため入院し、治験責任医師等は重篤な有害事象として Grade 1 の AST 増加、Grade 2 の ALT 増加及び Grade 2 の CRP 増加（すべて治験薬と関連あり）を報告した。Day 10 に AST 増加は Grade 2、ALT 増加は Grade 3 に悪化したが、Day 13 に AST 増加は回復し、ALT 増加は Grade 1 に回復した。Day 15 に治験責任医師等は重篤な有害事象として Grade 1 の AST 増加（治験薬と関連あり）を再度報告した。AST 増加は Day 17 に、ALT 増加は Day 22 に、CRP 増加は Day 31 に回復した。被験者は Day 70 に退院した。Day 72、脳 CT スキャンにより、新病変が認められ、疾患進行と判断された。治験薬の最終投与日は Day 64 であった。その後、被験者は脳転移に対する放射線治療と抗がん剤による後治療を行い、Day 214 に被験者は疾患進行により死亡した。

- **CA184396-6-39621（骨痛、発疹、水頭症、アナフィラキシーショック）**

被験者は 71 歳の日本人女性で、高血圧、高脂血症、胆石、肝臓血管腫、腎血管筋脂肪腫の既往歴があり、投与前から Grade 1 の左大腿部運動障害が認められていた。ベースライン時の ECOG PS は 0、ベースライン時の LDH は 188 U/L（基準範囲：120～230 U/L）であった。Day 4 にレントゲンにより Grade 2 の左大腿骨小転子骨折（治験薬と関連なし）が認められ、Day 32 には CT スキャンにより左大腿骨小転子の骨溶解が認められた。Day 42 に被験者は予定されていた放射線治療のために入院し、治験責任医師等は Grade 2 の骨痛（治験薬との関連なし）を重篤な有害事象として報告した。Day 50 に治験薬と関連のある Grade 2 の発疹が認められ、外用ステロイドによる治療を受けた。Day 58 に骨痛は Grade 1 に回復した。Ipilimumab の 4 回目投与の 3 日後の Day 67 に脳 CT スキャンにより、水頭症を伴う髄膜播種の疑いが認められ、入院した。治験責任医師等は Grade 3 の水頭症（治験薬と関連なし）を重篤な有害事象として報告した。治験薬は疾患進行により中止された。Day 70 には MRI にて中脳水道狭窄による水頭症を伴う髄膜転移が確認された。Day 85 に被験者は CT のための造影剤を投与後、不快感を訴え、意識を消失した。顔面には発疹が認められた。治験責任医師等は Grade 4 のアナフィラキシーショック（治験薬と関連なし）を重篤な有害事象として報告した。本事象は造影剤に対するアレルギーと考えられ、適切に治療され、同日に消失した。Day 94 に水頭症が Grade 2 に改善し、被験者は退院したが、自宅で嘔吐を繰り返したため Day 95 に再入院した。水頭症は再度 Grade 3 と判断された。発疹は Day 112 に回復した。その後、病態は悪化し、

Day 163に被験者は疾患進行により死亡した。骨痛と水頭症は死亡時点で継続していた。

表 2.1.4.1.3-1 試験期間中の死亡（CA184396 試験：治験薬投与例）

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 1

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Number of Subjects who Died	8 (40.0)
Primary Cause of Death DISEASE	8 (40.0)

2.1.4.1.4 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を付録 9-60 に、重篤な有害事象の一覧を付録 9-61 に、治験薬と関連のあるその他の重篤な有害事象を表 2.1.4.1.4-1 に示す。

CA184396 試験では、重篤な有害事象は 55.0% (11 例) に認められ、そのうち 3 例 (15.0%) に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた 3 例の内訳は、Grade 2 の AST 増加、Grade 3 の ALT 増加及び Grade 2 の CRP 増加が認められた被験者が 1 例 (CA184396-5-39601)、Grade 2 の AST 増加及び Grade 2 の ALT 増加が認められた被験者が 1 例 (CA184396-6-39615)、Grade 3 の糖尿病が認められた被験者が 1 例 (CA184396-3-39606) であった。なお、治験薬投与終了後 90 日超に、治験薬と関連のある重篤な有害事象として、Grade 2 の下垂体機能低下症が 1 例 (CA184396-6-39617) 報告された。

肝機能に関する重篤な有害事象を認めた 2 例 (CA184396-5-39601 及び CA184396-6-39615) の詳細については、2.1.4.1.5.2 の肝臓 irAE の項に示す。

内分泌系に関する重篤な有害事象を認めた 2 例 (CA184396-3-39606 及び CA184396-6-39617) の詳細については、2.1.4.1.5.2 の内分泌 irAE の項に示す。

CA184396 試験における治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細はモジュール 2.7.6 に示す。

表 2.1.4.1.4-1 導入期に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	0	1 (5.0)	2 (10.0)	0	0	0	3 (15.0)
臨床検査	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Related' or missing.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DATE: 20131131
RUN DATE: 20131131

2.1.4.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.4.1.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、Grade 3 の髄膜転移の 1 例（CA184396-3-39613）であり、治験薬との関連はなしと判断された。本症例の詳細は、2.1.4.1.3 の死亡の項に示した。

2.1.4.1.5.2 免疫に関連した有害事象

海外試験と同様に、国内試験においても irAE の管理アルゴリズムに従い、irAE の治療及び管理を行った。irAE の管理アルゴリズムでは、irAE の治療として局所又は全身免疫抑制剤の投与を推奨している。多くの場合、Grade 1 又は 2 の irAE は対症療法又はステロイド投与によって管理し、Grade 3 又は 4 の irAE はステロイド全身投与、ステロイド不応性の消化管 irAE や肝臓 irAE はその他の免疫抑制剤（例：インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルなど）を追加することによって管理することとした。原則として、irAE が Grade 2 の場合は Ipilimumab の投与を延期し、Grade 3 又は 4 の場合は Ipilimumab の投与を中止した（付録 9-9 参照）。

全 irAE

CA184396 試験において認められた irAE を表 2.1.4.1.5.2-1 に、Grade 2 以上の irAE を発現した被験者における irAE 発現まで及び回復までの期間を表 2.1.4.1.5.2-2 に示す。また、CA184396 試験において認められた irAE の一覧を表 2.1.4.1.5.2-3 に示す。

全 irAE は 60.0%（20 例中 12 例）に認められた。このうち最も多く認められたのは皮膚 irAE であり 45.0%（9 例）に認められた。肝臓 irAE が 15.0%（3 例）、消化管 irAE が 10.0%（2 例）及び内分泌 irAE が 5.0%（1 例）に発現した。消化管穿孔は発現しなかった。また、神経系 irAE は認められなかった。10%以上（2 例以上）に認められた irAE（PT 別）は、発疹（35.0%、7 例）、ALT 増加（15.0%、3 例）、AST 増加（15.0%、3 例）、そう痒症（10.0%、2 例）及び下痢（10.0%、2 例）であった。多くの irAE が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の irAE は ALT 増加（1 例）、AST 増加（1 例）及び糖尿病（1 例）であった。なお、Grade 4 以上の irAE は認められず、irAE に関連する死亡又は投与中止も認められなかった。

なお、治験薬投与終了後 90 日超に皮膚 irAE である Grade 1 の尋常性白斑、内分泌 irAE である Grade 1 の甲状腺機能低下症及び Grade 2 の下垂体機能低下症が各 1 例ずつ認められた。

初回投与から Grade 2 以上の irAE 発現までの期間は、全 irAE で 1.1～13.6 週であった。内分泌 irAE を除き、すべての irAE は回復と判断され、回復までの期間は 0.7～14.0 週であった。irAE の分類別にみると、初回投与から Grade 2 以上の肝臓 irAE の発現までの期間は 1.1～8.1 週、回復までの期間は 0.7～0.9 週であった。初回投与から Grade 2 以上の皮膚 irAE の発現まで期間は 3.9～7.7 週、回復までの期間は 3.1～14.0 週であった。なお、Grade 2 以上の消化管 irAE は 1 例のみに認められ、初回投与から発現までの期間は 4.1 週、回復までの期間は 2.1 週であった。Grade 2 以上の内分泌 irAE は 1 例（糖尿病）に認められ、初回投与から発現までの期間は 13.6 週であり、データベースロック時点で継続していた。また、治験薬投与終了後 90 日超に発現した Grade 2 以上の

内分泌 irAE は 1 例（下垂体機能低下症）に認められ、初回投与から発現までの期間は 169 日であり、データベースロック時点で継続していた。

irAE の発現により局所又は全身ステロイドを使用した被験者は 12 例中 11 例であった。内分泌 irAE を除き、Grade 2 以上の irAE はいずれも対症療法又はステロイド投与によって Grade 1 以下に回復した。Grade 3 の肝臓 irAE（AST 増加及び ALT 増加）もステロイド投与により回復した。

表 2.1.4.1.5.2-1 導入期における免疫に関連した有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE 3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	12 (60.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	0	0	9 (45.0)
発疹	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	7 (35.0)
そう痒症	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
脱毛症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	3 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
下痢	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
免疫系障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
過敏症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 31

表 2.1.4.1.5.2-2 導入期にGrade 2 以上の免疫に関連した有害事象が認められた被験者における発現までの時間と回復までの時間(CA184396
試験：治験薬投与例)

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 3

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	irAE GRADE (CLASS)	irAE FIRST ONSET DATE/ LONGEST irAE ONSET/ RESOLUTION DATE	TIME TO ONSET		LONGEST irAE TIME TO RESOLUTION		LONGEST irAE RESOLUTION
				DAYS	WEEKS	DAYS	WEEKS	
CA184396-1-39623		GRADE \geq 2 (GI IRAES)		29	4.1	15	2.1	RESOLVED
CA184396-2-39614		GRADE \geq 2 (SKIN IRAES)		54	7.7	22	3.1	RESOLVED
CA184396-3-39605		GRADE \geq 2 (SKIN IRAES)		27	3.9	58	8.3	RESOLVED
CA184396-3-39606		GRADE \geq 2 (ENDOCRINE IRAES)		95	13.6	108	15.4	UNRESOLVED
		GRADE \geq 2 (SKIN IRAES)		41	5.9	98	14.0	RESOLVED

===== MedDRA Version 17.0

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Time to resolution is not computed for grade 5 irAE.

This analysis is not performed for neurological and other irAE.

If longest irAE did not resolve, subjects who completed induction are censored at the earliest of 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbmd/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmd/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ae-irae-anal-v02.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 10:31

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	irAE GRADE (CLASS)	irAE FIRST ONSET DATE/ LONGEST irAE ONSET/ RESOLUTION DATE	TIME TO ONSET		LONGEST irAE TIME TO RESOLUTION		LONGEST irAE RESOLUTION
				DAYS	WEEKS	DAYS	WEEKS	
CA184396-3-39606		GRADE \geq 3 (ENDOCRINE IRAES)		95	13.6	108	15.4	UNRESOLVED
CA184396-5-39601		GRADE \geq 2 (HEPATIC IRAES)		8	1.1	6	0.9	RESOLVED
		GRADE \geq 3 (HEPATIC IRAES)		10	1.4	4	0.6	RESOLVED
CA184396-6-39615		GRADE \geq 2 (HEPATIC IRAES)		57	8.1	5	0.7	RESOLVED
		GRADE \geq 3 (HEPATIC IRAES)		57	8.1	5	0.7	RESOLVED

===== MedDRA Version 17.0

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Time to resolution is not computed for grade 5 irAE.

This analysis is not performed for neurological and other irAE.

If longest irAE did not resolve, subjects who completed induction are censored at the earliest of 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ae-irae-anal-v02.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 10:31

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB

SUBJECT	FIRST/ LAST DOSE DATE	irAE GRADE (CLASS)	irAE FIRST ONSET DATE/ LONGEST irAE ONSET/ RESOLUTION DATE	TIME TO ONSET		LONGEST irAE TIME TO RESOLUTION		LONGEST irAE RESOLUTION
				DAYS	WEEKS	DAYS	WEEKS	
CA184396-6-39621		GRADE >= 2 (SKIN IRAES)		50	7.1	45	6.4	RESOLVED

===== MedDRA Version 17.0

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Time to resolution is not computed for grade 5 irAE.

This analysis is not performed for neurological and other irAE.

If longest irAE did not resolve, subjects who completed induction are censored at the earliest of 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbmdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbmdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ae-irae-anal-v02.sas

EXTRACT DATE: -20

RUN DATE: -20 10:31

表 2.1.4.1.5.2-3 免疫に関連した有害事象の一覧（CA184396 試験：治験薬投与例）

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB															
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	-SYSTEM CLASS	ORGAN	-PREFERRED TERM	-REPORTED TERM (MedDRA Version 17.0)	CTC GRADE	1 DRUG RELATED	2 ACTION TAKEN	3 TREATMENT REQUIRED	4 OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184396-1-39622			1			-免疫系障害		-過敏症	-ALLERGIC REACTION (FEVER)	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			23			-臨床検査		-アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-ALT INCREASED	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			30			-臨床検査		-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			38			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
								-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							
			86			-臨床検査		-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
CA184396-1-39623			18			-胃腸障害		-下痢	-DIARRHEA	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			29			-胃腸障害		-下痢	-DIARRHEA	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			43			-胃腸障害		-下痢	-DIARRHEA	1	1 RELATED	2 DOSE WAS DELAYED	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184396-1-39624			2			-胃腸障害		-下痢	-DIARRHEA	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			10			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			35			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
CA184396-2-39614			54			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			75			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184396-3-39605			27			-皮膚および皮下組織障害		-発疹	-RASH	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB														
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	-SYSTEM ORGAN CLASS	-PREFERRED TERM	-REPORTED TERM (MedDRA Version 17.0)	CTC GRADE	1 DRUG RELATED	2 ACTION TAKEN	3 TREATMENT REQUIRED	4 OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184396-3-39606			84			-皮膚および皮下組織障害	-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			41			-皮膚および皮下組織障害	-そう痒症	-PRURITUS	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			95		C	-代謝および栄養障害	-糖尿病	-DIABETES	3	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 DID NOT RESOLVE	HOSPITALIZATION/PROLONGATION
			138			-皮膚および皮下組織障害	-そう痒症	-PRURITUS	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184396-3-39607			174#		C	-皮膚および皮下組織障害	-尋常性白斑	-VITILIGO	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			197#		C	-内分泌障害	低下症	-HYPOTHYROIDISM	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
CA184396-3-39612			43			-皮膚および皮下組織障害	-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184396-4-39618			8			-皮膚および皮下組織障害	-そう痒症	-PRURITUS	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184396-5-39601			8			-臨床検査	-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			8			-臨床検査	-血中ビリルビン増加	-T-BIL INCREASED	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS
			9			-臨床検査	-アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-ALT INCREASED	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALIZATION/PROLONGATION
			9			-臨床検査	-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALIZATION/PROLONGATION
			10			-臨床検査	-アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-ALT INCREASED	3	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALIZATION/PROLONGATION
			10			-臨床検査	-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALIZATION/PROLONGATION

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB															
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	-SYSTEM ORGAN CLASS	-PREFERRED TERM	-REPORTED TERM (MedDRA Version 17.0)		CTC GRADE	1 DRUG RELATED	3 TREATMENT REQUIRED		4 OUTCOME	SAE CATEGORY
												2 ACTION TAKEN			
							ン酸アミノ トランス フェラーゼ 増加								OLONGATIO N
			13			-臨床検査	-アラニンア ミノトラン スフェラー ゼ増加	-ALT INCREASED	1	1	RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALI ZATION/PR OLONGATIO N
			15			-臨床検査	-アスパラギ ン酸アミノ トランス フェラーゼ 増加	-AST INCREASED	1	1	RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALI ZATION/PR OLONGATIO N
CA184396- 6-39615			50			-臨床検査	-アスパラギ ン酸アミノ トランス フェラーゼ 増加	-AST INCREASED	1	1	RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIO US
			57			-臨床検査	-アラニンア ミノトラン スフェラー ゼ増加	-ALT INCREASED	2	1	RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIO US
			57			-臨床検査	-アスパラギ ン酸アミノ トランス フェラーゼ 増加	-AST INCREASED	3	1	RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIO US
			58			-臨床検査	-アラニンア ミノトラン スフェラー ゼ増加	-ALT INCREASED	2	1	RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALI ZATION/PR OLONGATIO N
			58			-臨床検査	-アスパラギ ン酸アミノ トランス フェラーゼ 増加	-AST INCREASED	2	1	RELATED	2 NONE	3 YES	4 RESOLVED	HOSPITALI ZATION/PR OLONGATIO N
			61		C	-臨床検査	-アラニンア ミノトラン スフェラー	-ALT INCREASED	1	1	RELATED	2 DOSE WAS DELAYED	3 YES	4 DID NOT RESOLVE	HOSPITALI ZATION/PR OLONGATIO N

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB																
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	-SYSTEM ORGAN CLASS	-PREFERRED TERM	-REPORTED TERM (MedDRA Version 17.0)	CTC GRADE	1 DRUG RELATED	2 ACTION TAKEN	3	4 OUTCOME	SAE CATEGORY		
								TREATMENT REQUIRED								
CA184396-6-39617			61		C	-臨床検査	ゼ増加 -アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-AST INCREASED	1	1 RELATED	2 DOSE WAS DELAYED	3 YES	4 DID NOT RESOLVE	HOSPITALIZATION/PROLONGATION		
			78		C	-皮膚および皮下組織障害	-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS		
			103		C	-皮膚および皮下組織障害	-脱毛症	-ALOPECIA	1	1 RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS		
			169#			-内分泌障害	-下垂体機能低下症	-HYPOPITUITARISM	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS		
			184#		C	-内分泌障害	-下垂体機能低下症	-HYPOPITUITARISM	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4 DID NOT RESOLVE	HOSPITALIZATION/PROLONGATION		
CA184396-6-39621			50			-皮膚および皮下組織障害	-発疹	-RASH	2	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS		
			94			-皮膚および皮下組織障害	-発疹	-RASH	1	1 RELATED	2 NONE	3 YES	4	NON-SERIOUS		

= POST-STUDY EVENT, MORE THAN 90 DAYS AFTER THE LAST DOSE DATE

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ae-lae-v05.sas

EXTRACT DA 20
RUN DATE: 1-31

消化管 irAE

消化管 irAE の結果を表 2.1.4.1.5.2-4 に示す。

消化管 irAE は 10.0% (2 例) に認められ、その内訳は Grade 1 と 2 の下痢が各 1 例であった。Grade 3 又は 4 の消化管 irAE は認められなかった。被験者 (CA184396-1-39623) は、Day 18 に Grade 1 の下痢を発現した。Day 29 に Grade 2 に悪化したが、ステロイドによる治療により Day 43 に Grade 1 まで回復した。本被験者は Ipilimumab の 3 回目の投与を延期したが、中止することなく 4 回の投与を完遂した。別の 1 例 (CA184396-1-39624) は、Day 2 に Grade 1 の下痢を認め、処置なく Day 4 に回復した。

表 2.1.4.1.5.2-4 導入期における消化管irAE（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY GASTROINTESTINAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
胃腸障害	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
下痢	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11/31

肝臓 irAE

肝臓 irAE の結果を表 2.1.4.1.5.2-5 に示す。

肝臓 irAE は、15.0% (3 例) に認められた。3 例の内訳は、Grade 2 の AST 増加、Grade 3 の ALT 増加及び Grade 2 の血中ビリルビン増加が認められた被験者が 1 例 (CA184396-5-39601)、Grade 3 の AST 増加及び Grade 2 の ALT 増加が認められた被験者が 1 例 (CA184396-6-39615)、Grade 1 の AST 増加及び ALT 増加が認められた被験者が 1 例 (CA184396-1-39622) であった。Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加を含め、いずれも無症候性の肝機能検査値異常であった。

Grade 3 の ALT 増加を認めた被験者 (CA184396-5-39601) は、Day 8 に Grade 1 の AST 増加 (38 U/L) 及び Grade 2 の血中ビリルビン増加 (1.8 mg/dL) を認め、Day 9 に Grade 2 の ALT 増加 (111 U/L) を認めた。同日、血中ビリルビン増加は回復した (1.1 mg/dL)。Day 9 にステロイドの経口投与を行ったが、Day 10 に ALT は Grade 3 (213 U/L)、AST は Grade 2 (146 U/L) に悪化したため、ステロイドの静脈内投与を行った。Day 13 に ALT は Grade 1 (78 U/L) となり、AST (22 U/L) も回復した。Day 15 に再び Grade 1 の AST 増加 (39 U/L) が認められたが、Day 17 に回復した (23 U/L)。ステロイド静脈内投与は漸減しながら継続し、Day 22 に ALT 増加は回復した (33 U/L)。本被験者は延期又は中止することなく Ipilimumab の 4 回の投与を完遂し、その後、肝機能検査値の上昇は認められなかった。

Grade 3 の AST 増加を認めた被験者 (CA184396-6-39615) は、Day 50 に Grade 1 の AST 増加 (30 U/L) を認めた。Day 57 に AST は Grade 3 (143 U/L) に悪化し、さらに同日、Grade 2 の ALT 増加 (130 U/L) を認めた。Day 58 にステロイドによる治療なしで AST は Grade 2 に改善し (124 U/L)、ALT も減少した (122 U/L)。被験者は精査のため入院し、AST 増加及び ALT 増加は重篤な有害事象として報告された。Ipilimumab 投与は延期され、ステロイド静脈内投与が行われた。AST 及び ALT は Day 61 に Grade 1 まで回復した (AST : 46 U/L、ALT : 77 U/L)。Ipilimumab の 4 回目の投与は、Day 68 に再開された。その後、肝機能検査値の上昇は認められなかった。

残る 1 例 (CA184396-1-39622) も投与中止をすることなく Ipilimumab の投与継続が可能であり、4 回の Ipilimumab の投与を完了した。

表 2.1.4.1.5.2-5 導入期における肝臓irAE（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY LIVER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	3 (15.0)
臨床検査	1 (5.0)	0	2 (10.0)	0	0	0	3 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	3 (15.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DATE: 2020-11-31
RUN DATE: 2020-11-31

内分泌 irAE

内分泌 irAE の結果を表 2.1.4.1.5.2-6 に示す。内分泌 irAE は 5.0% (1 例) に認められ、Grade 3 の糖尿病であった。

Grade 3 の糖尿病を発現した被験者 (CA184396-3-39606) は、Day 41 に治験薬と関連のある Grade 2 のそう痒症のため局所ステロイド治療を受け、Day 62 の Ipilimumab の 4 回目の投与の後、Day 83 に PD となった。最終投与から 33 日後の Day 95 に食欲不振、悪心、嘔吐、脱水などの症状により入院し、入院時の検査により糖尿病 (血糖値 376 mg/dL、HbA1c 9.2%) が認められた。本被験者に糖尿病の既往歴はなかった。また、本被験者の抗 GAD 抗体を測定したところ弱陽性であった。治験責任医師等は糖尿病を治験薬と関連ありと判断した。糖尿病はインスリン及び経口糖尿病薬 (ナテグリニド、ボグリボース及びテナリグリプチン) による治療を受け、状態は改善し、Day 104 に血糖値は 159 mg/dL となり、Day 138 の HbA1c は 7.7% であった。被験者は退院し、経口糖尿病薬は投与中止され、インスリンにより管理された。データベースロック時点で糖尿病は継続していた。

なお、投与終了後 90 日超に、2 例に内分泌 irAE が認められ、その内訳は、Grade 2 の下垂体機能低下症が 1 例、Grade 1 の甲状腺機能低下症が 1 例であった。被験者 (CA184396-6-39617) は Day 169 に Grade 2 の下垂体機能低下症を認め、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、レボチロキシンにより治療され、被験者の状態は改善傾向を認めた。その後、ステロイドの投与量は減量され、ホルモン補充療法により管理された。別の 1 例 (CA184396-3-39607) は Day 197 に Grade 1 の甲状腺機能低下症を認め、処置は行われていない。いずれの事象もデータベースロック時点で継続していた。

表 2.1.4.1.5.2-6 導入期における内分泌irAE（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1-31

皮膚 irAE

皮膚 irAE の結果を表 2.1.4.1.5.2-7 に示す。

皮膚 irAE は 45.0% (9 例) に認められ、PT 別に、発疹 (35.0%、7 例)、そう痒症 (10.0%、2 例)、脱毛 (5.0%、1 例) であった。皮膚 irAE はいずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 1 が 25.0% (5 例)、Grade 2 が 20.0% (4 例) であった。Grade 3 以上の皮膚 irAE は認められなかった。

Grade 2 の皮膚 irAE を発現した被験者のうち、CA184396-2-39614 は、Day 54 に Grade 2 の発疹を発現し、外用及び経口ステロイドを用いて Day 75 に Grade 1 に回復した。CA184396-3-39605 は、Day 27 に Grade 2 の発疹を発現し、外用ステロイドを用いて Day 84 に Grade 1 に回復した。CA184396-3-39606 は、Day 41 に Grade 2 のそう痒症を発現し、外用ステロイドを用いて Day 138 に Grade 1 に回復した。CA184396-6-39621 は、Day 50 に Grade 2 の発疹を発現し、外用ステロイドを用いて Day 94 に Grade 1 に回復した。

なお、投与終了後 90 日超の Day 174 に、1 例の被験者 (CA184396-3-39606) に皮膚 irAE として Grade 1 の尋常性白斑を認めたが、処置は必要としなかった。

すべての皮膚 irAE は、処置を行うことなく、又は対症療法若しくはステロイド投与により回復したか、データベースロック時点で Grade 1 を継続していた。

表 2.1.4.1.5.2-7 導入期における皮膚irAE（CA184396 試験：治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY SKIN IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	0	0	9 (45.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	0	0	9 (45.0)
発疹	4 (20.0)	3 (15.0)	0	0	0	0	7 (35.0)
そう痒症	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
脱毛症	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DATE: 2011-11-20

RUN DATE: 2011-11-31

神経系 irAE

神経系 irAE は認められなかった。

その他の irAE

その他の irAE は、Grade 1 の過敏症の 1 例のみであった。本症例の詳細は 2.1.4.1.5.3 項に示す。

2.1.4.1.5.3 Infusion reaction

Infusion reaction を発現した被験者の一覧を表 2.1.4.1.5.3-1 に示す。

その他の特に注目すべき有害事象である「Infusion reaction の可能性のある事象」として、Grade 1 の過敏症が 1 例に認められた。本事象は Day 1 に発現したが、処置なく回復し、その後の Ipilimumab 投与においても再発は認められなかった。なお、本被験者における Ipilimumab に対する抗薬物抗体は Week 4 で陽性が認められたものの、それ以外はすべて陰性であった。

表 2.1.4.1.5.3-1 導入期においてInfusion reactionを発現した被験者の一覧（CA184396 試験：治験薬投与例）

TREATMENT REGIMEN = 3 MG/KG IPILIMUMAB															
SUBJECT	FIRST DOSE	LAST DOSE	STUDY		RESOLUTION	-SYSTEM ORGAN	-PREFERRED	-REPORTED TERM		1 DRUG	3		TREATMENT	SAE	
	DATE	DATE	DAY	ONSET DATE	DATE	CLASS	TERM	(MedDRA Version	CTC	GRADE	RELATED	2 ACTION	TAKEN REQUIRED	4 OUTCOME	CATEGORY
CA184396-1-39622			1			-免疫系障害	-過敏症	-ALLERGIC REACTION (FEVER)	1	1	RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rl-ae-lae-v05.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-31
RUN DATE: 2011-01-31

2.1.4.2 国内CA184113 試験

CA184113 試験は、日本人の進行性又は転移性の非小細胞肺癌を対象に、Ipilimumab とパクリタキセル/カルボプラチンの併用療法、非盲検、群間増量、第 1 相試験であった。被験者は用量レベル 1 (Ipilimumab 3 mg/kg + パクリタキセル 175 mg/m² / カルボプラチン AUC 6) 又は用量レベル 2 (Ipilimumab 10 mg/kg + パクリタキセル 175 mg/m² / カルボプラチン AUC 6) のいずれかに登録された。

用量制限毒性は、用量レベル 1 で 2 例 (Grade 3 の発熱性好中球減少症及び Grade 4 のアミラーゼ増加が 1 例、Grade 4 の血小板減少症が 1 例)、用量レベル 2 で 1 例 (Grade 3 の腸炎、Grade 3 の総ビリルビン増加、Grade 4 のリパーゼ増加) に認められた。日本人被験者におけるパクリタキセル/カルボプラチン併用療法時の Ipilimumab 10mg/kg の忍容性が確認され、推奨用量は 10 mg/kg と判断された。

10%以上に認められた有害事象を重症度別に付録 9-62 に示す。有害事象は、治験薬投与を受けた全 15 例において認められた。用量レベル 1 に登録された 8 例中 4 例以上にみられた有害事象は、関節痛 (8 例)、末梢性感覚ニューロパチー (7 例)、好中球減少症 (7 例)、食欲減退 (7 例)、脱毛症 (6 例)、発疹 (6 例)、悪心 (5 例)、筋肉痛 (5 例)、心電図 QT 延長 (4 例)、体重減少 (4 例)、便秘 (4 例) 及び白血球減少症 (4 例) であった。また Grade 3 又は 4 の有害事象は全 8 例に認められ、このうち 2 例以上認められた事象は好中球減少症 (7 例)、白血球減少症 (4 例)、リンパ球減少症 (2 例)、アミラーゼ増加 (2 例) であった。用量レベル 2 に登録された 7 例中 4 例以上にみられた有害事象は、好中球減少症 (7 例)、脱毛症 (7 例)、関節痛 (6 例)、末梢性感覚ニューロパチー (6 例)、食欲減退 (6 例)、便秘 (5 例)、発疹 (5 例)、疲労 (5 例)、悪心 (4 例)、そう痒症 (4 例) 及びヘモグロビン減少 (4 例) であった。また Grade 3 又は 4 の有害事象は全 7 例に認められ、このうち 2 例以上認められた事象は好中球減少症 (7 例)、ヘモグロビン減少 (4 例) 及び白血球減少症 (2 例) であった。なお用量レベル 1 及び 2 共に、有害事象のほとんどは治験薬と関連ありと判定された。

治験期間中において、死亡例は認められなかった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、用量レベル 1 で 3 例 (Grade 3 の副腎機能不全、Grade 2 の副甲状腺機能低下症、Grade 3 の低ナトリウム血症及び Grade 1 の労作性呼吸困難)、用量レベル 2 で 1 例 (Grade 2 の肺臓炎) に認められた。CA184113 試験における重篤な有害事象の一覧については付録 9-63 に示す。

投与中止に至った有害事象は、用量レベル 1 で 6 例 (このうち Ipilimumab の投与を受けたのは 4 例) に認められ、このうち Ipilimumab 投与後に投与中止に至った有害事象は、副腎機能不全、副甲状腺機能低下症及び低カルシウム血症、網膜出血、血小板減少症が各 1 例であった。用量レベル 2 では 3 例 (全例が Ipilimumab の投与を受けた) に認められ、下痢及び発熱、好中球減少症、肺臓炎が各 1 例であった。

irAE は、Ipilimumab の投与を受けた全 12 例において認められた。用量レベル 1 において 2 例以上認められた irAE は、発疹 (5 例)、下痢 (3 例)、感覚鈍麻 (2 例) であった。用量レベル 2 にお

いて 2 例以上認められた irAE は、末梢性感覚ニューロパチー（5 例）、発疹（3 例）、脱毛症（2 例）、そう痒症（2 例）であった。Grade 3 又は 4 の irAE は用量レベル 1 で 2 例（Grade 4 のアミラーゼ増加が 1 例、Grade 3 の副腎機能不全が 1 例）、用量レベル 2 で 2 例（Grade 3 の腸炎、Grade 3 の血中ビリルビン増加及び Grade 4 のリパーゼ増加が 1 例、Grade 3 の γ -GTP 増加が 1 例）に認められた。なお irAE の管理アルゴリズムに基づき、Grade 3 の副腎機能不全についてはステロイド経口剤による治療が実施され、追跡調査終了時まで継続された。また、Grade 3 の腸炎についてはステロイド静脈内投与が実施され、速やかに回復した。それ以外の Grade 3 又は 4 の irAE についてもすべて回復した。

2.1.5 その他の試験

2.1.5.1 CA184024 試験

CA184024 試験は、未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用療法と DTIC の単独療法を比較した、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検試験であった。CA184024 試験における転帰死亡の有害事象が認められた被験者の一覧と重篤な有害事象を発現した被験者の一覧については、それぞれ付録 9-64 及び付録 9-65 に示す。試験の概要と結果については、モジュール 2.7.6 に示す。

2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別に分類した irAE を重要な有害事象として評価し、それぞれ「その他の重要な有害事象」の項に記載した。

2.3 個別症例の詳細（経過）

死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細な経過は、各試験の治験総括報告書に示す。評価資料については、死亡及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の個別症例の詳細な経過をモジュール 2.7.6 に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 Ipilimumab 3 mg/kgの安全性評価に用いた試験

3.1.1 血液学的検査異常

導入期における治験薬投与後の血液学的検査異常を表 3.1.1-1 に示す。

MDX010-20 試験のすべての投与群及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、ベースライン時の白血球数、好中球絶対数及び血小板数は 90%以上で基準値範囲内であった。ヘモグロビン値は、いずれの群においてもベースライン時の異常の割合が高かった（約 35%～50%）（モジュール 5.4、Appendix 3.2A¹⁾）。

MDX010-20 試験において、投与後の白血球数、好中球絶対数及び血小板数に異常が認められた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群でそれぞれ 3.3%、5.8%、9.1%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 2.0%、4.0%、4.3%、gp100 群でそれぞれ 7.1%、4.0%、8.7%で、いずれの群でも 90%以上の被験者で基準値範囲内であった。

白血球数、好中球絶対数及び血小板数に認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の好中球絶対数異常は各群の 1%未満であり（Ipilimumab 3 mg/kg 群 0.8%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 0.9%及び gp100 群 0.8%）、Grade 3 又は 4 の白血球数又は血小板数異常はいずれの群にも認められなかった。

投与後のヘモグロビン異常が認められた被験者の割合は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 52.9%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 49.7%及び gp100 群の 52.4%と各群で約半数の被験者にみられたが、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常が認められた被験者の割合は Ipilimumab 3 mg/kg 群で 0.8%（1 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 1.7%（6 例）及び gp100 群で 4.0%（5 例）であった。これらの被験者のうち gp100 群の 1 例を除き、全例でベースライン時にヘモグロビンの異常が認められていた。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、投与後の白血球数、好中球絶対数及び血小板数に異常が認められた被験者の割合はそれぞれ 10.5%（11 例）、5.7%（6 例）及び 6.7%（7 例）であった。白血球数、好中球絶対数及び血小板数に関する Grade 3 又は 4 の異常の発現割合は、いずれも 1.9%（2 例）であった。ヘモグロビン異常全体は 61.0%（64 例）、Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常は 4.8%（5 例）に認められた。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常が認められたこの 5 例うち、1 例を除き全例にベースライン時にヘモグロビン異常が認められていた。

表 3.1.1-1 導入期における投与後の血液学的検査異常（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Hemoglobin	N = 121	N = 352	N = 126	N = 105
Grade 0	57 (47.1)	177 (50.3)	60 (47.6)	41 (39.0)
Grade 1	46 (38.0)	126 (35.8)	42 (33.3)	41 (39.0)
Grade 2	17 (14.0)	43 (12.2)	19 (15.1)	18 (17.1)
Grade 3	1 (0.8)	6 (1.7)	5 (4.0)	4 (3.8)
Grade 4	0	0	0	1 (1.0)
Grade 1-4	64 (52.9)	175 (49.7)	66 (52.4)	64 (61.0)
Grade 3-4	1 (0.8)	6 (1.7)	5 (4.0)	5 (4.8)
WBC	N = 121	N = 352	N = 126	N = 105
Grade 0	117 (96.7)	345 (98.0)	117 (92.9)	94 (89.5)
Grade 1	2 (1.7)	3 (0.9)	7 (5.6)	8 (7.6)
Grade 2	2 (1.7)	4 (1.1)	2 (1.6)	1 (1.0)
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	2 (1.9)
Grade 1-4	4 (3.3)	7 (2.0)	9 (7.1)	11 (10.5)
Grade 3-4	0	0	0	2 (1.9)
Absolute Neutrophil Count	N = 121	N = 352	N = 126	N = 105
Grade 0	114 (94.2)	338 (96.0)	121 (96.0)	99 (94.3)
Grade 1	3 (2.5)	8 (2.3)	3 (2.4)	3 (2.9)
Grade 2	3 (2.5)	3 (0.9)	1 (0.8)	1 (1.0)
Grade 3	1 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (1.0)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)
Grade 1-4	7 (5.8)	14 (4.0)	5 (4.0)	6 (5.7)
Grade 3-4	1 (0.8)	3 (0.9)	1 (0.8)	2 (1.9)
Platelet Count	N = 121	N = 349	N = 126	N = 105
Grade 0	110 (90.9)	334 (95.7)	115 (91.3)	98 (93.3)
Grade 1	10 (8.3)	13 (3.7)	11 (8.7)	4 (3.8)
Grade 2	1 (0.8)	2 (0.6)	0	1 (1.0)
Grade 3	0	0	0	1 (1.0)
Grade 4	0	0	0	1 (1.0)
Grade 1-4	11 (9.1)	15 (4.3)	11 (8.7)	7 (6.7)
Grade 3-4	0	0	0	2 (1.9)

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after
induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_labsum.sas

EXTRACT DATE: 2011-01-01
RUN DATE: 2011-01-01

Source: SCS-A Appendix 3.1A

3.1.2 血液生化学検査

3.1.2.1 肝機能検査異常

導入期における治験薬投与後の肝機能検査異常を表 3.1.2.1-1 に示す。

MDX010-20 試験のすべての投与群及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、ベースライン時の ALT、AST、総ビリルビンはほとんどの被験者で基準値範囲内であった（ALT 及び AST：約 90～95%、総ビリルビン：約 97%）。ALP はいずれの群においてもベースライン時の異常の割合が比較的高かった（約 10～20%）（モジュール 5.4、Appendix 3.4A¹⁾）。

MDX010-20 試験において、投与後の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に異常が認められた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群でそれぞれ 22.3%、26.4%、5.8%、27.3%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 15.6%、18.5%、4.5%、25.5%、gp100 群でそれぞれ 14.3%、17.5%、1.6%、28.1%であった。

ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に関して認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 で、Grade 3 又は 4 の異常は、ALT 及び AST は各群で 2%未満（Ipilimumab 3 mg/kg 群で各 1.7%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 1.1%、1.7%、gp100 群で各 0.8%）、総ビリルビンは各群で 1%未満（0.8%、0.6%、0.0%）であった。Grade 3 又は 4 の ALP 異常は、Ipilimumab 3 mg/kg 群 3.3%（4 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 1.7%（6 例）及び gp100 群 0.8%（1 例）に認められた。このうちのすべてが Grade 3 で Grade 4 は認められなかった。また、Grade 3 又は 4 の ALP 異常が認められた被験者のほとんどでベースライン時に異常が認められており、Ipilimumab 3 mg/kg 群では 4 例全例にベースライン時の ALP 異常が認められていた。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、投与後の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に異常が認められた被験者の割合はそれぞれ 30.8%、31.7%、11.5%、40.4%であった。ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に関して認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の異常の割合はそれぞれ 1.9%（2 例）、1.0%（1 例）、2.9%（3 例）及び 6.7%（7 例）であった。この ALP 異常が認められた 7 例はすべて Grade 3 であり、全例にベースライン時の ALP 異常が認められていた。

表 3.1.2.1-1 導入期における投与後の肝機能検査異常 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群: 治験薬投与例)

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ALT	N = 121	N = 352	N = 126	N = 104
Grade 0	94 (77.7)	297 (84.4)	108 (85.7)	72 (69.2)
Grade 1	22 (18.2)	44 (12.5)	16 (12.7)	26 (25.0)
Grade 2	3 (2.5)	7 (2.0)	1 (0.8)	4 (3.8)
Grade 3	2 (1.7)	3 (0.9)	1 (0.8)	2 (1.9)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	0
Grade 1-4	27 (22.3)	55 (15.6)	18 (14.3)	32 (30.8)
Grade 3-4	2 (1.7)	4 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.9)
AST	N = 121	N = 352	N = 126	N = 104
Grade 0	89 (73.6)	287 (81.5)	104 (82.5)	71 (68.3)
Grade 1	26 (21.5)	54 (15.3)	19 (15.1)	24 (23.1)
Grade 2	4 (3.3)	5 (1.4)	2 (1.6)	8 (7.7)
Grade 3	2 (1.7)	5 (1.4)	1 (0.8)	1 (1.0)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	0
Grade 1-4	32 (26.4)	65 (18.5)	22 (17.5)	33 (31.7)
Grade 3-4	2 (1.7)	6 (1.7)	1 (0.8)	1 (1.0)
Total Bilirubin	N = 121	N = 353	N = 127	N = 104
Grade 0	114 (94.2)	337 (95.5)	125 (98.4)	92 (88.5)
Grade 1	4 (3.3)	9 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.9)
Grade 2	2 (1.7)	5 (1.4)	1 (0.8)	6 (5.8)
Grade 3	1 (0.8)	2 (0.6)	0	2 (1.9)
Grade 4	0	0	0	1 (1.0)
Grade 1-4	7 (5.8)	16 (4.5)	2 (1.6)	12 (11.5)
Grade 3-4	1 (0.8)	2 (0.6)	0	3 (2.9)
Alkaline Phosphatase	N = 121	N = 353	N = 128	N = 104
Grade 0	88 (72.7)	263 (74.5)	92 (71.9)	62 (59.6)
Grade 1	24 (19.8)	67 (19.0)	31 (24.2)	27 (26.0)
Grade 2	5 (4.1)	17 (4.8)	4 (3.1)	8 (7.7)
Grade 3	4 (3.3)	6 (1.7)	1 (0.8)	7 (6.7)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 1-4	33 (27.3)	90 (25.5)	36 (28.1)	42 (40.4)
Grade 3-4	4 (3.3)	6 (1.7)	1 (0.8)	7 (6.7)

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_labsum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED] 01

Source: SCS-A Appendix 3.3A

3.1.2.1.1 薬物性肝障害（DILI）

MDX010-20 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験では、治験薬によって重度の肝障害（死亡に至る又は肝移植を要する不可逆の肝不全）が引き起こされた可能性を検討するため、以下の基準を設定し、薬物性肝障害（以下、DILI）について評価した。

- 対照群と比べ ULN の 3 倍以上の ALT 及び AST 上昇
- 胆汁うっ滞の所見（ALP 上昇）がなく、ULN の 2 倍以上の総ビリルビン上昇又は ULN の 3 倍以上のトランスアミナーゼの上昇
- A 型、B 型、C 型肝炎、急性肝疾患、肝障害誘発能がある他の薬剤の併用など、トランスアミナーゼ及び総ビリルビンを上昇させるその他の要因がないこと。

MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、上記の基準に基づき、DILI と判断された被験者はいなかった（モジュール 5.4、Appendix 2.6¹⁾）が、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例（M20-007-0059）が多臓器不全を伴う肝不全のために死亡した。本症例については、2.1.1.2 項及び 2.1.1.4.2.3 に示した。

3.1.2.2 腎機能検査異常

導入期における治験薬投与後に発現した腎機能検査異常を表 3.1.2.2-1 に示す。

MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、ベースラインのクレアチニン値はそれぞれ約 92～96%及び約 88%で基準値範囲内であった（モジュール 5.4、Appendix 3.8A¹⁾）。

MDX010-20 試験では、投与後のクレアチニン値に異常が認められた被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 9.9%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 9.9%、gp100 群で 10.9%であり、いずれの群でも約 90%で基準値範囲内であった。

投与後のクレアチニン異常はほとんどが Grade 1 であり（Ipilimumab 3 mg/kg 群の 8.3%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 8.2%、gp100 群の 8.6%）、Grade 2 はそれぞれ 1.7%、1.4%、2.3% であった。Grade 3 の異常は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 0.3%（1 例）のみであり、Grade 4 はいずれの群でも認められなかった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、投与後のクレアチニン値に異常が認められた被験者の割合は 14.4%であり、ほとんどが基準値範囲内であった。認められたクレアチニン異常のうち、ほとんどが Grade 1（10.6%）及び Grade 2（2.9%）であり、Grade 3 は 1.0%（1 例）に認められたのみであった。Grade 4 は認められなかった。

表 3.1.2.2-1 導入期における投与後の腎機能検査異常 (MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群: 治験薬投与例)

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Creatinine	N = 121	N = 353	N = 128	N = 104
Grade 0	109 (90.1)	318 (90.1)	114 (89.1)	89 (85.6)
Grade 1	10 (8.3)	29 (8.2)	11 (8.6)	11 (10.6)
Grade 2	2 (1.7)	5 (1.4)	3 (2.3)	3 (2.9)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 1-4	12 (9.9)	35 (9.9)	14 (10.9)	15 (14.4)
Grade 3-4	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after
induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010
PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_labsum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1[REDACTED]0

Source: SCS-A Appendix 3.7A

3.2 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験

3.2.1 血液学的検査異常

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における血液学的検査異常を付録 9-66 に示す。

ベースライン時の白血球数、好中球絶対数、血小板数は、ほとんどが基準値範囲内であった（化学療法未治療例：98.5%、97.8%、97.8%、化学療法既治療例：94.3%、96.9%、94.5%）（モジュール 5.4、Appendix A.3.2B²⁾）。治験薬投与後に認められた白血球数、好中球絶対数及び血小板数における異常の割合は化学療法未治療例でそれぞれ 5.9%、5.9%、16.2%、化学療法既治療例でそれぞれ 4.1%、4.9%、5.9%であった。認められた異常はほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の白血球数の異常の割合は化学療法未治療例で 1.5%（136 例中 2 例）、化学療法既治療例で 0.4%（513 例中 2 例）であり、Grade 3 又は 4 の好中球絶対数の異常の割合は化学療法未治療例で 0.7%（136 例中 1 例）、化学療法既治療例で 1.2%（513 例中 6 例）であった。Grade 3 又は 4 の血小板数の異常は化学療法未治療例では認められず、化学療法既治療例では 0.4%（510 例中 2 例）に認められた。

ベースライン時のヘモグロビン値は化学療法未治療例の 76.5%、化学療法既治療例の 61.2%で基準値範囲内であった。治験薬投与後のヘモグロビン異常は化学療法未治療例の 44.1%、化学療法既治療例の 53.6%に報告されたものの、ほとんどが Grade 1（化学療法未治療例：35.3%、化学療法既治療例：37.6%）又は Grade 2（化学療法未治療例：8.8%、化学療法既治療例：13.6%）であった。Grade 3 又は 4 のヘモグロビン異常は化学療法未治療例では認められず、化学療法既治療例の 2.3%（513 例中 12 例）で認められた。

未治療例及び既治療例

導入期における血液学的検査異常を付録 9-67 に示す。

ベースライン時の白血球数、好中球絶対数、血小板数はほとんどが基準値範囲内であった（未治療例：それぞれ 96.2%、100.0%、98.1%、既治療例：95.1%、96.8%、94.9%）（モジュール 5.4、Appendix A.3.2A²⁾）。治験薬投与後に認められた白血球数、好中球絶対数及び血小板の異常の割合は、未治療例でそれぞれ 15.1%、11.3%、18.9%、既治療例でそれぞれ 3.5%、4.5%、7.1%であったが、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の白血球数の異常の割合は未治療例で 3.8%（53 例中 2 例）、既治療例で 0.3%（596 例中 2 例）であり、Grade 3 又は 4 の好中球絶対数の異常の割合は未治療例で 1.9%（53 例中 1 例）、既治療例で 1.0%（596 例中 6 例）であった。Grade 3 又は 4 の血小板数の異常は未治療例では認められず、既治療例では 0.3%（593 例中 2 例）に報告された。

ベースライン時のヘモグロビン値は未治療例の 79.2%、既治療例の 63.1%で基準値範囲内であった（モジュール 5.4、Appendix A.3.2A²⁾）。治験薬投与後のヘモグロビン異常は未治療例の 49.1%、既治療例の 51.8%に報告されたものの、ほとんどが Grade 1（未治療例：41.5%、既治療例：36.7%）又は Grade 2（未治療例：7.5%、既治療例：13.1%）であった。Grade 3～4 は未治療例では認められず、既治療例では 2.0%（596 例中 12 例）に報告された。

3.2.2 血液生化学検査

3.2.2.1 肝機能検査異常

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期における肝機能検査異常を付録 9-68 に示す。

ベースライン時の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP は、ほとんどの被験者で基準値範囲内であった（化学療法未治療例：それぞれ 95.6%、94.1%、95.6%及び 84.4%、化学療法既治療例：93.0%、90.4%、97.9%及び 85.8%）（モジュール 5.4、Appendix A.3.4B²⁾）。治験薬投与後に認められた ALT、AST、総ビリルビン及び ALP の異常の割合は化学療法未治療例でそれぞれ 14.8%、16.3%、6.7%、27.4%、化学療法既治療例でそれぞれ 20.3%、24.0%、6.4%、29.4%であった。いずれの集団でも、ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に関して認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3～4 の異常の割合は化学療法未治療例でそれぞれ 3.0%（135 例中 4 例）、1.5%（135 例中 2 例）、0.7%（135 例中 1 例）、0.7%（135 例中 1 例）、化学療法既治療例でそれぞれ 1.4%（513 例中 7 例）、1.6%（513 例中 8 例）、1.0%（514 例中 5 例）、3.1%（514 例中 16 例）であった。いずれの検査値についても化学療法未治療例では Grade 4 は認められず、化学療法既治療例では Grade 4 の ALT、AST 及び総ビリルビンの異常が各 0.2%（1 例）に認められた。

未治療例及び既治療例

導入期における肝機能検査を付録 9-69 に示す。

ベースラインでの ALT、AST、総ビリルビン及び ALP は、未治療及び既治療例のほとんどで基準値範囲内であった（未治療例：それぞれ 96.2%、92.3%、98.1%及び 90.4%、既治療例：93.3%、91.1%、97.3%及び 85.1%）（モジュール 5.4、Appendix A.3.4A²⁾）。いずれの集団でも、ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に関して認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3～4 の異常の割合は未治療例でそれぞれ 5.8%（52 例中 3 例）、3.8%（52 例中 2 例）、1.9%（52 例中 1 例）、1.9%（52 例中 1 例）、既治療例でそれぞれ 1.3%（596 例中 8 例）、1.3%（596 例中 8 例）、0.8%（597 例中 5 例）、2.7%（597 例中 16 例）であった。既治療例で認められた ALT、AST 及び総ビリルビンの Grade 4 の異常 [各 0.2%（1 例）] は、それぞれ化学療法既治療例と同じ症例であった。

3.2.2.1.1 薬物性肝障害（DILI）

MDX010-20 試験の全投与群及び CA184004 試験及び CA184022 試験の 3 mg 群において、DILI と判断された被験者はいなかった（3.1.2.1.1 項参照）。上記の試験に MDX010-08 試験を加えて前治療有無別の Ipilimumab 3 mg の安全性を検討した海外 4 試験の統合データにおいて、DILI のデータは得られていない。

3.2.2.2 腎機能検査異常

化学療法未治療例及び化学療法既治療例

導入期の腎機能検査異常を付録 9-70 に示す。

ベースライン時のクレアチニン値は、化学療法未治療例及び化学療法既治療例でほとんどが基準値範囲内であった（94.8%及び93.6%；モジュール 5.4、Appendix A.3.8B²⁾）。治験薬投与後にクレアチニン異常が認められた割合は、化学療法未治療例で 10.4%、化学療法既治療例で 11.1%であった。このうちほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 のクレアチニン異常の割合は、化学療法未治療例で 0.7%（135 例中 1 例）、化学療法既治療例で 0.4%（514 例中 2 例）であった。これらはいずれも Grade 3 であり、Grade 4 は認められなかった。

未治療例及び既治療例

導入期の腎機能検査異常を付録 9-71 に示す。

ベースラインのクレアチニン値は、未治療例及び既治療例のほとんどで基準値範囲内であった（92.3%及び94.0%；モジュール 5.4、Appendix A.3.8A²⁾）。治験薬投与後のクレアチニン異常が認められた割合は、未治療例で 13.5%、既治療例で 10.7%であった。このうちほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 のクレアチニン異常は、未治療例には認められず、既治療例の 0.5%（597 例中 3 例）にのみ認められた。この 3 例全例が Grade 3 で、Grade 4 は認められなかった。

3.3 国内CA184396 試験

3.3.1 血液学的検査

導入期における治験薬投与後の血液学的検査異常を付録 9-72 に示す。

CA184396 試験において、ベースライン時の白血球数、好中球絶対数及び血小板数は 90%以上で基準値範囲内であった。ヘモグロビン値及びリンパ球絶対数は、ベースライン時の異常の割合が比較的高かった（それぞれ 30.0%、75.0%）（モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.4.2）。

投与後の白血球数、好中球絶対数及び血小板数に異常が認められた被験者は、それぞれ 20 例中 1 例（5.0%）、1 例（5.0%）、4 例（20.0%）であり、それぞれ 1 例ずつ認められた Grade 2 と Grade 3 の血小板異常を除き、すべて Grade 1 であった。

投与後のヘモグロビン異常が認められた被験者は 15 例（75.0%）であったが、Grade 3 のヘモグロビン異常の 2 例（10.0%）を除き、すべて Grade 1 又は 2 であった。投与後のリンパ球絶対数異常が認められた被験者は、13 例（65.0%）であった。ほとんどが Grade 1 又は 2 で、Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数異常が認められた被験者は 3 例（15.0%）であった。

3.3.2 血液生化学検査

3.3.2.1 肝機能検査

導入期における治験薬投与後の肝機能検査異常を付録 9-73 に示す。

CA184396 試験において、ベースライン時の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP はほとんどの被験者で基準値範囲内であった（それぞれ 70%、75%、90%、85%）。（モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.5.2）。

投与後の ALT、AST、総ビリルビン及び ALP に異常が認められた被験者は、それぞれ 11 例（55.0%）、10 例（50.0%）、3 例（15.0%）、10 例（50.0%）であった。ALT、総ビリルビン及び ALP については、Grade 3 の異常がそれぞれ 1 例（5.0%）に認められたが、それらを除き、すべて Grade 1 又は 2 であった。AST については、Grade 3 の異常が 3 例（15.0%）に認められたが、Grade 4 は認められなかった。

3.3.2.2 腎機能検査

導入期における治験薬投与後に発現した腎機能検査異常を付録 9-74 に示す。

CA184396 試験において、ベースラインのクレアチニン値は 20 例中 17 例（85%）で基準値範囲内であった（モジュール 5.3.5.2-1、Table S.7.6.2）。

投与後のクレアチニン値に異常が認められた被験者は、5 例（25.0%）であった。Grade 3 のクレアチニン異常が 1 例（5.0%）に認められたが、それ以外はすべて Grade 1 であった。

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

4.1 バイタルサイン

MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験の各試験において、Ipilimumab の静脈内投与中のバイタルサインを評価したところ、安全性上の懸念は認められなかった。バイタルサインについては、被験者ごとの一覧表を各試験の治験総括報告書に示した。

4.2 心電図間隔

心電図間隔に対する Ipilimumab の影響については、臨床薬理の概要に示した (モジュール 2.7.2)。全般的に、QTc 間隔に対する Ipilimumab 投与による明らかな影響は認められなかった。Ipilimumab による心電図の間隔又はリズムに対する臨床的に重要な変化は認められなかった。詳細な結果は副次目的として Ipilimumab が心電図パラメータに及ぼす影響を評価した CA184004 試験の治験総括報告書に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

Ipilimumab 3 mg/kg を投与した時の安全性に及ぼす内因性要因の影響について、MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群を対象に検討した。検討した内因性要因は、人口統計学的特性 [人種、年齢、体重、性別、女性被験者の年齢、既往歴（自己免疫疾患の家族歴、飲酒歴又は憩室炎若しくは憩室症の既往歴）]、疾患の特性（腫瘍量、ベースライン時の M 分類）であった。これらの内因性要因について、すべての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象、irAE 及び死亡の発現割合を検討した。

5.1.1 人口統計学的特性

5.1.1.1 人種

人種別の安全性の要約を付録 9-75 に示す。

MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群は、ほぼすべての被験者が白人であり、悪性黒色腫の人種分布及び被験者の地理的分布を反映する結果であった。

5.1.1.2 年齢

年齢別の安全性の要約を付録 9-76 に示す。

年齢が 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で Ipilimumab の安全性に年齢が及ぼす影響を評価した。Ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルは 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者で同様であった。

5.1.1.3 体重

体重別の安全性の要約を付録 9-77 に示す。

体重 80 kg 未満の被験者及び体重 80 kg 以上の被験者で Ipilimumab の安全性に体重が及ぼす影響を評価した。Grade 3～5 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、体重 80 kg 未満の被験者では Ipilimumab 3 mg/kg 群で 16.1%及び gp100 群で 7.5%であったのに対し、体重 80 kg 以上の被験者ではそれぞれ 29.0%及び 19.2%であり、いずれの群も体重 80 kg 以上の被験者で数値的に高かった。その他の安全性プロファイルは 80 kg 未満と 80 kg 以上の被験者で同様であった。

5.1.1.4 性別

性別ごとの安全性の要約を付録 9-78 に示す。

Ipilimumab の安全性に性別が及ぼす影響を評価した。Ipilimumab の安全性プロファイルは男性と女性で同様であった。

5.1.1.5 女性被験者の年齢

女性被験者の年齢別の安全性の要約を付録 9-79 に示す。

年齢 50 歳未満の女性被験者と 50 歳以上の女性被験者において、Ipilimumab の安全性に女性の年齢が及ぼす影響を評価した。Ipilimumab の安全性プロファイルは 50 歳未満の女性と 50 歳以上の女性で同様であった。

5.1.1.6 既往歴

自己免疫疾患の家族歴、飲酒歴又は憩室炎若しくは憩室症の既往歴のある被験者において、既往歴が Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を評価した。サンプル数が非常に少ないため、解析結果について意味のある解釈はできなかった。

5.1.2 疾患の特性

5.1.2.1 腫瘍量

腫瘍量別の安全性の要約を付録 9-80 に示す。

腫瘍量が Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を評価するため、被験者を SPD (Sum of the Products of the Greatest Diameters、二方向積和) が「25%以下」、「25%超～50%以下」、「50%超～75%以下」、「75%超」の 4 つに分類し、解析した。腫瘍量の部分集団間で安全性プロファイルの差はなかった。予想されるとおり、いずれの群においても腫瘍量が高いほど死亡の割合が高かった。

5.1.2.2 ベースライン時M分類

ベースライン時の M 分類別の安全性の要約を付録 9-81 に示す。

ベースライン時の M 分類が Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を検討した。被験者の大半は M1c であり、他の M 分類 (M0、M1a、M1b) であった被験者は少数であった。Ipilimumab の安全性プロファイルはすべての M 分類の部分集団で同様であった。

5.2 外因性要因

Ipilimumab 3 mg/kg を投与した時の安全性に及ぼす外因性要因の影響について、MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群を対象に検討した。検討した外因性要因は、導入期における治験薬の投与回数、前治療 (免疫療法治療歴)、地域及び麻薬併用状況であった。これらの外因性の要因について、すべての有害事象、Grade 3～5 の治験薬と関連のある有害事象、irAE、分類別 irAE 及び死亡の発現割合を検討した。

さらに前治療について補足するため、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群を統合した集団を対象に、DTIC 治療歴、化学療法治療歴、治療のライン数、前治療の数を検討した。

5.2.1 治験薬投与回数

治験薬投与回数別の安全性の要約を付録 9-82 に示す。

導入期の Ipilimumab (又はプラセボ) の投与回数が安全性に及ぼす影響を検討した。導入期に

おける Ipilimumab の投与が1回であった被験者は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 7.6%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 7.9%、gp100 群の 5.3%、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の 5.4%、2回であった被験者はそれぞれ 12.2%、14.7%、19.7%、9.9%、3回であった被験者はそれぞれ 13.0%、13.7%、15.9%、14.4%、4回であった被験者はそれぞれ 67.2%、63.7%、59.1%、70.3%であり、多くの被験者が4回の Ipilimumab 投与を受けた（1.2.2.1.1 項参照）。

irAE と Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は投与回数が3回の被験者で最も高く、投与回数が4回の被験者で最も低かった。このことは、投与回数が3回の被験者の多くが有害事象により投与スキップ又は投与中止の基準に該当し、投与継続できなかったことと一致する。投与回数が4回の被験者は Ipilimumab 投与を耐容できた被験者であり、これらの基準に該当する有害事象を発現しなかった。投与回数が1回の被験者は病態がかなり進行しており、疾患進行により投与中止となることが多かった。投与回数が1回の被験者は死亡の割合が最も高かったが、このうちほとんどの死因は疾患進行であった。

5.2.2 前治療

前治療が Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を検討するため、MDX010-20 試験の全投与群及び CA184004/CA184022 の統合 3 mg 群の被験者を対象に、免疫療法治療歴の Ipilimumab の安全性プロファイルを検討した。

さらに、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含むレジメンを受けた被験者（Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群）を対象に DTIC 治療歴、化学療法治療歴、治療のライン数（被験者が試験開始前に受けていたレジメンの数）、前治療薬の数が、irAE 及び Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合に及ぼす影響を検討した結果を補足として示した。

5.2.2.1 免疫療法の治療歴

試験前の免疫療法の安全性の要約の発現割合を付録 9-83 に示す。

すべての被験者のうち 38.2%～55.0%が前治療として免疫療法を受けていた。使用していた免疫療法は、主に IL-2（22.1%～31.5%）とインターフェロン（17.1%～29.5%）であった（表 1.3.1-1 参照）。

Grade 3～5 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、IL-2 の治療歴のない被験者（Ipilimumab 3 mg/kg 群：26.7%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群：18.9%、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：19.7%）の方が、IL-2 治療歴のある被験者（10.0%、13.1%、5.7%）よりも数値的に高く、免疫療法についても、免疫療法による治療歴のない被験者（28.4%、19.9%、22.0%）の方が、治療歴のある被験者（14.0%、15.2%、9.8%）より高かった。Ipilimumab の全般的な安全性プロファイルは、免疫療法、IL-2 又はインターフェロンの治療歴の有無別で同様であった。

5.2.2.2 DTIC治療歴

DTIC 治療歴別の安全性の要約を付録 9-84 に示す。

DTIC 治療歴のある被験者では DTIC 治療歴のない被験者より全 irAE の発現割合 (55.7%、63.1%) 及び皮膚 irAE の発現割合 (36.1%、45.6%) が低かった。そう痒症の発現割合は DTIC 治療歴ありの被験者 15.4%、DTIC 治療歴なしの被験者 22.3%であった (モジュール 5.4、Appendix A.5.11²⁾)。

5.2.2.3 化学療法の治療歴

化学療法の治療歴別の安全性の要約を付録 9-85 に示す。

化学療法による治療歴のある被験者では治療歴のない被験者より全 irAE の発現割合が低く (57.6%、70.5%)、同様に皮膚 irAE も低かった (39.2%、47.7%)。化学療法による治療歴のある被験者では治療歴のない被験者より消化管 irAE の発現割合が低く (29.6%、38.6%)、これは下痢の発現割合の差によると考えられた (27.6%、38.6%) (モジュール 5.4、Appendix A.5.7²⁾)。

5.2.2.4 治療のライン数

治療のライン数別の安全性の要約を付録 9-86 に示す。

被験者が試験開始前に受けていたレジメンを基に、本治験薬の投与が「二次治療となる被験者」又は「三次以降の治療となる被験者」に分類し、Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を検討した。なお、1つのレジメンで2つ以上の薬剤を使用していた場合、治療のライン数は1とした。

治験薬が二次治療となる被験者は治験薬が三次以降の治療となる被験者より全 irAE の発現割合が高かった (63.4%、54.6%)。治験薬が二次治療となる被験者は治験薬が三次以降の治療となる被験者より皮膚 irAE の発現割合が高かった (48.3%、32.6%)。

5.2.2.5 前治療薬の数

前治療薬の数別の安全性の要約を付録 9-87 に示す。

試験開始前に被験者が進行期悪性黒色腫に対して受けた前治療薬が「1つである被験者」と「2つ以上である被験者」に分類し、Ipilimumab の安全性に及ぼす影響を検討した。なお、1つのレジメンで2つ以上の薬剤を使用していた場合、前治療薬の数は2とした。

前治療薬が1つである被験者は、2つ以上である被験者より全 irAE の発現割合が高かった (67.2%、54.1%)。前治療が1つである被験者は2つ以上である被験者より皮膚 irAE の発現割合が高かった (50.6%、34.1%)。

5.2.3 地域

地域別の安全性の要約を付録 9-88 に示す。

ほぼすべての被験者が欧州及び北米の施設に登録されて治験薬投与を受けた。この2つの地域において、Ipilimumab の安全性プロファイルは同様であった。アフリカ、オーストラリア及び南米で登録例は非常に少なく、これらの地域については意味のある比較はできなかった。

5.2.4 麻薬性鎮痛薬併用状況

麻薬性鎮痛薬併用状況別の安全性の要約を付録 9-89 に示す。

Ipilimumab の全般的な安全性プロファイルは、Ipilimumab 投与中に麻薬性鎮痛薬を使用した被験者と使用しなかった被験者で同様であった。麻薬性鎮痛薬の投与を受けた被験者の多くは試験中に疾患進行により死亡していた。このことはおそらく、麻薬性鎮痛薬が末期患者の緩和治療として使用されたためと考えられる。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の被験者 1 例（CA184004 試験）は腹痛のためモルヒネを投与している際に、死亡に至る大腸穿孔を発現した（2.1.1.2 項参照）。

5.3 薬物相互作用

ヒトにおける Ipilimumab の代謝及び代謝経路を評価する臨床薬理試験、又は Ipilimumab と他の分子との薬物間相互作用を検証する臨床薬理試験は実施していない。一般に、モノクローナル抗体などの治療用蛋白製剤では代謝試験は実施しない。これらの製剤はアミノ酸へ分解され、他のタンパク質の成分として再利用される。

大部分の治療用タンパク質と同様に、Ipilimumab は肝チトクローム P450 又は他の薬物代謝酵素による代謝を受けず、チトクローム P450 又は他の薬物代謝酵素に対し阻害や誘導などの影響を及ぼさないと推測される。したがって、肝チトクローム P450 代謝酵素により代謝される分子と Ipilimumab が重要な相互作用を生じるとは考えられない。このため Ipilimumab について薬物間相互作用試験は実施していない。

グルココルチコイドであるブデソニドの Ipilimumab 薬物動態に対する影響は、母集団薬物動態解析により評価した。ブデソニドの投与を受けた患者における Ipilimumab のクリアランスに、臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

Ipilimumab が妊婦に投与されたときの胎児への影響又は生殖能に及ぼす影響は不明である。Ipilimumab の非臨床生殖試験は実施されていない。しかし胎盤線維芽細胞には細胞傷害性 T 細胞抗原-4（CD152）が発現しており、このため母体及び胎児の境界において妊娠の維持に関与している可能性がある。ヒト胎盤組織への Ipilimumab の *in vitro* 結合が免疫組織化学的検査により明らかになっているものの、この知見の重要性は不明である。

2014 年 3 月 24 日時点までの累積市販後安全性データベースによると、妊娠中の Ipilimumab 曝露は 21 件報告されている（14 件が臨床試験からの報告、7 件が自発報告）。

妊娠中の Ipilimumab 曝露 21 件のうち、11 件が母体からの曝露、10 件がパートナーの曝露であった。転帰は、人工流産が 4 件、生産が 2 件、胎児死亡、自然流産、先天異常、正常新生児が各 1 件、転帰不明が 11 件であった。

胎児死亡の 1 件は、Ipilimumab の治療歴（詳細不明）がある女性患者において認められた。患者は呼吸窮迫のために入院した当日に死亡し、死亡時に妊娠 28 週であることが判明したが、胎児もすでに死亡していた。Ipilimumab 投与時に患者が妊娠していたかは不明である。これ以上の情報は得られていない。先天異常の 1 例はパートナーの Ipilimumab 曝露であり、正期産であったが、

尿管が細いため膀胱への流入に時間がかかるという尿管狭窄が報告された。これ以外の所見は認められなかった。超音波検査で確認したところ、本事象は児の成長につれて回復するものと考えられた。

ヒト IgG は胎盤通過することから、Ipilimumab が母体から発生中の胎児に移行する可能性はある。Ipilimumab の妊娠中の使用、又は有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性への投与は、治療上のベネフィットが潜在的リスクを上回らない限り推奨されない。

5.5 過量投与

Ipilimumab の最大耐量は確認されていない。臨床試験では最大 20 mg/kg が投与されたが、明らかな毒性は認められなかった。20 mg/kg を超える投与を過量投与とする。

Ipilimumab の過量投与に対する解毒剤は不明である。過量投与が起こった場合は、患者を注意深く観察し、臨床症状に合わせて一般的な対症療法を行うこと。

5.6 薬物乱用

他の免疫調節物質と同様、Ipilimumab に対する依存のリスクを示唆する情報は得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

臨床試験において離脱症状は報告されていない。

5.8 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

Ipilimumab 投与後にみられる副作用である疲労は、自動車運転及び機械の操作能力に影響を及ぼす可能性がある。患者には疲労を感じたときに車の運転や機械の操作に従事させないように注意する必要がある。

6 市販後データ

Ipilimumab は、2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され、欧州を始め全世界で 40 カ国以上において進行期悪性黒色腫に対し承認を取得している。

国際誕生日から 2014 年 3 月 24 日までの全世界の Ipilimumab の推定販売総量は [REDACTED] mg である。平均体重 80 kg の成人患者が平均 [REDACTED] 回の Ipilimumab 3 mg/kg 投与を受けたと仮定した場合、1 名あたりの投与総量は [REDACTED] mg である。この条件に基づくと、2014 年 3 月 24 日までに市販後で Ipilimumab の投与を受けた患者数は、18,103 名と推定される。

市販後に報告された重篤な副作用を付録 9-90 に示す。全体として 4934 件の重篤な副作用が市販後に報告された。このうち、3716 件が自発報告及び文献報告であり、1218 件が非介入の市販後試験からの報告であった。

7 結論

海外試験における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性

進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は、既治療例を対象とした第 3 相試験 (MDX010-20 試験)、並びに既治療例及び未治療例を対象とした 2 つの第 2 相試験 (CA184004 試験及び CA184022 試験) の統合 3 mg/kg 群からなる安全性解析集団 (計 754 例) に基づき評価した。

MDX010-20 試験では、Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群のいずれにおいても投与回数の中央値は 4 回であり、半数以上 (約 59%~67%) の被験者が目標回数である 4 回の投与を導入期に受けた。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者における治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、約 7~10%であった。CA184004 試験及び CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群においても同様の傾向が認められた。

Ipilimumab の作用機序に基づき、特に注目すべき重要な有害事象として irAE を設定した。治験薬に関連のある有害事象はその多くが irAE であった。irAE の分類別では、消化管 irAE 及び皮膚 irAE の発現割合が比較的高く、肝臓 irAE、内分泌 irAE 及び神経系 irAE の発現割合は低かった。MDX010-20 試験において、導入期に Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の約 60%に irAE が報告されたが、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は各群で 10%~13%であった。Grade 5 の irAE の発現割合は Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の約 1%であった。CA184004 試験及び CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群においても同様の傾向が認められた。

MDX010-20 試験の再導入期における安全性プロファイルは導入期と同様であった。また、Ipilimumab 最終投与後から 31 日目以降に発現した irAE の発現割合及び試験開始後 2 年時点で生存している被験者における安全性の結果から、irAE のほとんどが導入期に発現することが示唆された。

irAE の発現までの期間は、ほとんどが初回投与から 3~10 週間であった。回復までの期間は irAE 分類ごとに異なるが、ほとんどが 2~14 週間であった。

MDX010-20 試験で重篤化した irAE として、消化管 irAE (消化管穿孔又は結腸切除) が 5 例 (うち転帰死亡 3 例)、Grade 5 の肝臓 irAE (肝不全)、Grade 5 の神経系 irAE (ギラン・バレー症候群)、Grade 4 の皮膚 irAE (中毒性表皮壊死融解症) がそれぞれ 1 例に認められた。

Ipilimumab による治療を継続し、重篤化を最小限に抑えるためには、irAE を早期に診断することが重要である。臨床試験では、Ipilimumab の臨床プログラムで得られた irAE の情報に基づいて作成された irAE 管理アルゴリズムを治験実施計画書又は治験薬概要書に規定した。irAE 管理アルゴリズムでは、Grade 1 又は 2 の irAE は対症療法又はステロイド投与によって管理することとし、Grade 3 又は 4 の irAE はステロイド全身投与、ステロイド不応性の消化管 irAE や肝臓 irAE はその他の免疫抑制剤 (例: インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルなど) によって管理することとした。また、irAE が軽度又は中等度の場合は Ipilimumab の投与を延期又はスキップし、重度の場合は Ipilimumab の投与を中止することとした。MDX010-20 試験では、Grade 3 以上の消化管 irAE を 1 件以上発現した被験者のほとんどで事象発現から 10 日以内に全身ステロイド

が投与された。消化管 irAE が発現した被験者全体において、irAE 管理のためステロイドにインフリキシマブの追加を要した被験者は 35 例中 5 例のみであり、インフリキシマブ追加投与によって全例で症状改善が認められた。

また、BMS 社では、MDX010-20 試験の結果に基づきグローバルベースで企業中核リスク管理計画を策定した。本プログラムは世界中で Ipilimumab の市販製品に適用され、有効に機能している。

以上により、MDX010-20 試験並びに CA184004 試験及び CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群からなる安全性解析集団において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は耐容可能であり、有害事象は管理可能であったことが示された。

前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性を前治療の有無別に比較するため、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験の海外 4 試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を行った被験者（計 696 例）を統合し、前治療有無別（化学療法未治療例と化学療法既治療例、未治療例と既治療例）に検討した。その結果、化学療法未治療例と化学療法既治療例の安全性プロファイルはほぼ同様であった。また、未治療例と既治療例の安全性プロファイルもほぼ同様であった。

さらに、上記の 4 試験で Ipilimumab 3mg/kg 単独療法を受けた被験者のみを対象に、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別、並びに未治療例及び既治療例別に検討した結果、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者の安全性は、前治療の有無にかかわらず、Ipilimumab 3 mg/kg を含む群とほぼ同様であった。

以上により、化学療法未治療例における Ipilimumab 3mg/kg 単独療法の安全性は、化学療法既治療例とほぼ同様であり、未治療例における Ipilimumab 3mg/kg 単独療法の安全性は、既治療例とほぼ同様であることが示された。

未治療例を対象としたその他の海外試験

進行期悪性黒色腫に対する未治療例での Ipilimumab の安全性データを補足するため、未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験である CA184338 試験（273 例）の結果を検討した。

被験者のほとんどが投与中止することなく、導入期に 4 回の投与を完遂した。治療に関連した有害事象のほとんどが irAE であった。治療に関連した有害事象による死亡は認められなかった。本試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及びその他の安全性プロファイルは、臨床試験の結果とおおむね同様であった。

日本人被験者における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性

国内 CA184396 試験において、死亡は 20 例中 8 例に認められ、すべて疾患進行による死亡であった。重篤な有害事象は 55.0%（11 例）に認められ、そのうち 3 例（15.0%）に試験薬と関連のあ

る重篤な有害事象が認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた3例の内訳は、Grade 2のAST増加、Grade 3のALT増加及びGrade 2のCRP増加が認められた被験者が1例、Grade 2のAST増加及びGrade 2のALT増加が認められた被験者が1例、Grade 3の糖尿病が認められた被験者が1例であった。投与終了後90日超に報告された治験薬と関連のある重篤な有害事象は、Grade 2の下垂体機能低下症であった。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

海外試験と同様に、治験薬と関連のある有害事象の多くはirAEであった。全irAEは60.0% (20例中12例) に認められたが、そのほとんどはGrade 1又は2であり、Grade 3は3例 (AST増加、ALT増加及び糖尿病が各1例) に認められ、Grade 4以上は認められなかった。Grade 2以上のirAEのほとんどは対症療法又はステロイド投与によってGrade 1以下に回復した。irAEによる死亡例は認められず、irAEによる投与中止も認められなかった。なお、内分泌irAEであるGrade 3の糖尿病はデータベースロック時点で継続していたが、適切な処置により状態は改善し、インスリンにより管理された。また、投与終了後90日超に発現したGrade 2の下垂体機能低下症もデータベースロック時点で継続していたが、ステロイド及びホルモン補充療法により治療され、被験者の状態は改善傾向となり、ステロイドの投与量は減量され、ホルモン補充療法により管理された。いずれのirAEもステロイド以外の免疫抑制剤を必要とせず、ほとんどのirAEは管理アルゴリズムに従って管理可能であった。

Grade 2以上のirAEを発現した被験者における初回投与からirAE発現までの期間は、全irAEで1.1～13.6週であった。内分泌irAEを除き、すべてのirAEは回復と判断され、回復までの期間は0.7～14.0週であった。

その他の注目すべき有害事象である「Infusion reactionの可能性のある事象」として、1例にGrade 1の過敏症がDay 1に発現したが、処置なく回復し、その後の治験薬投与でも再発は認められなかった。なお、本被験者のIpilimumabに対する抗薬物抗体はWeek 4で陽性が認められたものの、それ以外はすべて陰性であった。

以上により、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は進行期悪性黒色腫の日本人被験者において耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。CA184396 試験において、海外試験と比較して新たな懸念となるような所見は認められなかった。

なお、CA184113 試験において日本人非小細胞肺癌被験者におけるIpilimumab 3 mg/kg 及び10 mg/kgの耐容性は確認されている。

以上により、進行期悪性黒色腫に対しIpilimumab 3 mg/kgが前治療の有無にかかわらず耐容可能であり、有害事象は管理可能であること、また、日本人においても同様であることが示された。

8 参考文献

- 1) Ipilimumab Summary of Clinical Safety, 2010.
- 2) Ipilimumab Summary of Clinical Safety, 2012.

9 付録

付録 9-1	irAE Search Criteria バージョン 9 (MedDRA 12.1)
付録 9-2	irAE Search Criteria バージョン 13 (MedDRA 14.1)
付録 9-3	irAE Search Criteria バージョン 17 (MedDRA 17.0)
付録 9-3a	irAE Search Criteria バージョン 17 (MedDRA 17.0) 2014 年 8 月改訂版
付録 9-4	irAE 管理アルゴリズム
付録 9-5	導入期における Ipilimumab 投与中止 (CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-6	試験前の抗がん剤療法有無別の被験者の内訳 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : ランダム化例]
付録 9-7	導入期における試験前の化学療法有無別の Ipilimumab 投与中止 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-8	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の Ipilimumab 投与中止 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-9	導入期における投与変更規定 (MDX010-20 試験、CA184004/CA184022 試験、CA184396 試験)
付録 9-10	導入期における Ipilimumab の累積投与量 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-11	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の Ipilimumab 投与回数 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-12	導入期における試験前の化学療法有無別の Ipilimumab 投与中の中断 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]

付録 9-13	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の Ipilimumab 投与中の中断 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-14	試験前の抗がん剤療法有無別の人口統計学的特性及び疾患特性 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-15	試験前の化学療法有無別の免疫療法による前治療の内訳 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-16	試験前の化学療法有無別の抗がん剤治療による前治療の内訳 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-17	試験前の抗がん剤療法有無別の抗がん剤治療による前治療の内訳 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-18	試験前の抗がん剤療法有無別の免疫療法による前治療の内訳 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-19	導入期に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-20	10%以上に認められた重症度別の有害事象 (MDX010-20 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-21	10%以上に認められた重症度別の有害事象 (CA184004 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-22	10%以上に認められた重症度別の有害事象 (CA184022 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-23	導入期に認められた Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-24	死亡に関連した有害事象の一覧 (MDX010-20 試験)
付録 9-25	死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184004 試験)

付録 9-26	死亡に関連した有害事象の一覧（CA184022 試験）
付録 9-27	導入期に 5%以上に認められたその他の重篤な有害事象（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-28	重篤な有害事象の一覧（MDX010-20 試験）
付録 9-29	重篤な有害事象の一覧（CA184004 試験）
付録 9-30	重篤な有害事象の一覧（CA184022 試験）
付録 9-31	導入期における投与中止に至った有害事象（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-32	導入期における Grade 3 又は 4 の消化管 irAE（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-33	導入期における重篤な肝臓 irAE（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-34	導入期における重篤な内分泌 irAE（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-35	導入期における重篤な皮膚 irAE（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-36	再導入期における Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象（MDX010-20 試験：治験薬投与例）
付録 9-37	10%以上に認められた重症度別の有害事象（MDX010-08 試験：治験薬投与例）
付録 9-38	試験前の抗がん剤療法有無別の導入期において 5%以上に認められた有害事象 [海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）統合：治験薬投与例]
付録 9-39	試験前の抗がん剤療法有無別の導入期において 5%以上に認められた治験薬と 関連のある有害事象 [海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、 CA184004 試験、CA184022 試験）統合：治験薬投与例]
付録 9-40	死亡に関連した有害事象の一覧（MDX010-08 試験）

付録 9-41	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の死亡 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-42	重篤な有害事象の一覧 (MDX010-08 試験)
付録 9-43	試験前の抗がん剤療法有無別の導入期において 2%以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-44	試験前の抗がん剤療法有無別の導入期において 2%以上に認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-45	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の消化管 irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-46	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の肝臓 irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-47	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の内分泌 irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-48	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の皮膚 irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-49	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の神経系 irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-50	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別のその他の irAE [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]

付録 9-51	導入期において Infusion reaction を発現した被験者の一覧 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-52	導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある重篤な有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法統合 : 治験薬投与例]
付録 9-53	導入期における試験前の化学療法有無別の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法統合 : 治験薬投与例]
付録 9-54	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の治験薬と関連のある重篤な有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法統合 : 治験薬投与例]
付録 9-55	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法統合 : 治験薬投与例]
付録 9-56	死亡が認められた被験者の一覧 (CA184338 試験)
付録 9-57	Ipilimumab 投与又は原疾患に関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (CA184338 試験)
付録 9-58	10%以上に認められた重症度別の有害事象 (CA184396 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-59	死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184396 試験)
付録 9-60	その他の重篤な有害事象 (CA184396 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-61	重篤な有害事象の一覧 (CA184396 試験)
付録 9-62	10%以上に認められた重症度別の有害事象 (CA184113 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-63	重篤な有害事象の一覧 (CA184113 試験)
付録 9-64	死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184024 試験)
付録 9-65	重篤な有害事象の一覧 (CA184024 試験)

付録 9-66	導入期における試験前の化学療法有無別の血液学的検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-67	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の血液学的検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-68	導入期における試験前の化学療法有無別の肝機能検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-69	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の肝機能検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-70	導入期における試験前の化学療法有無別の腎機能検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-71	導入期における試験前の抗がん剤療法有無別の腎機能検査異常 [海外 4 試験 (MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験) 統合 : 治験薬投与例]
付録 9-72	試験中に認められた血液学的検査異常 (CA184396 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-73	試験中に認められた肝機能検査異常 (CA184396 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-74	試験中に認められた腎機能検査異常 (CA184396 試験 : 治験薬投与例)
付録 9-75	人種別の安全性の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-76	年齢別の安全性の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-77	体重別安全性の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)
付録 9-78	性別の安全性の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)

付録 9-79	女性被験者における年齢別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-80	腫瘍量別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-81	ベースライン時の M 分類別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-82	治験薬投与回数別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-83	免疫療法の治療歴別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-84	DTIC 治療歴別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群統合：治験薬投与例）
付録 9-85	化学療法の治療歴別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群統合：治験薬投与例）
付録 9-86	治療のライン数別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群統合：治験薬投与例）
付録 9-87	前治療薬の数別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群統合：治験薬投与例）
付録 9-88	地域別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-89	麻薬性鎮痛薬併用状況別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）
付録 9-90	市販後における重篤な副作用（1900 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 24 日）

2.7.4 臨床的安全性の概要

付録

ブリストル・マイヤーズ株式会社

IRAE SEARCH CRITERIA V9.0 (22-Jan-2010)

The following MedDRA terms (version 12.1) will be used for generating irAE AEs/SAEs among all adverse events reported by investigators as possibly, probably or certainly related or with unknown causality.

GI IRAEs

HLGT-消化管出血 NEC
HLGT-消化管炎症性疾患
HLGT-消化管潰瘍および穿孔
HLT-下痢（感染性を除く）
HLT-口内炎および口腔内潰瘍形成
HLT-消化管出血

Skin IRAEs

PT-脱毛症
PT-円形脱毛症
HLT-発疹および皮疹 NEC
HLGT-血管浮腫および蕁麻疹
HLT-皮膚血管炎
HLT-そう痒症 NEC
HLT-水疱形成
HLT-皮膚炎および湿疹
HLT-特定の物質による皮膚炎
HLT-紅斑
HLT-表皮剥脱
HLT-肉芽腫および深部結合組織炎症
HLT-色素欠乏症
HLT-色素沈着変化 NEC

Hepatic IRAEs

HLT-胆汁うっ滞および黄疸
HLT-肝酵素および肝機能障害
HLT-肝不全およびその関連疾患
HLT-肝細胞障害および肝炎 NEC
HLT-肝機能検査
PT-固定姿勢保持困難
PT-肝性昏睡
PT-肝性脳症
PT-高アンモニア血症
PT-肝サルコイドーシス
PT-黄疸眼

Endocrine IRAEs

HLT-副腎皮質機能低下
HLT-下垂体前葉機能低下
HLT-代謝障害 NEC
PT-下垂体炎
PT-リンパ球性下垂体炎

HLT-急性および慢性甲状腺炎
HLT-甲状腺機能亢進症
HLT-甲状腺機能低下症
PT-副甲状腺機能低下症
HLGT-内分泌検査（性ホルモン検査を含む）
HLGT-性腺機能の内分泌性障害
HLGT-性腺刺激ホルモンおよび性ホルモン異常

Neurological IRAEs

PT-脳サルコイドーシス
PT-髄膜炎
PT-無菌性髄膜炎
PT-髄膜症
PT-非感染性髄膜炎
HLT-急性多発ニューロパチー
HLT-筋肉の自己免疫障害
HLT-筋無力症
HLT-神経筋接合部障害
PT-末梢性運動ニューロパチー

Other IRAEs

PT-多臓器不全
PT-関節炎
PT-アレルギー性関節炎
PT-多発性関節炎
HLGT-アレルギー性疾患
HLGT-自己免疫障害
HLGT-免疫障害 NEC
HLT-急性および慢性サルコイドーシス
HLT-免疫疾患およびその関連状態 NEC
HLT-急性および慢性膀胱炎
HLT-消化酵素
PT-高アミラーゼ血症
PT-高リパーゼ血症
PT-視神経炎
PT-上強膜炎
PT-強膜炎
PT-虹彩炎
PT-ブドウ膜炎
PT-中間部ブドウ膜炎
PT-網膜色素脱失
PT-虹彩色素減少
PT-アレルギー性腎炎
HLT-腎炎 NEC
HLT-糸球体腎炎およびネフローゼ症候群
HLT-下気道炎症および免疫異常
PT-肺浸潤
PT-間質性肺疾患
PT-急性間質性肺臓炎
HLT-好酸球障害
HLT-免疫性溶血性貧血
PT-溶血性貧血

PT-再生不良性貧血

PT-赤芽球瘍

PT-無顆粒球症

PT-自己免疫性血小板減少症

HLT-非感染性心筋炎

HLT-血管炎 NEC

HLT-動脈の炎症

IRAE SEARCH CRITERIA V13.0 (03-Nov-2011)

The following MedDRA terms (version 14.1) will be used for generating irAE AEs/SAEs among all adverse events reported by investigators as possibly, probably or certainly related or with unknown causality (PTs from primary SOC will be used for multi-category PTs with exception as noted).

GI IRAEs

HLGT-消化管出血 NEC (PT-腸間膜血腫を除く)

HLGT-消化管炎症性疾患

HLGT-消化管潰瘍および穿孔

HLT-下痢 (感染性を除く)

HLT-口内炎および口腔内潰瘍形成

PT-感染性腹膜炎

Skin IRAEs

PT-丘疹性皮疹

PT-膿疱性皮疹

PT-斑

PT-丘疹

PT-毛包炎

PT-陰部そう痒症

PT-外陰腔そう痒症

PT-ざ瘡様皮膚炎

PT-肛門そう痒症

PT-耳そう痒症

PT-口唇そう痒症

PT-脱毛症

PT-円形脱毛症

HLT-発疹および皮疹 NEC

HLGT-血管浮腫および蕁麻疹

HLT-皮膚血管炎

HLT-そう痒症 NEC

HLT-水疱形成

HLT-皮膚炎および湿疹

HLT-特定の物質による皮膚炎

HLT-紅斑

HLT-表皮剥脱

HLT-肉芽腫および深部結合組織炎症

HLT-色素欠乏症

HLT-色素沈着変化 NEC

Hepatic IRAEs

HLT-胆汁うっ滞および黄疸

HLT-肝酵素および肝機能障害

HLT-肝不全およびその関連疾患

HLT-肝細胞障害および肝炎 NEC

HLT-肝機能検査

PT-肝サルコイドーシス

Endocrine IRAEs

HLT-副腎皮質機能低下

HLT-副腎皮質機能亢進（PT-ネルソン症候群, 偽アルドステロン症, アルコール性偽性クッシング症候群を除く）

HLT-下垂体前葉機能低下（PT-分娩後下垂体機能低下症を除く）

PT-下垂体炎

PT-リンパ球性下垂体炎

HLT-急性および慢性甲状腺炎

HLT-甲状腺機能亢進症

HLT-甲状腺機能低下症

PT-副甲状腺機能低下症

HLGT- 内分泌検査（性ホルモン検査を含む）

HLGT-性腺機能の内分泌性障害

HLGT-性腺刺激ホルモンおよび性ホルモン異常

PT-内分泌障害

Neurological IRAEs

PT-脳サルコイドーシス

PT-髄膜炎

PT-無菌性髄膜炎

PT-髄膜症

PT-非感染性髄膜炎

HLT-急性多発ニューロパチー

HLT-神経筋接合部障害

PT-末梢性運動ニューロパチー

PT-末梢性感覚ニューロパチー

PT-自己免疫性ニューロパチー

PT-脳神経障害

PT-末梢性ニューロパチー

PT-神経痛

PT-知覚過敏

PT-感覚鈍麻

PT-錯感覚

PT-顔面不全麻痺

PT-顔面痙攣

PT-運動機能障害

PT-神経根障害

PT-眼筋無力症

PT-脳炎

PT-感音性聴力低下

Other IRAEs

PT-全身性炎症反応症候群

PT-筋炎

PT-多発性筋炎

PT-多臓器不全

PT-関節炎

PT-アレルギー性関節炎

PT-多発性関節炎

PT-自己免疫性関節炎
HLGT-アレルギー性疾患
HLGT-自己免疫障害
HLGT-免疫障害 NEC
HLT-急性および慢性サルコイドーシス
HLT-急性および慢性膵炎
HLT-消化酵素
PT-高アミラーゼ血症
PT-高リパーゼ血症
PT-視神経炎
PT-上強膜炎
PT-強膜炎
PT-虹彩炎
PT-ブドウ膜炎
PT-中間部ブドウ膜炎
PT-網膜色素脱失
PT-虹彩色素減少
PT-アレルギー性腎炎
HLT-腎炎 NEC
HLT-糸球体腎炎およびネフローゼ症候群
HLT-下気道炎症および免疫異常（PT-誤嚥性肺炎を除く）
PT-肺浸潤
PT-間質性肺疾患
PT-急性間質性肺臓炎
HLT-好酸球障害, PT-好酸球数増加
HLT-免疫性溶血性貧血
PT-溶血性貧血
PT-再生不良性貧血
PT-赤芽球癆
PT-無顆粒球症
HLT-非感染性心筋炎
HLT-動脈の炎症
PT-自己免疫性血小板減少症

IRAE SEARCH CRITERIA V17.0 (May-2014)

The following MedDRA terms (**MedDRA version 17.0**) will be used for generating irAE AEs/SAEs among all adverse events reported by investigators as possibly, probably or certainly related or with unknown causality (PTs from primary SOC will be used for multi-category PTs with exception as noted).

GI IRAEs

HLGT-消化管出血 NEC - PT-腸間膜血腫, PT-腸間膜出血を除く

HLGT-消化管炎症性疾患

HLGT-消化管潰瘍および穿孔

HLT-下痢 (感染性を除く)

HLT-口内炎および口腔内潰瘍形成

PT - 腹膜炎

Skin IRAEs

PT-丘疹性皮疹

PT- 膿疱性皮疹

PT - 斑

PT - 丘疹

PT - 毛包炎

PT - 陰部そう痒症

PT - 外陰膺そう痒症

PT - ざ瘡様皮膚炎

PT- 肛門そう痒症

PT- 耳そう痒症

PT- 口唇そう痒症

PT- 脱毛症

PT- 円形脱毛症

HLT- 発疹および皮疹 NEC

HLT- 皮膚血管炎

HLT-そう痒症 NEC

HLT-水疱形成

HLT-皮膚炎および湿疹

HLT-特定の物質による皮膚炎

HLT-紅斑

HLT-表皮剥脱

HLT-肉芽腫および深部結合組織炎症

HLT-色素欠乏症

HLT-色素沈着変化 NEC

HLGT- 血管浮腫および蕁麻疹

Hepatic IRAEs

HLT-胆汁うっ滞および黄疸

HLT-肝酵素および肝機能障害

HLT-肝不全およびその関連疾患

HLT-肝細胞障害および肝炎 NEC

HLT-肝機能検査

PT- 肝サルコイドーシス

Endocrine IRAEs

HLT-副腎皮質機能低下

HLT-副腎皮質機能亢進 (PT-ネルソン症候群, 偽アルドステロン症, アルコール性偽性クッシング症候群を除く)

HLT-下垂体前葉機能低下 (PT-分娩後下垂体機能低下症を除く)

HLT-急性および慢性甲状腺炎
HLT-甲状腺機能亢進症
HLT-甲状腺機能低下症
PT-副甲状腺機能低下症
PT-内分泌障害
PT-下垂体炎
PT-リンパ球性下垂体炎
HLGT-内分泌検査（性ホルモン検査を含む）
HLGT-性腺機能の内分泌性障害
HLGT-ゴナドトロピンおよび性ホルモン異常

Neurological IRAEs

PT-脳サルコイドーシス
PT-髄膜炎
PT-無菌性髄膜炎
PT-髄膜症
PT-非感染性髄膜炎
PT-末梢性運動ニューロパチー
PT-末梢性感覚ニューロパチー
PT-自己免疫性ニューロパチー
PT-脳神経障害
PT-末梢性ニューロパチー
PT-神経痛
PT-知覚過敏
PT-感覚鈍麻
PT-錯感覚
PT-顔面不全麻痺
PT-顔面痙攣
PT-運動機能障害
PT-神経根障害
PT-眼筋無力症
PT-脳炎
PT-非感染性脳炎
PT-非感染性脳脊髄炎
PT-感音性聴力低下
PT-自己免疫性脳炎
HLT-急性多発ニューロパチー
HLT-神経筋接合部障害

Other IRAEs

PT-全身性炎症反応症候群
PT-筋炎
PT-壊死性筋炎
PT-多発性筋炎
PT-多臓器不全
PT-関節炎
PT-アレルギー性関節炎
PT-多発性関節炎
PT-自己免疫性関節炎
PT-高アマラーゼ血症
PT-高リパーゼ血症
PT-視神経炎
PT-上強膜炎

PT-強膜炎
PT-虹彩炎
PT-ブドウ膜炎
PT- 中間部ブドウ膜炎
PT- 網膜色素脱失
PT- 虹彩色素減少
PT- 非感染性脈絡網膜炎
PT- 非感染性結膜炎
PT- 非感染性網膜炎
PT- 肺浸潤
PT-間質性肺疾患
PT-急性間質性肺臓炎
PT- 溶血性貧血
PT- 再生不良性貧血
PT- 赤芽球癆
PT- 無顆粒球症
PT- 免疫性血小板減少性紫斑病
PT-好酸球数増加
HLGT-アレルギー性疾患
HLGT-自己免疫障害
HLGT- 免疫障害 NEC
HLT-急性および慢性膵炎
HLT-消化酵素
HLT-腎炎 NEC
HLT-糸球体腎炎およびネフローゼ症候群
HLT-下気道炎症および免疫異常 (PT-誤嚥性肺炎を除く)
HLT-好酸球障害
HLT-免疫性溶血性貧血
HLT- 非感染性心筋炎
HLT-動脈の炎症

IRAE SEARCH CRITERIA V17.0 (August-2014)

The following MedDRA terms (**MedDRA version 17.0**) will be used for generating irAE AEs/SAEs among all adverse events reported by investigators as possibly, probably or certainly related or with unknown causality (PTs from primary SOC will be used for multi-category PTs with exception as noted).

GI IRAEs

HLGT-消化管出血 NEC - except PT-腸間膜血腫, PT 腸間膜出血

HLGT-消化管炎症性疾患

HLGT-消化管潰瘍および穿孔

HLT-下痢（感染性を除く）

HLT-口内炎および口腔内潰瘍形成

PT - 腹膜炎

Skin IRAEs

PT-丘疹性皮疹

PT- 膿疱性皮疹

PT - 斑

PT - 丘疹

PT - 毛包炎

PT - 陰部そう痒症

PT - 外陰腫そう痒症

PT - ゴ瘡様皮膚炎

PT- 肛門そう痒症

PT- 耳そう痒症

PT- 口唇そう痒症

PT- 脱毛症

PT- 円形脱毛症

HLT- 発疹および皮疹 NEC

HLT- 皮膚血管炎

HLT-そう痒症 NEC

HLT-水疱形成

HLT-皮膚炎および湿疹

HLT-特定の物質による皮膚炎

HLT-紅斑

HLT-表皮剥脱

HLT-肉芽腫および深部結合組織炎症

HLT-色素欠乏症

HLT-色素沈着変化 NEC

HLGT- 血管浮腫および蕁麻疹

Hepatic IRAEs

HLT-胆汁うっ滞および黄疸

HLT-肝酵素および肝機能障害

HLT-肝不全およびその関連疾患

HLT-肝細胞障害および肝炎 NEC

HLT-肝機能検査

PT- 肝サルコイドーシス

Endocrine IRAEs

HLT-副腎皮質機能低下

HLT-副腎皮質機能亢進 (except PTs-ネルソン症候群, 偽アルドステロン症, アルコール性偽性クッシング症候群)

HLT-下垂体前葉機能低下 (except PT-分娩後下垂体機能低下症)

HLT-急性および慢性甲状腺炎

HLT-甲状腺機能亢進症

HLT-甲状腺機能低下症

PT-副甲状腺機能低下症

PT-内分泌障害

PT-下垂体炎

PT-リンパ球性下垂体炎

HLGT-内分泌検査 (性ホルモン検査を含む)

HLGT-性腺機能の内分泌性障害

HLGT-ゴナドトロピンおよび性ホルモン異常

PT - 糖尿病

PT - コントロール不良の糖尿病

PT - 高浸透圧をともなう糖尿病

PT - インスリン必要量の増加

PT - 膵性糖尿病

PT - インスリン必要 2 型糖尿病

PT - 成人潜在性自己免疫性糖尿病

PT - 1 型糖尿病

PT - 2 型糖尿病

PT - 劇症 1 型糖尿病

PT - 後天性脂肪萎縮性糖尿病

PT - 耐糖能障害

PT - 高血糖

PT - インスリン分泌障害

PT - 空腹時血中ブドウ糖不良

PT - 低インスリン血症

PT - 血中ブドウ糖異常

PT - 血中ブドウ糖増加

PT - 耐糖能低下

Neurological IRAEs

PT-脳サルコイドーシス

PT-髄膜炎

PT-無菌性髄膜炎

PT-髄膜症

PT-非感染性髄膜炎

PT-末梢性運動ニューロパチー

PT-末梢性感覚ニューロパチー

PT - 自己免疫性ニューロパチー

PT-脳神経障害

PT - 末梢性ニューロパチー

PT - 神経痛

PT - 知覚過敏

PT - 感覚鈍麻

PT - 錯感覚

PT - 顔面不全麻痺

PT - 顔面痙攣

PT - 運動機能障害

PT - 神経根障害

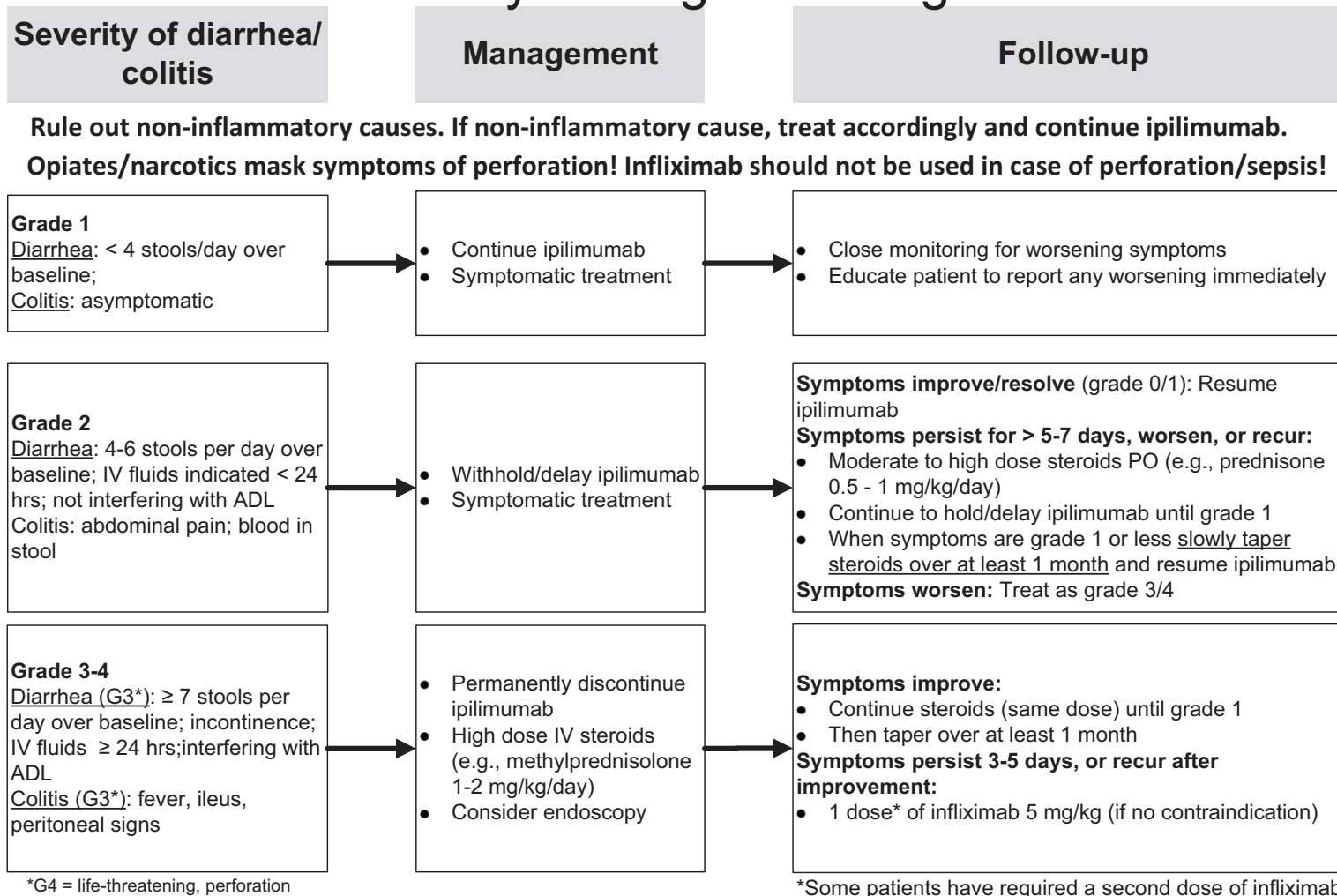
PT - 眼筋無力症

PT- 脳炎
PT- 非感染性脳炎
PT- 非感染性脳脊髄炎
PT- 感音性聴力低下
PT - 自己免疫性脳炎
HLT-急性多発ニューロパチー
HLT-神経筋接合部障害

Other IRAEs

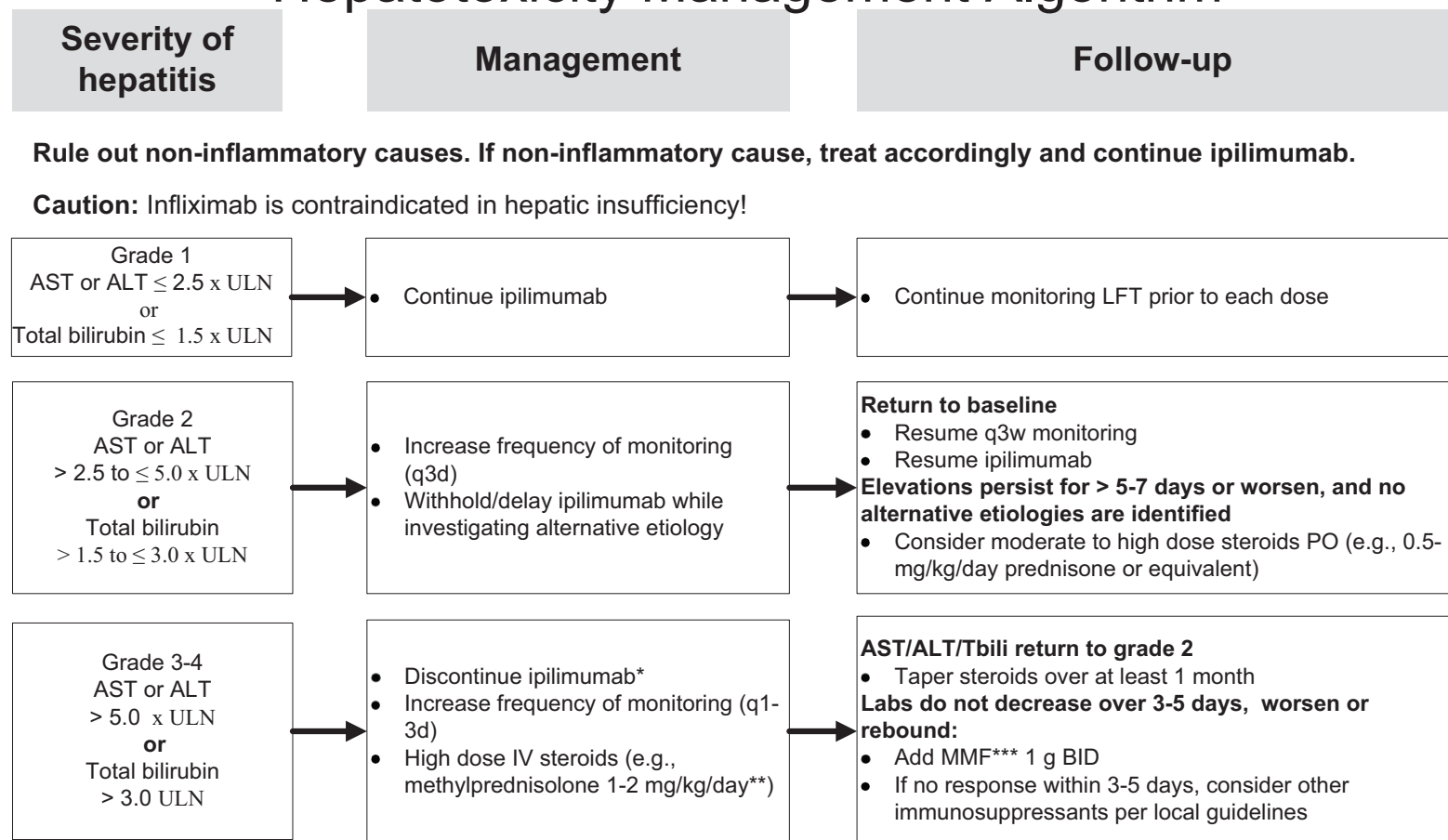
PT-全身性炎症反応症候群
PT - 筋炎
PT- 壊死性筋炎
PT - 多発性筋炎
PT-多臓器不全
PT-関節炎
PT-アレルギー性関節炎
PT-多発性関節炎
PT- 自己免疫性関節炎
PT-高アマラーゼ血症
PT-高リパーゼ血症
PT-視神経炎
PT-上強膜炎
PT-強膜炎
PT-虹彩炎
PT-ブドウ膜炎
PT- 中間部ブドウ膜炎
PT- 網膜色素脱失
PT- 虹彩色素減少
PT- 非感染性脈絡網膜炎
PT- 非感染性結膜炎
PT- 非感染性網膜炎
PT- 肺浸潤
PT-間質性肺疾患
PT-急性間質性肺臓炎
PT- 溶血性貧血
PT- 再生不良性貧血
PT- 赤芽球瘍
PT- 無顆粒球症
PT- 免疫性血小板減少性紫斑病
PT-好酸球数増加
HLGT-アレルギー性疾患
HLGT-自己免疫障害
HLGT- 免疫障害 NEC
HLT-急性および慢性膵炎
HLT-消化酵素
HLT-腎炎 NEC
HLT-糸球体腎炎およびネフローゼ症候群
HLT-下気道炎症および免疫異常 (except PT-誤嚥性肺炎)
HLT-好酸球障害
HLT-免疫性溶血性貧血
HLT- 非感染性心筋炎
HLT-動脈の炎症

GI Toxicity Management Algorithm



Patients on IV steroids may be switched to oral corticosteroid (e.g., prednisone) at an equivalent dose at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of PO corticosteroids.

Hepatotoxicity Management Algorithm



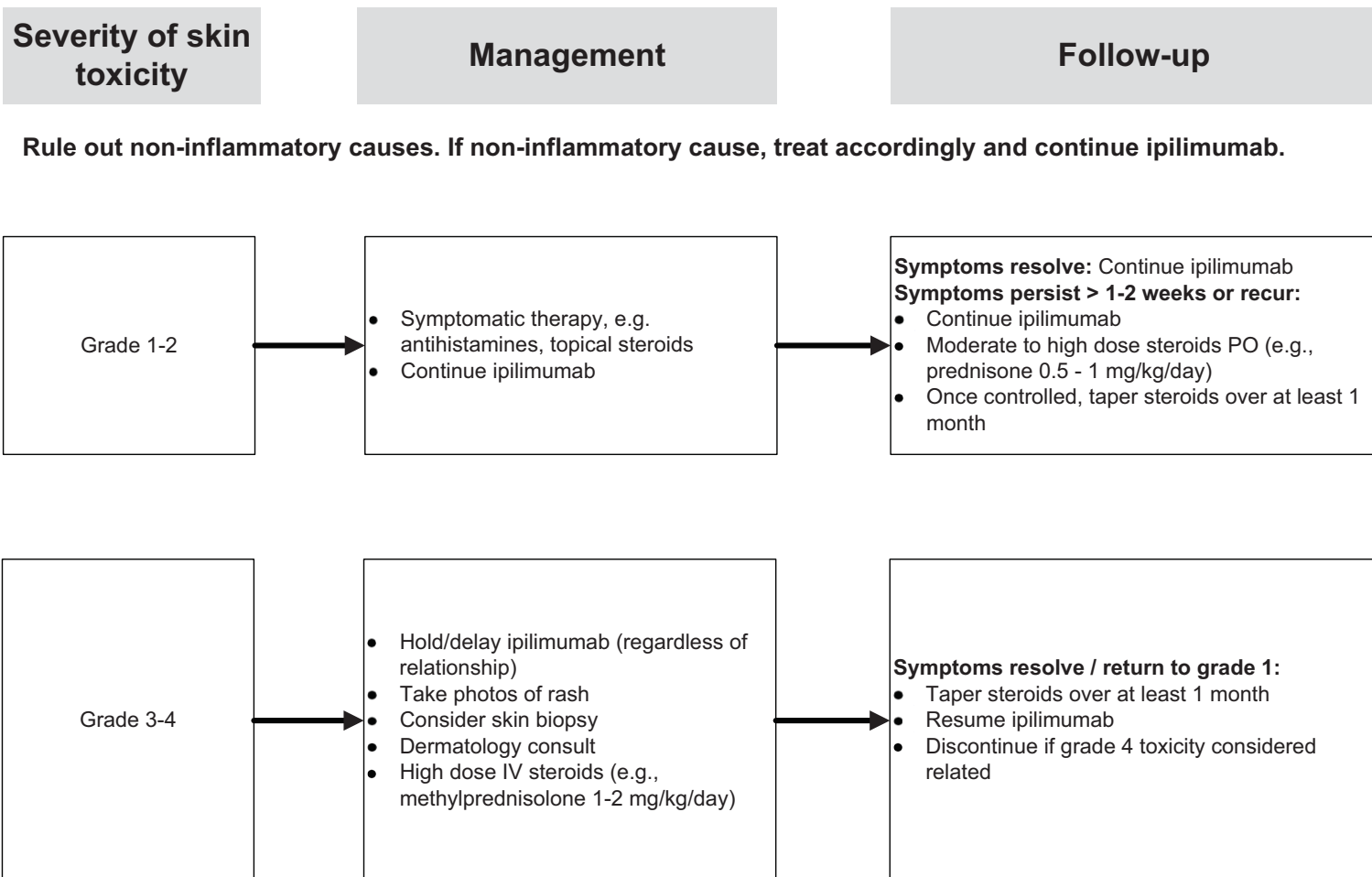
*Ipilimumab may be held/delayed rather than discontinued if AST/ALT $\leq 8 \times \text{ULN}$ and Tbili $\leq 5 \times \text{ULN}$. Resume ipilimumab when AST/ALT/Tbili return to grade 2 and meet protocol specific retreatment criteria.

**The recommended starting dose for grade 4 hepatitis is 2 mg/kg/day methylprednisolone IV.

*** MMF, mycophenolate mofetil

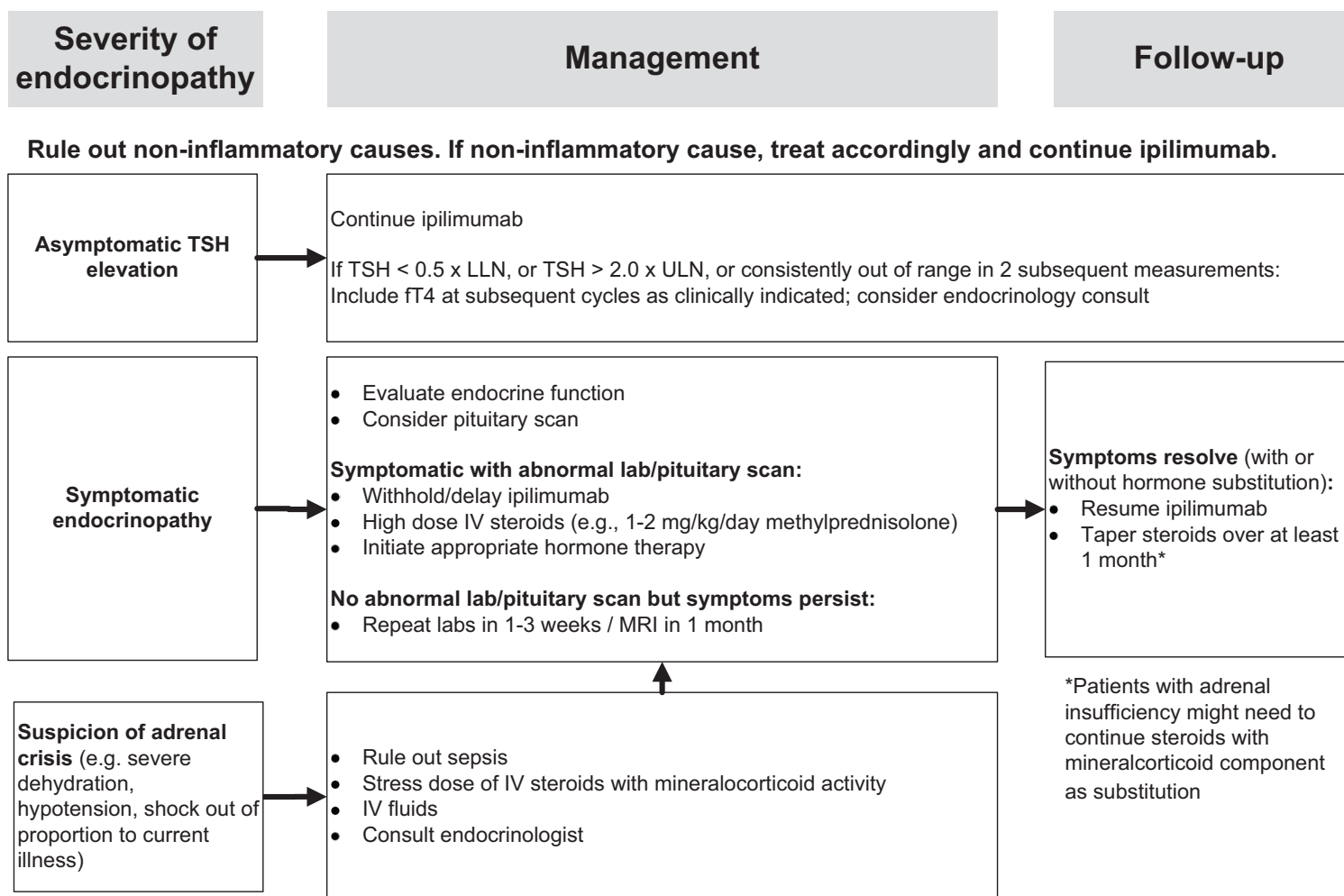
Patients on IV steroids may be switched to oral corticosteroid (e.g., prednisone) at an equivalent dose at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of PO corticosteroids.

Skin Toxicity Management Algorithm



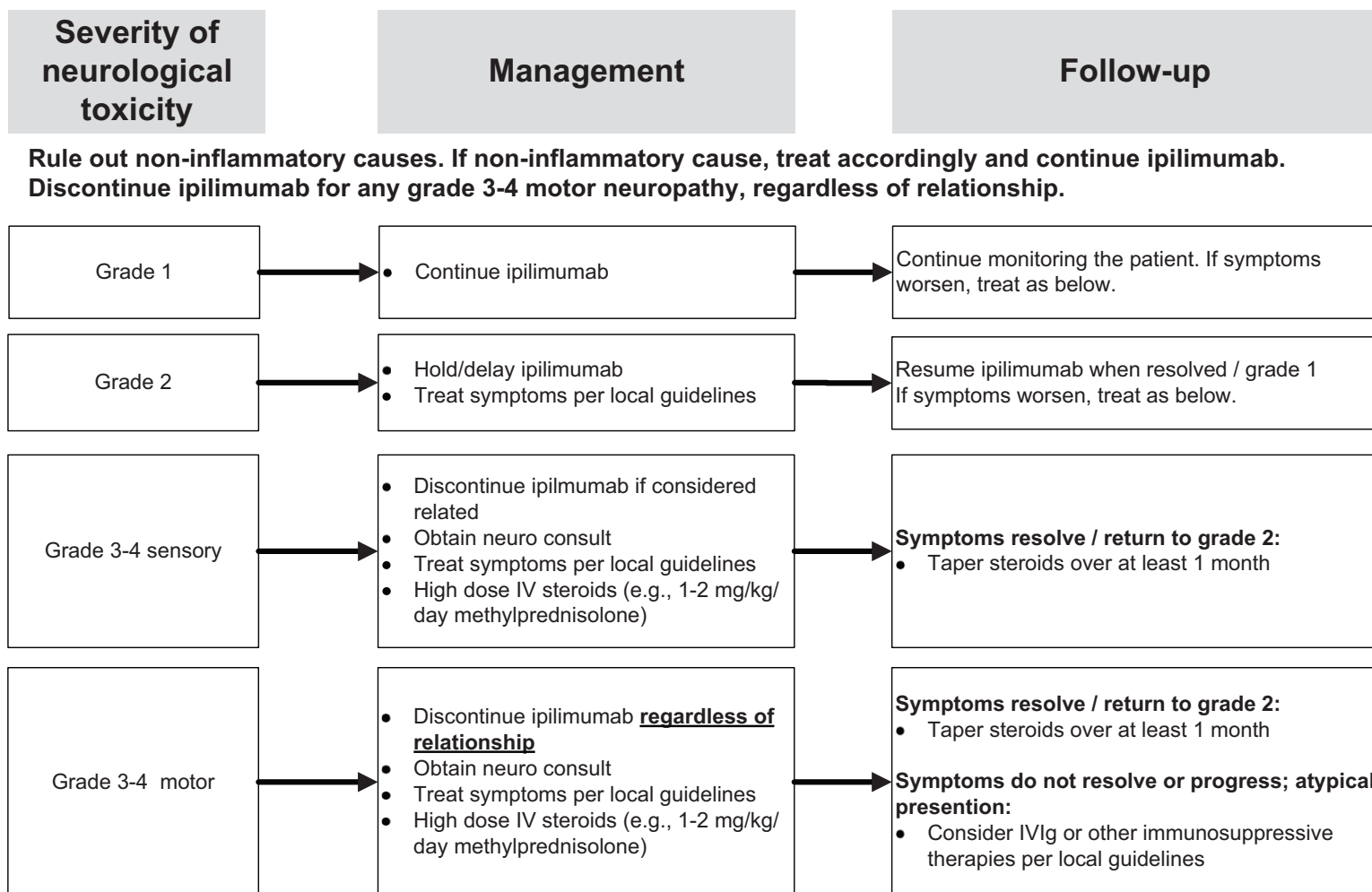
Patients on IV steroids may be switched to oral corticosteroid (e.g., prednisone) at an equivalent dose at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of PO corticosteroids.

Endocrinopathy Management Algorithm



Patients on IV steroids may be switched to oral corticosteroid (e.g., prednisone) at an equivalent dose at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of PO corticosteroids.

Neurological Toxicity Management Algorithm



Patients on IV steroids may be switched to oral corticosteroid (e.g., prednisone) at an equivalent dose at start of tapering or earlier, once sustained clinical improvement is observed. Lower bioavailability of oral corticosteroids should be taken into account when switching to the equivalent dose of PO corticosteroids.

PROTOCOL: CA184004,007,008,022,042

Appendix 1.15A:
Discontinuation of Ipilimumab During Induction - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	CA184004/022
	POOLED
	3 MG/KG IPI
	N = 111
Subjects Treated in the Induction Phase	111
STILL ON TREATMENT	13 (11.7)
OFF TREATMENT IN THE INDUCTION PHASE	98 (88.3)
Reason Off Treatment in the Induction Phase	
DOCUMENTED DISEASE PROGRESSION	47 (42.3)
DISEASE PROGRESSION	22 (19.8)
STUDY DRUG TOXICITY	8 (7.2)
DEATH	8 (7.2)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	3 (2.7)
OTHER	2 (1.8)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (0.9)
SUBJECT REQUEST	3 (2.7)
LACK OF EFFICACY	0
ADVERSE EVENT	0
DETERIORATION W/O DOCUMENTED PROGRESSION	1 (0.9)
DETERIORATION W/O PROGRESSION	1 (0.9)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0
OTHER (SPECIFY)	0
PHYSICIAN DECISION	2 (1.8)
COMPLETED TREATMENT IN INDUCTION	0

Percentages are based on the number of subjects treated in induction.
MDX010-20 is excluded since information for this study is obtained from the CSR.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1-43

Ipilimumab
BMS-734016/MDX-010

Advanced Melanoma
Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety

Table 1.2.1A: Subject Disposition by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Randomized Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 57	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 673
RANDOMIZED	57 (100.0)	671 (99.7)
NOT RANDOMIZED	0	2 (0.3)
TREATED	55 (96.5)	642 (95.4)
NOT TREATED	2 (3.5)	31 (4.6)
REASONS FOR NOT TREATED		
NOT REPORTED	2 (3.5)	30 (4.5)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	1 (0.1)

=====

"Reasons for not treated" information is not collected for MDX010-08 and MDX010-20.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.
The two compassionate use subjects treated with 3 mg/kg ipilimumab in MDX010-08 are excluded from the randomized subjects population and included in the treated subjects population.
One subject in MDX010-20 was randomized to Ipi+gp100 but treated with gp100.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ds-enroll-v05.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED]-20 15:10

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.6B:
Discontinuation of Ipilimumab During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 69	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 553
Subjects Treated in the Induction Phase	69	553
STILL ON TREATMENT	12 (17.4)	39 (7.1)
OFF TREATMENT IN THE INDUCTION PHASE	57 (82.6)	514 (92.9)
Reason Off Treatment in the Induction Phase		
CYCLE 1 COMPLETED, NO RE-INDUCTION	29 (42.0)	266 (48.1)
PRIMARY DISEASE PROGRESSION	6 (8.7)	108 (19.5)
ADVERSE EVENT	2 (2.9)	49 (8.9)
DOCUMENTED DISEASE PROGRESSION	3 (4.3)	44 (8.0)
DISEASE PROGRESSION	8 (11.6)	14 (2.5)
OTHER	2 (2.9)	13 (2.4)
DEATH	1 (1.4)	7 (1.3)
STUDY DRUG TOXICITY	4 (5.8)	4 (0.7)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	3 (0.5)
SUBJECT REQUEST	1 (1.4)	2 (0.4)
PHYSICIAN DECISION	1 (1.4)	1 (0.2)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	1 (0.2)
DETERIORATION W/O DOCUMENTED PROGRESSION	0	1 (0.2)
DETERIORATION W/O PROGRESSION	0	1 (0.2)

Percentages are based on the number of subjects treated in induction.

MDX010-08 is excluded since discontinuation of study therapy information is not available.

Subjects without premature discontinuation in MDX010-20 are summarized as 'CYCLE 1 COMPLETED, NO RE-INDUCTION'.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.6A:

Discontinuation of Ipilimumab During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 15	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 607
Subjects Treated in the Induction Phase	15	607
STILL ON TREATMENT	1 (6.7)	50 (8.2)
OFF TREATMENT IN THE INDUCTION PHASE	14 (93.3)	557 (91.8)
Reason Off Treatment in the Induction Phase		
CYCLE 1 COMPLETED, NO RE-INDUCTION	0	295 (48.6)
PRIMARY DISEASE PROGRESSION	0	114 (18.8)
ADVERSE EVENT	0	51 (8.4)
DOCUMENTED DISEASE PROGRESSION	1 (6.7)	46 (7.6)
DISEASE PROGRESSION	8 (53.3)	14 (2.3)
OTHER	1 (6.7)	14 (2.3)
DEATH	1 (6.7)	7 (1.2)
STUDY DRUG TOXICITY	3 (20.0)	5 (0.8)
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	3 (0.5)
SUBJECT REQUEST	0	3 (0.5)
PHYSICIAN DECISION	0	2 (0.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	1 (0.2)
DETERIORATION W/O DOCUMENTED PROGRESSION	0	1 (0.2)
DETERIORATION W/O PROGRESSION	0	1 (0.2)

Percentages are based on the number of subjects treated in induction.

MDX010-08 is excluded since discontinuation of study therapy information is not available.

Subjects without premature discontinuation in MDX010-20 are summarized as 'CYCLE 1 COMPLETED, NO RE-INDUCTION'.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 03

導入期の投与変更規定

MDX010-020 試験	CA184004 試験及び CA184022 試験 Ipilimumab の投与中止	CA184396 試験
<p>Ipilimumab 又はプラセボと「関連あるかもしれない」、「たぶん関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定され、かつ、以下の基準に該当する有害事象が認められた場合、治験薬の投与を中止する。</p> <p>1) Grade 3 以上の皮膚以外の有害事象 ただし、以下に当てはまる場合は 1) に該当しないこととする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 可逆的と考えられる Grade 4 未満の炎症のうち、抗がん剤治療に対する治療効果の一種と考えられる局所反応である場合。腫瘍切除部位又は所属リンパ節での炎症反応や、転移が疑われるが確定診断が得られていない部位での炎症反応などがこれに含まれる。 Grade 2 以下の事象で、早急な精密検査のための入院が必要となった場合 適切なホルモン補充療法により臨床症状のコントロールが可能な内分泌障害 <p>2) Ipilimumab 又はプラセボと「関連あるかもしれない」、「たぶん関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された Grade 4 以上の有害事象</p>	<p>治験薬と関連のある以下の有害事象が認められた場合、Ipilimumab の投与を中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2 以上の眼痛又は視力低下で、局所療法に効果がみられず、治療開始後 2 週間以内に Grade 1 以下に回復しなかった場合、又は全身療法が必要となった場合 Grade 3 以上の気管支痙攣又はその他の過敏症反応 Grade 3 以上の皮膚以外の有害事象 Grade 4 の臨床検査値異常（ただし、以下の検査値は下記のとおりとする） <ul style="list-style-type: none"> AST 又は ALT：基準値上限（以下、ULN）の 8 倍を超える値 総ビリルビン：ULN の 5 倍を超える値 クレアチニン：ULN の 4.5 倍を超える値（CA184004 試験のみ） Grade 4 以上の有害事象 <p>投与を継続した場合、被験者にとって臨床上のリスクが高いと治験責任医師が判断した有害事象、臨床検査値異常又は併存疾患</p> <p>Ipilimumab の投与中止の例外規定：</p> <ul style="list-style-type: none"> 可逆的と考えられる炎症（Grade 4 未満）のうち、抗がん剤治療に対する治療効果の一種と考えられる局所反応である場合。腫瘍切除部位又は所属リンパ節での炎症反応や、転移が疑われるが確定診断が得られていない部位での炎症反応などがこれに含まれる。 Grade 2 以下の事象で、早急な精密検査のための入院が必要となった場合 	<p>次のいずれかに該当する場合は、ipilimumab の投与を中止する。</p> <p>1) 次のような治験薬に関連すると治験責任（分担）医師が判断する有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> 局所療法による効果がみられず治療開始後 2 週間以内に Grade 1 まで改善しない、あるいは全身投与を必要とする Grade 2 以上の眼痛、視力低下 Grade 3 以上の気管支痙攣又はその他の過敏症反応 臨床検査値異常又は回復した症候性の内分泌障害（ホルモン補充療法の有無に関わらず）を除く、皮膚毒性以外の Grade 3 以上の有害事象。ホルモン補充療法の有無に関わらず症状が回復した副腎クリーゼの被験者も、Ipilimumab の投与を再開してもよい。 AST、ALT、総ビリルビンを除く Grade 4 の臨床検査値異常 <ul style="list-style-type: none"> ULN の 8 倍を超える AST 又は ALT 上昇 ULN の 5 倍を超える総ビリルビン値上昇 その他すべての Grade 4 の有害事象 <p>治験薬の継続投与により被験者に相当な臨床的リスクが生じると治験責任（分担）医師が判断した有害事象、臨床検査値異常又は併発疾患</p> <p>投与中に投与速度を下げて再発するアレルギー反応／輸注反応</p> <p><u>因果関係を問わない</u>、Grade 3 以上の運動神経系毒性</p> <p>治験薬に関連する、Grade 3 以上の知覚神経系毒性</p>

MDX010-020 試験	CA184004 試験及び CA184022 試験	CA184396 試験
	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師により投与継続が妥当であると判断された場合：(1) 眼毒性が認められ、局所療法が奏効した被験者又は(2) 内分泌障害が認められ、適切なホルモン補充療法で臨床症状のコントロールが可能であった被験者 <p>全身性ステロイド剤による治療中（ただし、ヒドロコルチゾンなどのホルモン補充療法を一定用量で施行中の場合を除く）は、Ipilimumab の投与再開を禁止する。</p> <p>上記のいずれの場合においても、毒性が Grade 1 以下に回復するまで投与を中止すること。</p>	<p>2) 毒性により、投与予定から 60 日を超える延期</p>
<p>Ipilimumab の投与延期</p> <p>治験薬と関連のある Grade 2 の免疫介在性の皮膚毒性又は因果関係を問わない Grade 3 の免疫介在性の皮膚毒性が発現した場合、当該事象が Grade 1 以下に回復するまで、次回以降の治験薬投与を延期する。</p> <p>Grade 2 の免疫介在性の皮膚以外の毒性又は許容できる Grade 3 の免疫毒性（上記参照）が発現した場合、当該事象が Grade 1 以下に回復するまで、次回以降の投与を延期する。</p>		
<p>Ipilimumab の投与スキップ</p> <p>治験薬と関連のある以下の有害事象が認められた場合、Ipilimumab の投与をスキップする。</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2 以上の皮膚以外の有害事象（臨床検査値異常を除く） 		

次のようなIpilimumabに関連すると考えられる有害事象が認められた場合、治験責任（分担）医師の判断でIpilimumabの投与を延期する（最大 60 日）ことを考慮する。

- 臨床検査値異常を除く、皮膚毒性以外の Grade 2 の有害事象
- Grade 3 以上の臨床検査値異常

次のような有害事象が認められた場合、治験薬の投与を延期しなければならない（最大 60 日）。

- 因果関係を問わず、Grade 3 以上の皮膚毒性
- 治験薬の投与を延期する必要があると治験責任（分担）医師が判断した有害事象、臨床検査値異常又は併発疾患

規定投与日より 60 日を超える投与延期が必要な場合は、投与を中止する。

MDX010-020 試験	CA184004 試験及び CA184022 試験	CA184396 試験
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 以上の臨床検査値異常（CA184022 試験を除く） Grade 3 以上の皮膚の有害事象 	
Ipilimumab の投与再開		
<p>導入期の 1 コース目終了後に疾患進行が認められた場合、治験薬の投与は再開しないこと。</p> <p>投与期の初期では、投与延期が長期化した場合又は投与延期が繰返し生じた場合、Week 16 以降の投与を禁止する。投与延期後、事象が Grade 1 以下に回復した被験者は、速やかに投与を再開する。投与を再開した場合、再開後は 3 週間ごとに治験薬を投与する。ただし、Week 12 又は Week 16 の病期再評価のための来院は、Week 1 の初回投与日を起点とした最初に設定された治験スケジュールに従って実施すること。全身性ステロイド剤による治療中（ただし、ヒドロコルチゾンなどのホルモン補充療法を一定用量で施行中の被験者を除く）は、投与再開を禁止する。</p>	<p>有害事象が Grade 1 以下又はベースライン値まで回復した場合、以下のとおり投与を再開する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象が回復した場合、治験実施計画書に従った次回投与予定日に、Ipilimumab の投与を再開する。 有害事象が治験実施計画書で規定された投与間隔の期間内に回復しなかった場合、予定した次回投与をスキップし、次の投与予定日から投与を再開する。 投与を 2 回以上スキップする可能性がある場合は、必ず、事前にメディカルモニターと投与スケジュールの変更について協議する。 	<p>有害事象が Grade 1 又はベースライン値まで回復した場合、又は長期薬物治療によりコントロールできる内分泌障害の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験実施計画書で規定された次回投与予定日に、投与を行う。 治験実施計画書で規定された次回投与予定日（前回の投与から 3 週間±3 日）までに有害事象が回復しない場合は、当該予定投与を延期する。 規定投与日より 60 日を超える投与延期が必要な場合は、投与を中止する。

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 1.13A:

Cumulative Dose of Ipilimumab During Induction - Treated Subjects

	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
Cumulative Dose (mg) per Subject in the Induction Phase				
Number of Subjects	131	380	132	111
Mean (SD)	837.3 (311.43)	801.2 (307.20)	0.0 (0.00)	852.1 (279.60)
Median	864.0	831.9	0.0	894.0
Min - Max	186.0 - 1647.6	141.6 - 1800.0	0.0 - 0.0	212.4 - 1463.7
Cumulative Dose (mg/kg) per Subject in the Induction Phase				
Number of Subjects	131	380	132	111
Mean (SD)	10.2 (2.92)	10.0 (3.01)	0.0 (0.00)	10.5 (2.65)
Median	12.0	12.0	0.0	12.0
Min - Max	3.0 - 12.0	3.0 - 19.3	0.0 - 0.0	3.0 - 12.0

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US
 PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_dos_disc.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
 RUN DATE: [REDACTED] 1 43

Ipilimumab
BMS-734016/MDX-010

Advanced Melanoma
Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety

Table 1.2.2.1A: Number of Doses of Ipilimumab During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
Number of Subjects	55	641
Mean (SD)	3.2 (1.02)	3.3 (0.99)
Median	4.0	4.0
Min - Max	1 - 4	1 - 4
Number of Doses per Subject in the Induction Phase		
1	4 (7.3)	52 (8.1)
2	12 (21.8)	85 (13.3)
3	9 (16.4)	92 (14.4)
4	30 (54.5)	412 (64.3)

Percentages are based on the number of subjects treated during induction.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DA

RUN DATE: 2015-03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.7B:
Dose Interruptions of Ipilimumab During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Subjects Treated in the Induction Phase	141 (100.0)	555 (100.0)
Subjects with at Least One Dose Interruption in the Induction Phase (a)	18 (12.8)	116 (20.9)
Reason for First Dose Interruption (b)		
HYPERSENSITIVITY REACTION	0	1 (0.9)
ADVERSE EVENT	2 (11.1)	9 (7.8)
CHANGE AS PER PROTOCOL	0	6 (5.2)
DOSING ERROR	1 (5.6)	10 (8.6)
OTHER	15 (83.3)	90 (77.6)
Number of Interruptions in the Induction Phase (a)		
0	123 (87.2)	439 (79.1)
1	14 (9.9)	76 (13.7)
2	2 (1.4)	30 (5.4)
3	2 (1.4)	8 (1.4)
4	0	2 (0.4)

A dose interruption refers to an interruption of ipilimumab infusion (whether or not the infusion is resumed).
For MDX010-20 and MDX010-08, output reflects infusion "changes" (e.g. intervals other than 90 minutes) or "interruptions".
(a) The percentage is based on the number of subjects treated during induction.
(b) The percentage is based on the number of subjects with at least one dose interruption during induction.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.7A:

Dose Interruptions of Ipilimumab During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Subjects Treated in the Induction Phase	55 (100.0)	641 (100.0)
Subjects with at Least One Dose Interruption in the Induction Phase (a)	2 (3.6)	132 (20.6)
Reason for First Dose Interruption (b)		
HYPERSENSITIVITY REACTION	0	1 (0.8)
ADVERSE EVENT	1 (50.0)	10 (7.6)
CHANGE AS PER PROTOCOL	0	6 (4.5)
DOSING ERROR	0	11 (8.3)
OTHER	1 (50.0)	104 (78.8)
Number of Interruptions in the Induction Phase (a)		
0	53 (96.4)	509 (79.4)
1	2 (3.6)	88 (13.7)
2	0	32 (5.0)
3	0	10 (1.6)
4	0	2 (0.3)

A dose interruption refers to an interruption of ipilimumab infusion (whether or not the infusion is resumed).

For MDX010-20 and MDX010-08, output reflects infusion "changes" (e.g. intervals other than 90 minutes) or "interruptions".

(a) The percentage is based on the number of subjects treated during induction.

(b) The percentage is based on the number of subjects with at least one dose interruption during induction.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ex-dos-disc-v10.sas

EXTRACT DATE: 2012-01-03

RUN DATE: 2012-01-03

Ipilimumab
BMS-734016/MDX-010

Advanced Melanoma
Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety

Table 1.3A: Demography and Subject Characteristics by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
< 65	27 (49.1)	460 (71.8)
>= 65	28 (50.9)	181 (28.2)
Female Age (Years)		
N	20	243
Mean (SD)	59.9 (14.16)	53.9 (13.51)
Median	61.0	54.0
Min - Max	27.0 - 79.0	24.0 - 84.0
< 50	4 (7.3)	92 (14.4)
>= 50	16 (29.1)	151 (23.6)
M-Stage at Study Entry		
M0	1 (1.8)	10 (1.6)
M1	0	2 (0.3)
M1A	11 (20.0)	77 (12.0)
M1B	14 (25.5)	126 (19.7)
M1C	29 (52.7)	426 (66.5)

=====

ECOG performance status at screening is presented in MDX010-20, while ECOG performance status at baseline is presented for MDX010-08, CA184004 and CA184022.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED]-20 [REDACTED] 15-03

Ipilimumab
BMS-734016/MDX-010

Advanced Melanoma
Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety

Table 1.3A: Demography and Subject Characteristics by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

CHARACTERISTIC	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
ECOG Performance Status		
0	30 (54.5)	379 (59.1)
1	21 (38.2)	260 (40.6)
2	4 (7.3)	1 (0.2)
NOT REPORTED	0	1 (0.2)
Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit)		
ELEVATED	14 (25.5)	236 (36.8)
NORMAL	41 (74.5)	402 (62.7)
NOT REPORTED	0	3 (0.5)

=====

ECOG performance status at screening is presented in MDX010-20, while ECOG performance status at baseline is presented for MDX010-08, CA184004 and CA184022.

Karnofsky performance status was converted to ECOG performance status for MDX010-08.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-dm-basechar-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED]-20 [REDACTED] 15:03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.4B:
Prior Immunotherapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Number of Subjects with Prior Immunotherapy	83 (58.9)	242 (43.6)
Prior Immunotherapy Drugs (a)		
IMIQUIMOD CREAM	1 (0.7)	0
INTERFERON	36 (25.5)	133 (24.0)
INTERFERON ALFA	7 (5.0)	49 (8.8)
INTERFERON ALFA 2A	0	12 (2.2)
INTERFERON ALFA 2B	2 (1.4)	26 (4.7)
INTERLEUKIN	1 (0.7)	1 (0.2)
INTERLEUKIN 2	60 (42.6)	98 (17.7)
INTERLEUKIN 3	1 (0.7)	0
INTERLEUKIN 7	0	1 (0.2)
INTERLEUKINS	0	4 (0.7)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	6 (4.3)	7 (1.3)
PEGINTERFERON ALFA 2A	0	4 (0.7)
PEGINTERFERON ALFA 2B	0	4 (0.7)

(a) Subjects may receive more than one prior immunotherapy drug.
Prior immunotherapies are based upon BMS coding for all studies with the exception of MDX010-20, which used Medarex coding.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-08,-20,CA184004,022

PAGE: 1 OF 5

Appendix A.1.3B:
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Number of Subjects with Prior Systemic Anti-Cancer Therapy	89 (63.1)	552 (99.5)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anti-cancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 2013
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 5

Appendix A.1.3B:
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy		
Drugs (a)		
ANTINEOPLASTIC	0	1 (0.2)
AZACITIDINE	0	1 (0.2)
BCG VACCINE	2 (1.4)	2 (0.4)
BEVACIZUMAB	0	10 (1.8)
BLEOMYCIN	0	1 (0.2)
BORTEZOMIB	0	1 (0.2)
CANCER VACCINE	2 (1.4)	3 (0.5)
CARBOPLATIN	0	49 (8.8)
CARMUSTINE	0	15 (2.7)
CISPLATIN	0	120 (21.6)
CYCLOPHOSPHAMIDE	0	4 (0.7)
CYTARABINE	0	1 (0.2)
DACARBAZINE	0	348 (62.7)
DACTINOMYCIN	0	1 (0.2)
DENILEUKIN DIFTITOX	0	1 (0.2)
DIGOXIN	0	1 (0.2)
DOCETAXEL	0	5 (0.9)
EPIRUBICIN	0	1 (0.2)
ERLOTINIB	0	2 (0.4)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anti-cancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 3 OF 5

Appendix A.1.3B:
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
ETOPOSIDE	0	1 (0.2)
FILGRASTIM	0	1 (0.2)
FLUDARABINE	0	2 (0.4)
FLUOROURACIL	0	1 (0.2)
FLUOROURACIL TOPICAL	0	1 (0.2)
FOTEMUSTINE	0	33 (5.9)
GEFITINIB	0	1 (0.2)
GEMCITABINE	0	4 (0.7)
HYDROXYUREA	0	2 (0.4)
IMATINIB	0	1 (0.2)
INTERFERON	36 (25.5)	124 (22.3)
INTERFERON ALFA	7 (5.0)	39 (7.0)
INTERFERON ALFA 2A	0	24 (4.3)
INTERFERON ALFA 2B	2 (1.4)	20 (3.6)
INTERLEUKIN	2 (1.4)	5 (0.9)
INTERLEUKIN 2	59 (41.8)	97 (17.5)
INTERLEUKIN 3	1 (0.7)	0
INTERLEUKIN 7	0	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	3 (2.1)	33 (5.9)
INVESTIGATIONAL DRUG	3 (2.1)	25 (4.5)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anti-cancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 4 OF 5

Appendix A.1.3B:
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
INVESTIGATIONAL IMMUNOMODULATING AGENT	0	3 (0.5)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	1 (0.7)	6 (1.1)
LENALIDOMIDE	0	1 (0.2)
LOMUSTINE	0	3 (0.5)
LYMPHOCYTES	0	1 (0.2)
MELPHALAN	0	7 (1.3)
MITOMYCIN	0	1 (0.2)
MONTANIDE ISA 51	2 (1.4)	1 (0.2)
OXALIPLATIN	0	1 (0.2)
PACLITAXEL	0	57 (10.3)
SARGRAMOSTIM	2 (1.4)	5 (0.9)
SORAFENIB	0	18 (3.2)
STEM CELL RESCUE	0	1 (0.2)
TAMOXIFEN	0	1 (0.2)
TEMOZOLOMIDE	0	182 (32.8)
THALIDOMIDE	0	5 (0.9)
TREOSULFAN	0	2 (0.4)
TUMOR NECROSIS FACTOR	1 (0.7)	1 (0.2)
UNCLASSIFIED	0	1 (0.2)
VINBLASTINE	0	67 (12.1)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anti-cancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1 [REDACTED] 13

PROTOCOL: MDX010-08,-20,CA184004,022

PAGE: 5 OF 5

Appendix A.1.3B:
Prior Systemic Anti-Cancer Therapy by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
VINCRIStINE	0	3 (0.5)
VINDESINE	0	14 (2.5)
VINORELBINE	0	1 (0.2)
VORINOSTAT	0	1 (0.2)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anti-cancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1 [REDACTED] 13

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 5

Appendix A.1.3A:
Prior Systemic Anticancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Number of Subjects with Prior Systemic Anticancer Therapy	0	641 (100.0)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anticancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DATE: 2013-01-03
RUN DATE: 2013-01-03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 5

Appendix A.1.3A:
Prior Systemic Anticancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Prior Sytemic Anticancer Therapy Drugs (a)		
ANTINEOPLASTIC	0	1 (0.2)
AZACITIDINE	0	1 (0.2)
BCG VACCINE	0	4 (0.6)
BEVACIZUMAB	0	10 (1.6)
BLEOMYCIN	0	1 (0.2)
BORTEZOMIB	0	1 (0.2)
CANCER VACCINE	0	5 (0.8)
CARBOPLATIN	0	49 (7.6)
CARMUSTINE	0	15 (2.3)
CISPLATIN	0	120 (18.7)
CYCLOPHOSPHAMIDE	0	4 (0.6)
CYTARABINE	0	1 (0.2)
DACARBAZINE	0	348 (54.3)
DACTINOMYCIN	0	1 (0.2)
DENILEUKIN DIFTITOX	0	1 (0.2)
DIGOXIN	0	1 (0.2)
DOCETAXEL	0	5 (0.8)
EPIRUBICIN	0	1 (0.2)
ERLOTINIB	0	2 (0.3)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anticancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 3 OF 5

Appendix A.1.3A:
Prior Systemic Anticancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
ETOPOSIDE	0	1 (0.2)
FILGRASTIM	0	1 (0.2)
FLUDARABINE	0	2 (0.3)
FLUOROURACIL	0	1 (0.2)
FLUOROURACIL TOPICAL	0	1 (0.2)
FOTEMUSTINE	0	33 (5.1)
GEFITINIB	0	1 (0.2)
GEMCITABINE	0	4 (0.6)
HYDROXYUREA	0	2 (0.3)
IMATINIB	0	1 (0.2)
INTERFERON	0	160 (25.0)
INTERFERON ALFA	0	46 (7.2)
INTERFERON ALFA 2A	0	24 (3.7)
INTERFERON ALFA 2B	0	22 (3.4)
INTERLEUKIN	0	7 (1.1)
INTERLEUKIN 2	0	156 (24.3)
INTERLEUKIN 3	0	1 (0.2)
INTERLEUKIN 7	0	1 (0.2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	0	36 (5.6)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	28 (4.4)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anticancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 4 OF 5

Appendix A.1.3A:
Prior Systemic Anticancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
INVESTIGATIONAL IMMUNOMODULATING AGENT	0	3 (0.5)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	0	7 (1.1)
LENALIDOMIDE	0	1 (0.2)
LOMUSTINE	0	3 (0.5)
LYMPHOCYTES	0	1 (0.2)
MELPHALAN	0	7 (1.1)
MITOMYCIN	0	1 (0.2)
MONTANIDE ISA 51	0	3 (0.5)
OXALIPLATIN	0	1 (0.2)
PACLITAXEL	0	57 (8.9)
SARGRAMOSTIM	0	7 (1.1)
SORAFENIB	0	18 (2.8)
STEM CELL RESCUE	0	1 (0.2)
TAMOXIFEN	0	1 (0.2)
TEMOZOLOMIDE	0	182 (28.4)
THALIDOMIDE	0	5 (0.8)
TREOSULFAN	0	2 (0.3)
TUMOR NECROSIS FACTOR	0	2 (0.3)
UNCLASSIFIED	0	1 (0.2)
VINBLASTINE	0	67 (10.5)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anticancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DATE: 2012-03-11
RUN DATE: 2012-03-11

PROTOCOL: MDX010-08,-20,CA184004,022

PAGE: 5 OF 5

Appendix A.1.3A:
Prior Systemic Anticancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
VINCRIStINE	0	3 (0.5)
VINDESINE	0	14 (2.2)
VINOReLBINE	0	1 (0.2)
VORINOSAT	0	1 (0.2)

(a) Subjects may receive more than one prior systemic anticancer therapy drug.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 03

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.1.4A:

Prior Immunotherapy by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Number of Subjects with Prior Immunotherapy	4 (7.3)	321 (50.1)
Prior Immunotherapy Drugs (a)		
IMIQUIMOD CREAM	0	1 (0.2)
INTERFERON	0	169 (26.4)
INTERFERON ALFA	0	56 (8.7)
INTERFERON ALFA 2A	0	12 (1.9)
INTERFERON ALFA 2B	2 (3.6)	26 (4.1)
INTERLEUKIN	0	2 (0.3)
INTERLEUKIN 2	2 (3.6)	156 (24.3)
INTERLEUKIN 3	0	1 (0.2)
INTERLEUKIN 7	0	1 (0.2)
INTERLEUKINS	0	4 (0.6)
INVESTIGATIONAL IMMUNOTHERAPY	2 (3.6)	11 (1.7)
PEGINTERFERON ALFA 2A	0	4 (0.6)
PEGINTERFERON ALFA 2B	0	4 (0.6)

(a) Subjects may receive more than one prior immunotherapy drug.

Prior immunotherapies are based upon BMS coding for all studies with the exception of MDX010-20, which used Medarex coding.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-ct-rt-sg-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 03

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.3A:
Frequency of Adverse Events (Grade 3-4) During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY GRADE 3-4 ADVERSE EVENT	57 (43.5)	168 (44.2)	62 (47.0)	30 (27.0)
胃腸障害	20 (15.3)	47 (12.4)	15 (11.4)	11 (9.9)
大腸炎	7 (5.3)	11 (2.9)	0	3 (2.7)
下痢	7 (5.3)	16 (4.2)	1 (0.8)	3 (2.7)
便秘	3 (2.3)	3 (0.8)	1 (0.8)	0
悪心	3 (2.3)	4 (1.1)	3 (2.3)	2 (1.8)
嘔吐	3 (2.3)	6 (1.6)	3 (2.3)	2 (1.8)
腹痛	2 (1.5)	6 (1.6)	7 (5.3)	3 (2.7)
腹水	2 (1.5)	2 (0.5)	2 (1.5)	1 (0.9)
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0
胃出血	1 (0.8)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
直腸出血	1 (0.8)	0	0	0
腹部膨満	0	2 (0.5)	0	0
下腹部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
上腹部痛	0	0	2 (1.5)	1 (0.9)
腹壁腫瘤	0	1 (0.3)	0	0
結腸閉塞	0	0	0	0
出血性腸憩室炎	0	0	0	0
口内乾燥	0	1 (0.3)	0	0
腸炎	0	0	0	0
胃炎	0	1 (0.3)	0	0
胃腸出血	0	2 (0.5)	0	1 (0.9)
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0
痔核	0	1 (0.3)	0	0
イレウス	0	2 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
腸出血	0	1 (0.3)	0	0
腸閉塞	0	2 (0.5)	0	0
腸管穿孔	0	2 (0.5)	0	0
腸重積症	0	0	1 (0.8)	0
大腸出血	0	0	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.5)	0	0
下部消化管出血	0	1 (0.3)	0	0
メレナ	0	0	1 (0.8)	0
嚥下痛	0	1 (0.3)	0	0
脾炎	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0
直腸炎	0	1 (0.3)	0	0
直腸狭窄	0	1 (0.3)	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.8)	0
歯痛	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	18 (13.7)	50 (13.2)	14 (10.6)	7 (6.3)
疲労	9 (6.9)	18 (4.7)	4 (3.0)	7 (6.3)
無力症	3 (2.3)	7 (1.8)	7 (5.3)	1 (0.9)
疾患進行	2 (1.5)	1 (0.3)	2 (1.5)	0
浮腫	2 (1.5)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
歩行障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
全身性浮腫	1 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.9)
疼痛	1 (0.8)	7 (1.8)	1 (0.8)	2 (1.8)
腋窩痛	0	2 (0.5)	0	0
胸痛	0	1 (0.3)	2 (1.5)	0
悪寒	0	1 (0.3)	0	0
顔面痛	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
全身健康状態低下	0	2 (0.5)	2 (1.5)	0
閉塞性ヘルニア	0	1 (0.3)	0	0
ヘルニア痛	0	1 (0.3)	0	0
炎症	0	1 (0.3)	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.3)	0	0
注射部位反応	0	5 (1.3)	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (0.3)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)	0	0
発熱	0	2 (0.5)	2 (1.5)	2 (1.8)
代謝および栄養障害	10 (7.6)	22 (5.8)	13 (9.8)	6 (5.4)
脱水	3 (2.3)	8 (2.1)	5 (3.8)	0
食欲減退	2 (1.5)	6 (1.6)	4 (3.0)	3 (2.7)
低カリウム血症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
高血糖	1 (0.8)	2 (0.5)	0	2 (1.8)
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.8)	6 (1.6)	2 (1.5)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0	0	0
悪液質	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0
電解質失調	0	1 (0.3)	0	0
成長障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
耐糖能障害	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	0
低カルシウム血症	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
低血糖症	0	0	0	0
過小食	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
低リン酸血症	0	0	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	0	0
栄養障害	0	2 (0.5)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	10 (7.6)	22 (5.8)	13 (9.8)	5 (4.5)
頭痛	3 (2.3)	3 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.9)
脳浮腫	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
てんかん	1 (0.8)	0	0	0
嗜眠	1 (0.8)	3 (0.8)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.8)	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
失神	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (1.5)	0
失語症	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0
運動失調	0	0	1 (0.8)	0
頸動脈閉塞	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.8)	0
脳血管発作	0	1 (0.3)	0	0
認知障害	0	0	0	0
昏睡	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
痙攣	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.9)
浮動性めまい	0	0	2 (1.5)	0
硬膜外腔炎症	0	0	1 (0.8)	0
顔面神経麻痺	0	0	0	0
顔面不全麻痺	0	1 (0.3)	0	0
頭蓋内出血	0	2 (0.5)	0	0
片側頭痛	0	0	0	0
水頭症	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
感覚鈍麻	0	1 (0.3)	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.3)	0	0
意識消失	0	0	1 (0.8)	0
髄膜障害	0	1 (0.3)	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0	0
神経圧迫	0	0	1 (0.8)	0
錯感覚	0	0	0	0
脳神経不全麻痺	0	1 (0.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.8)	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0
鎮静	0	0	1 (0.8)	0
傾眠	0	1 (0.3)	0	0
会話障害	0	0	0	1 (0.9)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (7.6)	21 (5.5)	12 (9.1)	0
呼吸困難	4 (3.1)	14 (3.7)	6 (4.5)	0
胸水	4 (3.1)	4 (1.1)	4 (3.0)	0
呼吸時疼痛	1 (0.8)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.5)	0
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.8)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.8)	0
咳嗽	0	1 (0.3)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.8)	0
咯血	0	1 (0.3)	0	0
低酸素症	0	3 (0.8)	0	0
肺障害	0	1 (0.3)	0	0
胸膜痛	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
肺臓炎	0	2 (0.5)	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0
呼吸抑制	0	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	9 (6.9)	17 (4.5)	4 (3.0)	2 (1.8)
気管支肺炎	1 (0.8)	0	0	0
腸球菌性菌血症	1 (0.8)	0	0	0
A 型肝炎	1 (0.8)	0	0	0
B 型肝炎	1 (0.8)	0	0	0
感染	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
限局性感染	1 (0.8)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.8)	0	0	0
肺炎	1 (0.8)	4 (1.1)	3 (2.3)	0
敗血症	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
尿路感染	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
腸管膿瘍	0	1 (0.3)	0	0
虫垂炎	0	1 (0.3)	0	0
菌血症	0	1 (0.3)	0	0
細菌感染	0	1 (0.3)	0	0
気管支炎	0	1 (0.3)	0	0
ブルセラ症	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0
膀胱炎	0	1 (0.3)	0	0
丹毒	0	0	1 (0.8)	0
真菌感染	0	1 (0.3)	0	0
単径部膿瘍	0	1 (0.3)	0	0
肺感染	0	0	0	0
乳腺炎	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
髄膜炎	0	1 (0.3)	0	0
胸膜感染	0	0	0	1 (0.9)
術後創感染	0	1 (0.3)	0	0
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.3)	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.9)
敗血症性ショック	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0
臨床検査	9 (6.9)	13 (3.4)	5 (3.8)	8 (7.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	3 (2.7)
血中ブドウ糖増加	2 (1.5)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	0	4 (3.0)	1 (0.9)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.8)	3 (0.8)	0	1 (0.9)
肝機能検査異常	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.8)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.9)
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)
血中カリウム減少	0	1 (0.3)	0	0
血中ナトリウム減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0
心雑音	0	0	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)	0	3 (2.7)
INR 異常	0	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	0	1 (0.3)	0	0
ブドウ球菌検出試験陽性	0	0	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ウェスト周囲径増加	0	0	0	0
体重減少	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.6)	24 (6.3)	7 (5.3)	8 (7.2)
背部痛	2 (1.5)	6 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.9)
関節痛	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
骨痛	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.8)
尾骨痛	1 (0.8)	0	0	0
関節滲出液	1 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0
側腹部痛	0	2 (0.5)	0	0
単径部痛	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
関節可動域減少	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
筋力低下	0	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
筋骨格痛	0	4 (1.1)	0	2 (1.8)
頸部痛	0	1 (0.3)	0	0
四肢痛	0	5 (1.3)	2 (1.5)	1 (0.9)
病的骨折	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	6 (4.6)	13 (3.4)	5 (3.8)	1 (0.9)
低血圧	3 (2.3)	3 (0.8)	2 (1.5)	0
深部静脈血栓症	2 (1.5)	6 (1.6)	1 (0.8)	0
血栓症	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
塞栓症	0	0	0	0
血腫	0	0	1 (0.8)	0
出血	0	2 (0.5)	0	0
高血圧	0	0	0	1 (0.9)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.8)	0
リンパ浮腫	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100	MDX010-20 GP100	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI
	N = 131	N = 380	N = 132	N = 111
レイノー現象	0	0	0	0
上大静脈閉塞	0	0	0	0
大静脈血栓症	0	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (3.8)	19 (5.0)	13 (9.8)	3 (2.7)
貧血	4 (3.1)	11 (2.9)	11 (8.3)	2 (1.8)
好中球減少症	1 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)
血小板減少症	1 (0.8)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
骨髄機能不全	0	0	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.3)	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
溶血性貧血	0	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.9)
リンパ節痛	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	1 (0.8)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.8)	19 (5.0)	5 (3.8)	1 (0.9)
腫瘍疼痛	2 (1.5)	4 (1.1)	2 (1.5)	1 (0.9)
癌疼痛	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
中枢神経系転移	1 (0.8)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
腫瘍出血	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
基底細胞癌	0	1 (0.3)	0	0
感染性新生物	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0
悪性新生物進行	0	2 (0.5)	0	0
骨転移	0	0	0	0
乳房転移	0	0	1 (0.8)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
肝転移	0	1 (0.3)	0	0
髄膜転移	0	0	0	0
脊椎転移	0	1 (0.3)	0	0
転移性新生物	0	1 (0.3)	0	0
転移部痛	0	3 (0.8)	0	0
腫瘍壊死	0	0	0	0
内分泌障害	4 (3.1)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
下垂体炎	2 (1.5)	2 (0.5)	0	0
下垂体機能低下症	2 (1.5)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
副腎機能不全	0	2 (0.5)	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	3 (2.3)	5 (1.3)	0	4 (3.6)
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0	0
肝腫大	1 (0.8)	0	0	0
肝毒性	1 (0.8)	0	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
胆管閉塞	0	0	0	1 (0.9)
胆石症	0	1 (0.3)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	1 (0.9)
胆嚢閉塞	0	0	0	1 (0.9)
肝不全	0	1 (0.3)	0	0
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
黄疸	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	3 (2.3)	9 (2.4)	4 (3.0)	2 (1.8)
腎不全	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
糸球体腎炎	1 (0.8)	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
無尿	0	2 (0.5)	0	0
無緊張性膀胱	0	1 (0.3)	0	0
尿路出血	0	0	0	0
水腎症	0	1 (0.3)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.8)	0
急性腎不全	0	0	1 (0.8)	0
腎尿細管壊死	0	1 (0.3)	0	0
尿管閉塞	0	1 (0.3)	0	0
尿失禁	0	1 (0.3)	0	0
尿閉	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
尿路閉塞	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.5)	0	0	0
両耳難聴	1 (0.8)	0	0	0
耳痛	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	2 (1.5)	8 (2.1)	7 (5.3)	6 (5.4)
錯乱状態	1 (0.8)	3 (0.8)	2 (1.5)	3 (2.7)
うつ病	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)
激越	0	1 (0.3)	0	0
不安	0	0	3 (2.3)	0
譫妄	0	1 (0.3)	0	0
妄想	0	0	1 (0.8)	0
不眠症	0	1 (0.3)	0	0
精神状態変化	0	2 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	14 (3.7)	0	1 (0.9)
発疹	1 (0.8)	5 (1.3)	0	1 (0.9)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
紅斑	0	1 (0.3)	0	0
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.3)	0	0
嵌入爪	0	1 (0.3)	0	0
白血球破碎性血管炎	0	1 (0.3)	0	0
皮膚疼痛	0	1 (0.3)	0	0
そう痒症	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
全身性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0
皮下結節	0	1 (0.3)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0
UNASSIGNED	2 (1.5)	3 (0.8)	0	0
RT SHOULDER AND ARM PAIN-EXTREMITY LIMB	1 (0.8)	0	0	0
SKIN BREAKDOWN DECUBITIS ULCER	1 (0.8)	0	0	0
ABDOMINO-PELVIC PAIN	0	1 (0.3)	0	0
CATHETER PLACEMENT DUE TO URINARY RETENTION	0	1 (0.3)	0	0
HYPOGLYCEMIA RELATED TO STEROIDS	0	0	0	0
ISCHEMIC & GANGRENOUS COLON	0	0	0	0
NEUROLOGICAL SOMNOLENCE	0	0	0	0
PAIN FROM SURGERY TO REMOVE MELANOMA FROM SCALP	0	1 (0.3)	0	0
RIGHT LOWER PULMONARY LOBE INFILTRATE	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.8)	0	0	0
移植片対宿主病	0	0	0	0
心臓障害	0	4 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.9)
うつ血性心不全	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
上室性頻脈	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
心房細動	0	0	1 (0.8)	0
心房粗動	0	0	0	0
心不全	0	1 (0.3)	0	0
心タンポナーデ	0	1 (0.3)	0	0
心筋症	0	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	1 (0.9)
心室性不整脈	0	1 (0.3)	0	0
心室性頻脈	0	1 (0.3)	0	0
眼障害	0	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.8)
白内障	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.3)	0	0
複視	0	0	0	1 (0.9)
網膜剥離	0	0	0	1 (0.9)
強膜炎	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	7 (1.8)	2 (1.5)	2 (1.8)
偶発的過量投与	0	1 (0.3)	0	0
脳ヘルニア	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	1 (0.8)	0
消化管ストーマ合併症	0	1 (0.3)	0	0
股関節部骨折	0	1 (0.3)	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.9)
開放創	0	2 (0.5)	0	0
処置合併症	0	1 (0.3)	0	0
放射線皮膚損傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
漿液腫	0	1 (0.3)	0	0
創合併症	0	0	1 (0.8)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI	3 MG/KG IPI+	GP100	POOLED
	N = 131	N = 380	N = 132	3 MG/KG IPI N = 111
生殖系および乳房障害	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
乳房腫瘍	0	0	1 (0.8)	0
乳房痛	0	0	0	1 (0.9)
性器浮腫	0	0	0	0
骨盤痛	0	1 (0.3)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US
 PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
 RUN DATE: [REDACTED] 1-42

PROTOCOL: MDX010-20

Table 1:
Summary of On-Study Adverse Events (10% or higher) - MDX010-20 Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	Ipi+gp100 (N = 380)			WORST CTC GRADE		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	Ipi (N = 131) SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	374 (98.4)	173 (45.5)	20 (5.3)	127 (96.9)	60 (45.8)	12 (9.2)
全身障害および投与局所様態	322 (84.7)	53 (13.9)	5 (1.3)	90 (68.7)	19 (14.5)	0
疲労	137 (36.1)	19 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)	0
注射部位反応	110 (28.9)	7 (1.8)	0	2 (1.5)	0	0
発熱	78 (20.5)	2 (0.5)	0	16 (12.2)	0	0
末梢性浮腫	48 (12.6)	4 (1.1)	0	13 (9.9)	1 (0.8)	0
無力症	39 (10.3)	7 (1.8)	0	8 (6.1)	4 (3.1)	0
疼痛	25 (6.6)	7 (1.8)	0	7 (5.3)	1 (0.8)	0
胃腸障害	274 (72.1)	52 (13.7)	4 (1.1)	90 (68.7)	20 (15.3)	1 (0.8)
悪心	129 (33.9)	6 (1.6)	0	46 (35.1)	3 (2.3)	0
下痢	146 (38.4)	17 (4.5)	0	43 (32.8)	7 (5.3)	0
便秘	81 (21.3)	3 (0.8)	0	27 (20.6)	3 (2.3)	0
嘔吐	75 (19.7)	7 (1.8)	0	31 (23.7)	3 (2.3)	0
腹痛	67 (17.6)	6 (1.6)	0	20 (15.3)	2 (1.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ANY GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
		WORST CTC GRADE gp100 (N = 132) SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	128 (97.0)	62 (47.0)	7 (5.3)
全身障害および投与局所様態	108 (81.8)	14 (10.6)	3 (2.3)
疲労	41 (31.1)	4 (3.0)	0
注射部位反応	26 (19.7)	0	0
発熱	23 (17.4)	2 (1.5)	0
末梢性浮腫	22 (16.7)	1 (0.8)	0
無力症	18 (13.6)	7 (5.3)	0
疼痛	15 (11.4)	1 (0.8)	0
胃腸障害	93 (70.5)	15 (11.4)	0
悪心	52 (39.4)	3 (2.3)	0
下痢	26 (19.7)	1 (0.8)	0
便秘	34 (25.8)	1 (0.8)	0
嘔吐	29 (22.0)	3 (2.3)	0
腹痛	22 (16.7)	7 (5.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	Ipi+gp100 (N = 380)			Ipi (N = 131)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
皮膚および皮下組織障害	221 (58.2)	14 (3.7)	0	74 (56.5)	3 (2.3)	0
そう痒症	79 (20.8)	1 (0.3)	0	39 (29.8)	0	0
発疹	79 (20.8)	5 (1.3)	0	29 (22.1)	2 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	155 (40.8)	26 (6.8)	0	51 (38.9)	6 (4.6)	0
四肢痛	53 (13.9)	5 (1.3)	0	9 (6.9)	0	0
背部痛	34 (8.9)	6 (1.6)	0	9 (6.9)	2 (1.5)	0
関節痛	31 (8.2)	2 (0.5)	0	12 (9.2)	1 (0.8)	0
神経系障害	134 (35.3)	24 (6.3)	2 (0.5)	38 (29.0)	10 (7.6)	0
頭痛	65 (17.1)	4 (1.1)	0	19 (14.5)	3 (2.3)	0
浮動性めまい	27 (7.1)	0	0	5 (3.8)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ANY GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
		WORST CTC GRADE gp100 (N = 132) SEVERE (3-4)	FATAL (5)
皮膚および皮下組織障害	46 (34.8)	0	0
そう痒症	14 (10.6)	0	0
発疹	9 (6.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	67 (50.8)	7 (5.3)	0
四肢痛	20 (15.2)	2 (1.5)	0
背部痛	17 (12.9)	3 (2.3)	0
関節痛	15 (11.4)	1 (0.8)	0
神経系障害	47 (35.6)	13 (9.8)	0
頭痛	19 (14.4)	3 (2.3)	0
浮動性めまい	14 (10.6)	2 (1.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	Ipi+gp100 (N = 380)			Ipi (N = 131)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	128 (33.7)	22 (5.8)	2 (0.5)	38 (29.0)	11 (8.4)	1 (0.8)
咳嗽	55 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (16.0)	0	0
呼吸困難	46 (12.1)	14 (3.7)	0	19 (14.5)	5 (3.8)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	123 (32.4)	22 (5.8)	0	47 (35.9)	10 (7.6)	0
食欲減退	88 (23.2)	6 (1.6)	0	35 (26.7)	2 (1.5)	0
精神障害	87 (22.9)	9 (2.4)	0	28 (21.4)	2 (1.5)	0
不眠症	33 (8.7)	1 (0.3)	0	16 (12.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	57 (15.0)	19 (5.0)	0	22 (16.8)	6 (4.6)	0
貧血	41 (10.8)	11 (2.9)	0	15 (11.5)	4 (3.1)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ANY GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
		WORST CTC GRADE gp100 (N = 132) SEVERE (3-4)	FATAL (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (34.8)	12 (9.1)	2 (1.5)
咳嗽	18 (13.6)	0	0
呼吸困難	25 (18.9)	6 (4.5)	0
代謝および栄養障害	40 (30.3)	13 (9.8)	0
食欲減退	29 (22.0)	4 (3.0)	0
精神障害	35 (26.5)	7 (5.3)	0
不眠症	15 (11.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (25.0)	13 (9.8)	0
貧血	23 (17.4)	11 (8.3)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/002/fa01_fnl/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v09.sas

EXTRACT DATE: 2015-05-11
RUN DATE: 2015-05-11

PROTOCOL: CA184004

Table 4:
Summary of On-Study Adverse Events (10% or higher) - CA184-004 Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	WORST CTC GRADE		
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB (N = 40)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	39 (97.5)	11 (27.5)	7 (17.5)
全身障害および投与局所様態	30 (75.0)	3 (7.5)	6 (15.0)
疲労	19 (47.5)	4 (10.0)	0
発熱	11 (27.5)	1 (2.5)	0
疾患進行	6 (15.0)	0	6 (15.0)
疼痛	5 (12.5)	2 (5.0)	0
末梢性浮腫	4 (10.0)	1 (2.5)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (55.0)	0	0
発疹	13 (32.5)	0	0
そう痒症	11 (27.5)	0	0
皮膚乾燥	4 (10.0)	0	0
胃腸障害	21 (52.5)	5 (12.5)	1 (2.5)
下痢	12 (30.0)	2 (5.0)	0
悪心	10 (25.0)	1 (2.5)	0
嘔吐	6 (15.0)	1 (2.5)	0
便秘	5 (12.5)	0	0
腹痛	4 (10.0)	2 (5.0)	0
神経系障害	12 (30.0)	4 (10.0)	0
頭痛	6 (15.0)	1 (2.5)	0
代謝および栄養障害	9 (22.5)	2 (5.0)	0
食欲減退	7 (17.5)	2 (5.0)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	WORST CTC GRADE		
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB		
	(N = 40)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (22.5)	0	0
咳嗽	5 (12.5)	0	0
呼吸困難	4 (10.0)	0	0
精神障害	8 (20.0)	2 (5.0)	0
不眠症	4 (10.0)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v09.sas

EXTRACT DATE: 2014-11-11
RUN DATE: 2014-11-11

PROTOCOL: CA184022

Table 3:
Summary of On-Study Adverse Events (At Least 10 Percent) - 3 mg/kg Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	WORST CTC GRADE		
	3.0 MG/KG IPILIMUMAB		
	(N = 71)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	69 (97.2)	21 (29.6)	14 (19.7)
胃腸障害	49 (69.0)	6 (8.5)	0
下痢	22 (31.0)	1 (1.4)	0
悪心	20 (28.2)	1 (1.4)	0
嘔吐	13 (18.3)	1 (1.4)	0
腹痛	12 (16.9)	1 (1.4)	0
便秘	11 (15.5)	0	0
全身障害および投与局所様態	45 (63.4)	5 (7.0)	9 (12.7)
疲労	20 (28.2)	4 (5.6)	0
無力症	8 (11.3)	1 (1.4)	0
末梢性浮腫	8 (11.3)	0	0
発熱	8 (11.3)	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	37 (52.1)	1 (1.4)	0
発疹	19 (26.8)	1 (1.4)	0
そう痒症	18 (25.4)	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (35.2)	7 (9.9)	0
筋骨格痛	9 (12.7)	2 (2.8)	0
精神障害	17 (23.9)	4 (5.6)	0
不眠症	9 (12.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	12 (16.9)	3 (4.2)	0
貧血	8 (11.3)	2 (2.8)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v09.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 1-44

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.13A:

Frequency of Drug Related Adverse Events (Grade 3-4) During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY GRADE 3-4 DRUG RELATED ADVERSE EVENT	27 (20.6)	61 (16.1)	15 (11.4)	16 (14.4)
胃腸障害	10 (7.6)	20 (5.3)	2 (1.5)	6 (5.4)
大腸炎	7 (5.3)	11 (2.9)	0	3 (2.7)
下痢	6 (4.6)	13 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)
肛門周囲痛	1 (0.8)	0	0	0
腹痛	0	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.3)	0	0
腸炎	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.3)	0	0
大腸出血	0	0	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.5)	0	0
悪心	0	1 (0.3)	0	0
腹膜炎	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態	9 (6.9)	19 (5.0)	2 (1.5)	5 (4.5)
疲労	6 (4.6)	9 (2.4)	2 (1.5)	4 (3.6)
無力症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	0
浮腫	1 (0.8)	0	0	0
腋窩痛	0	1 (0.3)	0	0
悪寒	0	1 (0.3)	0	0
注入に伴う反応	0	1 (0.3)	0	0
注射部位反応	0	5 (1.3)	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
倦怠感	0	1 (0.3)	0	0
疼痛	0	0	0	0
発熱	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
内分泌障害	4 (3.1)	4 (1.1)	0	1 (0.9)
下垂体炎	2 (1.5)	2 (0.5)	0	0
下垂体機能低下症	2 (1.5)	2 (0.5)	0	1 (0.9)
副腎機能不全	0	2 (0.5)	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (3.1)	3 (0.8)	0	1 (0.9)
腸球菌性菌血症	1 (0.8)	0	0	0
感染	1 (0.8)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.8)	0	0	0
敗血症	1 (0.8)	0	0	0
腸管膿瘍	0	1 (0.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0
髄膜炎	0	1 (0.3)	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.9)
敗血症性ショック	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0	0
尿路感染	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	3 (2.3)	4 (1.1)	3 (2.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.8)	2 (0.5)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0
血中アミラーゼ増加	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100	MDX010-20 GP100	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI
	N = 131	N = 380	N = 132	N = 111
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (2.3)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.3)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
糸球体腎炎	1 (0.8)	0	0	0
腎不全	1 (0.8)	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
呼吸困難	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	0	0	0
咳嗽	0	1 (0.3)	0	0
低酸素症	0	1 (0.3)	0	0
胸水	0	0	0	0
肺臓炎	0	1 (0.3)	0	0
血管障害	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
低血圧	2 (1.5)	1 (0.3)	0	0
血腫	0	0	1 (0.8)	0
高血圧	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	1 (0.3)	0	0
レイノー現象	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	6 (1.6)	2 (1.5)	1 (0.9)
血小板減少症	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
貧血	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0
好酸球増加症	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
溶血性貧血	0	1 (0.3)	0	0
白血球増加症	0	0	1 (0.8)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.9)
好中球減少症	0	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	6 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.8)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0	0	0
食欲減退	0	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.8)
脱水	0	1 (0.3)	0	0
電解質失調	0	1 (0.3)	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0
高血糖	0	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	3 (0.8)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.8)
関節痛	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
関節滲出液	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
関節炎	0	0	0	0
背部痛	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
単径部痛	0	1 (0.3)	0	0
四肢痛	0	2 (0.5)	1 (0.8)	0
神経系障害	1 (0.8)	4 (1.1)	2 (1.5)	2 (1.8)
頭痛	1 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
失語症	0	1 (0.3)	0	0
脳浮腫	0	1 (0.3)	0	0
昏睡	0	1 (0.3)	0	0
顔面神経麻痺	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
片側頭痛	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.9)
意識消失	0	0	1 (0.8)	0
片頭痛	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0
失神	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	9 (2.4)	0	1 (0.9)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0
紅斑	0	1 (0.3)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	1 (0.3)	0	0
そう痒症	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
発疹	0	5 (1.3)	0	1 (0.9)
全身性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0
眼障害	0	1 (0.3)	0	0
結膜炎	0	1 (0.3)	0	0
強膜炎	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.3)	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0
精神障害	0	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.8)
錯乱状態	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.9)
うつ病	0	0	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.9)
乳房痛	0	0	0	1 (0.9)
UNASSIGNED	0	0	0	0
ISCHEMIC & GANGRENOUS COLON	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2014-11-14

RUN DATE: 2014-11-14

PROTOCOL: MDX010-20

有害事象により死亡した被験者の一覧 (MDX010-20 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
IPI	M20-007-0059	White	3.0 MG/KG	Male	61	肝胆道系障害	肝不全	LIVER FAILURE	24	2	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症	POSSIBLE SEPSIS	24	2	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群	POSSIBLE TUMOR LYSIS SYNDROME	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	24	2	POSSIBLE	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-177-0204	White	3.0 MG/KG	Male	81	心臓障害	冠動脈疾患	WORSENING CAD	104	3	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-186-0414	White	3.0 MG/KG	Female	71	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA	65	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-357-1188	White	3.0 MG/KG	Male	71	肝胆道系障害	急性肝不全	FULMINANT HEPATIC FAILURE	33	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-375-0829	White	3.0 MG/KG	Female	59	胃腸障害	大腸閉塞	LARGE BOWEL OBSTRUCTION	130	7	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-393-0903	White	3.0 MG/KG	Female	71	胃腸障害	大腸穿孔	COLIC BOWEL PERFORATION	191	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-397-0870	White	3.0 MG/KG	Male	69	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	41		NOT RELATED	5	NON-DRUG THERAPY	CONTINUING
	M20-433-0608	White	3.0 MG/KG	Female	69	感染症および寄生虫症	感染	SEVERE INFECTION	58	66	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	SEPTIC SHOCK	65	59	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	64	60	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-433-1045	White	3.0 MG/KG	Male	59	血管障害	血管障害	VASCULAR LEAK	13	8	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-451-0703	White	3.0 MG/KG	Male	69	心臓障害	心不全	CARDIORESPIRATORY INSUFFICIENCY	87	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-491-0695	White	3.0 MG/KG	Female	59	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	74	2	NOT RELATED	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-497-0082	Hispanic	3.0 MG/KG	Male	69	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	89	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-500-0616	White	3.0 MG/KG	Female	49	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	25	8	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
IPI+GP100	M20-001-0230	White	3.0 MG/KG	Male	71	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	95	6	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-001-0468	White	3.0 MG/KG	Male	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	79	30	POSSIBLE	1	HOSPITALIZATION	DEATH
						血液およびリンパ系障害	白血球増加症	LEUCOCYTOSIS	79	30	POSSIBLE	1	HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	99	10	POSSIBLE	3	DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	BILATERAL LEG SWELLING	43	66	POSSIBLE	2	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	103	6	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	79	30	POSSIBLE	4	HOSPITALIZATION	DEATH
						皮膚および皮下組織障害	発疹	RASH	43	66	POSSIBLE	1	NONE	DEATH
	M20-059-0381	White	3.0 MG/KG	Male	81	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	BRONCHO PNEUMONIA	60	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	M20-075-0087	White	3.0 MG/KG	Male	51	胃腸障害	上部消化管出血	UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	39	3	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-163-0223	White	3.0 MG/KG	Male	41	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	19	4	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-261-0335	White	3.0 MG/KG	Male	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	26	14	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-291-0506	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	大腸炎	INFLAMATORY COLITIS	83	9	DEFINITE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	消化管穿孔	GASTROINTESTINAL PERFORATION	83	9	DEFINITE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						全身障害および投与局所様態	注射部位反応	INJECTION SITE REACTION-ARMS	64	28	DEFINITE	1	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN	88	4	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						感染症および寄生虫症	真菌感染	YEAST INFECTION	86	6	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	INFECTION-SEPTIC SHOCK	87	5	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	89	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH
	M20-360-0339	White	3.0 MG/KG	Male	51	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）	骨髄線維症	MYELOFIBROSIS	385	105	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-378-0666	White	3.0 MG/KG	Female	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	72	66	NOT LIKELY		HOSPITALIZATION	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	WORSENING BACK PAIN	76	62	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-381-0773	White	3.0 MG/KG	Male	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	12	5	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	UNKNOWN
	M20-384-0636	White	3.0 MG/KG	Male	51	胃腸障害	腸管穿孔	BOWEL PERFORATION	24	2	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-384-1203	White	3.0 MG/KG	Male	61	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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASES	59	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-391-0139	White	3.0 MG/KG	Male	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY INSUFFICIENCY	34	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-391-0902	White	3.0 MG/KG	Female	61	心臓障害	心嚢液貯留	PERICARDIAL EFFUSION	78	15	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-400-0119	White	3.0 MG/KG	Male	41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	16	3	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH
	M20-401-0938	White	3.0 MG/KG	Female	31	神経系障害	昏睡	COMA	27	1	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-403-0607	White	3.0 MG/KG	Male	51	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTIORGAN FAILURE	118	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	M20-419-0606	White	3.0 MG/KG	Female	61	心臓障害	心肺不全	CARDIO-PULMONARY FAILURE	97	2	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-424-0118	White	3.0 MG/KG	Male	31	心臓障害	心不全	HEART FAILURE	26	1	NOT LIKELY	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-426-1133	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	48	19	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	腹膜炎	PERITONITIS	64	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTIORGAN FAILURE	64	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-442-1092	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	ギラン・バレー症候群	GUILLAIN BARRE SYNDROME	89	14	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-447-0982	White	3.0 MG/KG	Female	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	FATIGUE DUE TO DISEASE PROGRESSION	38		NOT LIKELY	5	NON-DRUG THERAPY	CONTINUING
	M20-485-0123	White	3.0 MG/KG	Male	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	106	128	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
GP100	M20-303-0284	White	GP100	Male	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	RESPIRATORY FAILURE DUE TO DISEASE PROGRESSION	27	1	NOT RELATED	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-378-0723	White	GP100	Female	61	代謝および栄養障害	食欲減退	LOSS OF APPETITE	22	64	POSSIBLE	1	NONE	DEATH
						精神障害	不眠症	INSOMNIA	-50	135	NOT RELATED	1	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	64	22	NOT RELATED	1	NONE	DEATH
	M20-393-0769	White	GP100	Female	71	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	113	7	NOT LIKELY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-393-1231	White	GP100	Female	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	98	40	NOT RELATED	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-422-0176	White	GP100	Female	61	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTI-ORGAN FAILURE	92	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-442-1043	White	GP100	Female	71	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）	頭蓋内腫瘍出血	HEMORRHAGE BRAIN MET	58	1	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-495-0558	White	GP100	Male	41	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	SEPTIC SHOCK	37	1	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-500-0120	White	GP100	Male	41	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	ORGANS MULTIPLE FAILURE	133	3	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH

PROTOCOL: CA184004

死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184004 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
3.0 MG/KG IPILIMUMAB	CA184004-18-4006	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	34	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4013	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	182	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4045	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸穿孔	COLON PERFORATION	59	1	PROBABLE	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4054	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	94	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-20-4007	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	299	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-23-4021	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4083	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION NOS	83	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-27-4047	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	浮腫	EDEMA	5		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN	10		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184004-31-4033	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION (DEATH)	97	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-32-4048	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	162		POSSIBLE	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	156		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-32-4089	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	147	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	NEW BRAIN METASTASIS	18	130	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184004-35-4079	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	106	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4096	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	24	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-7-4009	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	130	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
10 MG/KG IPILIMUMAB	CA184004-15-4082	BLACK/AFRICAN AMERICAN	10 MG/KG	MALE	58	全身障害および投与局所様態	突然死	SUDDEN DEATH	36	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4005	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	23	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						代謝および栄養障害	悪液質	NEOPLASTIC CACHEXIA	7	15	NOT RELATED	4	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-20-4017	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	360	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-23-4040	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	99	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4010	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	205	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4014	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	185	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4015	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	86	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4018	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION DISEASE	101	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-31-4038	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	46	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184004-31-4070	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	169	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-31-4086	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	168	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	HYPOXIA			NOT RELATED	5	NONE	
	CA184004-32-4024	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	222	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-32-4099	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	119		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳出血	HEMORRHAGE CNS	119		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4062	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	31	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4080	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	43	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4085	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	143	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-7-4002	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	大腸穿孔	PROXIMAL COLON PERFORATION	138	5	CERTAIN	4	NONE	DEATH
NOT TREATED	CA184004-22-4016	WHITE		MALE	51	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）	悪性黒色腫	PROGRESSIVE DISEASE OF MALIGNANT MELANOMA		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

PROTOCOL: CA184022

死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184022 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
0.3 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-14-22188	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH SECONDARY TO PROGRESSIVE DISEASE PREVIOUSLY RECORDED AS CONSTITUTIONAL SYMPTOMS-GEN DIBIL	29	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-20-22187	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	107	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-22-22010	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION-NOS	174	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-30-22087	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	95	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-31-22053	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	21	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	99	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-34-22036	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	96	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-4-22039	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	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)	転移性悪性黒色腫	METASTATIC MELANOMA/DISEASE PROGRESSION	111	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-46-22013	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	34	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	17	18	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-46-22065	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	15	5	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-47-22143	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	31	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	23	21	POSSIBLE	2	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION DISEASE	43	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	発熱	HYPERTHERMIA (PYREXIA)	20	24	POSSIBLE	1	NONE	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	BONE PAIN	32	163	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-47-22199	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	139	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-49-22080	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	61	神経系障害	脳虚血	CEREBROVASCULAR ISCHAEMIA	236	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-51-22192	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	51	全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL STATUS	42	41	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184022-58-22204	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	MASSIVE LUNG EMBOLISM	16	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-69-22137	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	26	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	20	7	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	22	5	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-71-22182	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	CHANGED TO MALIGNANT NEOPL. PROGR.	22	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-71-22221	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	25	23	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-73-22146	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	20	2	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-76-22138	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-77-22244	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	64	7	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
3.0 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-15-22001	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	59	27	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN LEFT SCAPULA	48		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184022-2-22243	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	66	18	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-28-22236	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	41	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF DISEASE--METASTATIC MELANOMA	52	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-29-22068	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	102	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-30-22014	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	61	21	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
	CA184022-34-22028	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	131		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-34-22033	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	62	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-34-22051	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	261	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-34-22055	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	221	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-35-22235	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	51	心臓障害	急性心筋梗塞	ACUTE MI	27	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	胸膜感染	INFECTION, PLEURA	28	2	NOT LIKELY	3	NONE	DEATH
	CA184022-37-22158	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	32	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-38-22075	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	71	感染症および寄生虫症	感染性皮膚潰瘍	INFECTED DECUBITIS ULCER	110	10	NOT LIKELY	2	NONE	DEATH
	CA184022-43-22239	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	CNS CEREBROVASCULAR ISCHEMIA, A SIDE EFFECT ATTRIBUTED TO PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-43-22261	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	56	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						感染症および寄生虫症	膀胱炎	CYSTITIS	7	50	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	血尿	HEMATURIA	7	50	NOT RELATED	1	NONE	DEATH
	CA184022-45-22030	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	121	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	86	36	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184022-47-22101	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	51	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	29	33	NOT LIKELY	2	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	61	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-70-22169	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	111	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-76-22140	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	腫瘍出血	BLEEDING FROM SUBCUTANEOUS METASTASIS	55	68	NOT RELATED	1	NONE	DEATH
	CA184022-90-22280	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	51	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-95-22256	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	感染症および寄生虫症	気道感染	RESPIRATORY INFECTION WITH NORM ANC	42	10	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
10 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-17-22006	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	結腸閉塞	OBSTRUCTION GI-COLON	102	10	NOT RELATED	4	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性黒色腫	BOWEL OBSTRUCTION SECONDARY TO PROGRESSIVE MALIGNANT MELANOMA	102	10	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-20-22180	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	57	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	53	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-29-22165	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	78	14	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-29-22184	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	77	11	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-30-22043	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	105	4	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-30-22108	WHITE	10 MG/KG	MALE	57	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	48	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-32-22216	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	76	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-35-22005	WHITE	10 MG/KG	MALE	57	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	38	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-4-22035	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	37	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	黄疸	PROGRESSIVE JAUNDICE	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-43-22242	WHITE	10 MG/KG	MALE	57	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	13	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	METABOLIC ACIDOSIS	5	6	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	髄膜転移	CARCINOMATOSIS MENINGITIS	8	6	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	失語症	EXPRESSIVE APHASIA	3	11	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	4	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	傾眠	SOMNOLENCE	4	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						精神障害	激越	AGGITATION	3	11	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸性アルカローシス	RESPIRATORY ALKALOSIS	5	6	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-45-22025	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	27	73	CERTAIN	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	90	10	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184022-49-22266	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	68	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-58-22049	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	9	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	9	10	NOT LIKELY	3	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	肝不全	HEPATIC FAILURE	9	10	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-58-22083	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性黒色腫	ADVANCED MELANOMA	84	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-74-22248	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	24	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-74-22277	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	RAPID DETERIORATION OF GENERAL CONSTITUTION : SUSPECTED RAPID PROGRESSION	99	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-94-22278	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	75	20	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
NOT TREATED	CA184022-22-22291	WHITE		FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-31-22215	WHITE		MALE	41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		11	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-37-22020	WHITE		MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-72-22274	WHITE		MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-76-22132	WHITE		MALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION GENERAL CONDITION		4	NOT RELATED	4	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性黒色腫	GENERAL DETERIORATION OF GENERAL CONDITION DUE TO THE MELANOMA		5	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184022-94-22228	WHITE		MALE	51	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA		31	NOT RELATED	3	NONE	DEATH

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.22A:

Frequency of Serious Adverse Events (At Least 5 Percent) During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY SERIOUS ADVERSE EVENT	54 (41.2)	145 (38.2)	51 (38.6)	50 (45.0)
胃腸障害	18 (13.7)	52 (13.7)	12 (9.1)	12 (10.8)
大腸炎	7 (5.3)	13 (3.4)	0	5 (4.5)
全身障害および投与局所様態	13 (9.9)	28 (7.4)	9 (6.8)	21 (18.9)
疾患進行	2 (1.5)	6 (1.6)	3 (2.3)	13 (11.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.1)	16 (4.2)	14 (10.6)	0
呼吸困難	3 (2.3)	2 (0.5)	7 (5.3)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 42

PROTOCOL: MDX010-20

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (MDX010-20 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
IPI	M20-001-0003*	White	3.0 MG/KG	Male	5	血管障害	四肢動脈血栓症	LEFT BRACHIAL ARTERY THROMBOSIS	1001	4	POSSIBLE	3		RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-002-0178	White	3.0 MG/KG	Female	2	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	69	14	DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	69	2	DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-004-0234	White	3.0 MG/KG	Female	6	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	72	7	DEFINITE	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	84	24	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	腸球菌性菌血症	ENTEROCOCCAL BACTEREMIA	84	24	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						臨床検査	血中コルチコトロピン減少	ACTH DEFICIENCY	76	34	DEFINITE	4	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						臨床検査	血中コルチコトロピン減少	ACTH DEFICIENCY	110		DEFINITE	2	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	CONTINUING
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	84	24	DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	110	3	POSSIBLE	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-004-0281	White	3.0 MG/KG	Male	71	血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	28	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-004-0301	White	3.0 MG/KG	Male	81	胃腸障害	上部消化管出血	UPPER GI BLEED	168	3	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-007-0059	White	3.0 MG/KG	Male	61	全身障害および投与局所様態	疼痛	UNCONTROLLED PAIN, ETIOLOGY UNKNOWN	23		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						肝胆道系障害	肝不全	LIVER FAILURE	24	2	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症	POSSIBLE SEPSIS	24	2	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群	POSSIBLE TUMOR LYSIS SYNDROME	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	24	2	POSSIBLE	4	DISCONTINUE D; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	24	2	POSSIBLE	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-054-0256	White	3.0 MG/KG	Male	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	54	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-061-0271	White	3.0 MG/KG	Female	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	26	69	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-123-0361	White	3.0 MG/KG	Female	41	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）	転移部痛	UNRELENTING HEADACHES DUE TO BRAIN METASTASIS	60	13	NOT RELATED	2	DISCONTINUE D; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-166-0294	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	94	4	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0189	White	3.0 MG/KG	Male	41	内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	135		POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-177-0204	White	3.0 MG/KG	Male	81	心臓障害	うっ血性心不全	CONGESTIVE HEART FAILURE	33	8	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						心臓障害	冠動脈疾患	WORSENING CAD	104	3	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						心臓障害	上室性頻脈	SUPRA VENTRICULAR TACHYCARDIA	57	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	腹部膨満	ABDOMINAL DISTENTION	1	46	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA	1		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						臨床検査	尿量減少	DECREASE URINE OUTPUT	104		NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS LEFT LEG	1	6	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-186-0414	White	3.0 MG/KG	Female	71	胃腸障害	嚥下障害	DYSPHAGIA	57		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA	65	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-236-0055	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	脊髄圧迫	CORD (SPINE) COMPRESSION	33		NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-238-0253	White	3.0 MG/KG	Male	51	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	51	7	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	79	3	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	肛門周囲痛	PERIANAL PAIN	79	3	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	直腸周囲膿瘍	PERI RECTAL ABSCESS	83	3	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-281-0213	White	3.0 MG/KG	Male	81	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	72	131	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	51	152	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-286-0507	White	3.0 MG/KG	Female	59	UNASSIGNED	UNASSIGNED	SKIN BREAKDOWN DECUBITIS ULCER	67		NOT RELATED	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-302-0194	White	3.0 MG/KG	Male	71	神経系障害	失神	SYNCO PAL EPISODE	66	3	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-336-0248	White	3.0 MG/KG	Male	71	全身障害および投与局所様態	無力症	WEAKNESS	59	6	POSSIBLE	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	43		POSSIBLE	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	22		NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
	M20-357-1188	White	3.0 MG/KG	Male	71	全身障害および投与局所様態	歩行障害	UNSTEADY GAIT	22		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						肝胆道系障害	急性肝不全	FULMINANT HEPATIC FAILURE	33	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	22		NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-359-0225	White	3.0 MG/KG	Male	61	代謝および栄養障害	低血糖症	HYPOGLYCEMIA	21	4	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	21	3	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-360-0470	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	悪心	NAUSEA WORSENING	4		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	無力症	WEAKNESS	4		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	4		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	4	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	4		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-371-0149*	White	3.0 MG/KG	Female	81	感染症および寄生虫症	A 型肝炎	HEPATITIS A	64	50	NOT RELATED	3	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-373-0721	White	3.0 MG/KG	Female	31	全身障害および投与局所様態	インフルエンザ様疾患	FLU-LIKE SYMPTOMS	8	2	PROBABLY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸時疼痛	PAIN ON BREATHING	30	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-375-0829	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	76	6	POSSIBLE	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	85	6	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	76	6	POSSIBLE	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	85	2	POSSIBLE	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	大腸閉塞	LARGE BOWEL OBSTRUCTION	130	7	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	76	6	POSSIBLE	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	85	2	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	104	12	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	119	4	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-381-0669	White	3.0 MG/KG	Male	41	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	18	34	POSSIBLE	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-384-0637	White	3.0 MG/KG	Male	61	内分泌障害	下垂体機能低下症	PANHYPOPITUITARISM	50		PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	62	12	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-385-1134	White	3.0 MG/KG	Male	11	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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	42	2	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-393-0903	White	3.0 MG/KG	Female	71	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	64	14	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	大腸穿孔	COLIC BOWEL PERFORATION	191	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	消化管感染	ACUTE SIGMOIDITIS INFECTION	121	16	PROBABLY	4	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-0121	White	3.0 MG/KG	Male	61	腎および尿路障害	糸球体腎炎	GLOMERULONEPHRITIS	44		POSSIBLE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-397-0870	White	3.0 MG/KG	Male	61	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	22		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-403-0750	White	3.0 MG/KG	Female	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	120	4	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	120	4	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-403-0767	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	大腸炎	INFLAMMATORY COLITIS	66		PROBABLY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	大腸炎	INFLAMMATORY COLITIS	91	10	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-403-0858	White	3.0 MG/KG	Male	61	血管障害	血栓症	THROMBOSIS	78		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-407-0940	White	3.0 MG/KG	Female	51	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENTIA	117	8	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-411-0117	White	3.0 MG/KG	Female	41	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	97		POSSIBLE	4	NONE	CONTINUING
						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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	113		NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-413-0517	White	3.0 MG/KG	Male	61	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSIS	118		PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-413-0543	White	3.0 MG/KG	Male	61	感染症および寄生虫症	B型肝炎	HEPATITIS B ACUTE	57	49	NOT RELATED	4	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-418-0654	White	3.0 MG/KG	Female	51	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	81		DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-419-0804	White	3.0 MG/KG	Male	51	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	BRONCHOPNEUMONIA	27		NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						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）	腫瘍疼痛	WORSENING TUMOR PAIN (ABDOMEN)	2	18	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-420-0461	White	3.0 MG/KG	Female	31	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	80	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-422-0532	White	3.0 MG/KG	Female	61	神経系障害	脳浮腫	CEREBRAL EDEMA	77		NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-423-0686	White	3.0 MG/KG	Male	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	6	24	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-433-0608	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	58		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	感染	SEVERE INFECTION	58	66	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	SEPTIC SHOCK	65	59	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	64	60	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-433-1045	White	3.0 MG/KG	Male	5	全身障害および投与局所様態	浮腫	EDEMA	13		POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	7	13	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	WORSENER
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	19		NOT LIKELY	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						血管障害	血管障害	VASCULAR LEAK	13	8	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-436-0772*	White	3.0 MG/KG	Female	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	中枢神経系転移	PROGRESSIVE CEREBELLAR METASTATIC DISEASE	262	35	NOT LIKELY	3	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	ミオクローヌス	RIGHT FACIAL MYOCLONIA	37	2	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-442-0716	White	3.0 MG/KG	Male	6	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	35	22	DEFINITE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-442-1205	White	3.0 MG/KG	Male	5	胃腸障害	悪心	NAUSEA	5	7	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	5	7	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-443-1171	White	3.0 MG/KG	Female	3	全身障害および投与局所様態	浮腫	EDEMA RIGHT BODY HALF	9		NOT LIKELY	3	NONE; HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	13		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-447-1005	White	3.0 MG/KG	Male	3	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	26		NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	53	17	NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-451-0703	White	3.0 MG/KG	Male	6	心臓障害	心不全	CARDIORESPIRATORY INSUFFICIENCY	87	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	腹水	ASCITES	77		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	85		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	77		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-482-0132	White	3.0 MG/KG	Male	5	内分泌障害	下垂体機能低下症	PRIMARY PITUITARY INSUFFICIENCY	100	14	DEFINITE	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-491-0695	White	3.0 MG/KG	Female	5	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	51	14	NOT RELATED	2	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	67		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	全身性浮腫	GENERALIZED EDEMA	67		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	67		NOT RELATED	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						肝胆道系障害	胆嚢炎	CHOLECYSTITIS	51	14	NOT RELATED	3	DISCONTINUE D:HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	74	2	NOT RELATED	5	DISCONTINUE D:HOSPITALIZATION	DEATH
						代謝および栄養障害	低アルブミン血症	HYPOALBUMINEMIA	51		NOT RELATED	3	NONE	CONTINUING
	M20-497-0082	Hispanic	3.0 MG/KG	Male	61	感染症および寄生虫症	限局性感染	INFECTION LEFT THIGH LESION	85		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	89	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						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）	癌疼痛	PAIN IN RIGHT INGUINAL LESION (CANCER RELATED)	76		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-497-0758	White	3.0 MG/KG	Male	71	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	36	7	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-500-0616	White	3.0 MG/KG	Female	41	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	25	8	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
IPI+GP100	M20-001-0040	Hispanic	3.0 MG/KG	Male	41	胃腸障害	腹水	ASCITES	64	23	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	イレウス	ILEUS	76	11	NOT RELATED	3	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	浮腫	40 POUNDS OF EDEMA	71	12	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	2	85	NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	腎尿細管壊死	ACUTE TUBULAR NECROSIS	71	12	NOT RELATED	3	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-001-0206	White	3.0 MG/KG	Male	91	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	41	4	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	36	9	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	36	9	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-001-0230	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	腸管穿孔	BOWEL PERFORATION	87		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	95	6	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						神経系障害	失語症	EXPRESSIVE APHASIA	47	3	POSSIBLE	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	脳浮腫	CEREBRAL EDEMA	37		PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-001-0468	White	3.0 MG/KG	Male	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	79	11	PROBABLY	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	79	30	POSSIBLE	1	HOSPITALIZATION	DEATH
						血液およびリンパ系障害	白血球増加症	LEUCOCYTOSIS	79	30	POSSIBLE	1	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						心臓障害	心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	83	7	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	43		PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	72	6	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	103	6	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	72	6	POSSIBLE	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	102	7	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	79	30	POSSIBLE	4	HOSPITALIZATION	DEATH
						精神障害	精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	102	7	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	
	M20-004-0006	White	3.0 MG/KG	Male	8	全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN, UPPER BODY-BACK AND ARMS	13	4	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	脊髄圧迫	SPINAL CORD COMPRESSION	14		NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-004-0174	White	3.0 MG/KG	Male	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脊椎転移	LUMBAR PAIN DUE TO SPINE METASTASIS	53	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-004-0182	White	3.0 MG/KG	Female	6	神経系障害	水頭症	HYDROCEPHALUS	77	7	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-004-0257	White	3.0 MG/KG	Female	5	内分泌障害	下垂体機能低下症	PANHYPOPIT	122		DEFINITE	2	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-004-0266	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	胃腸出血	GI BLEED	71	8	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-006-0193	White	3.0 MG/KG	Male	71	内分泌障害	副腎機能不全	HYPOADRENALISM	85		DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
						内分泌障害	性腺機能低下	HYPOGONADISM	85		DEFINITE	3	NONE	CONTINUING
						内分泌障害	下垂体機能低下症	HYPOPITUITARISM	85		DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
						内分泌障害	甲状腺機能低下症	HYPOTHYROIDISM	81		DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
	M20-036-0262	White	3.0 MG/KG	Male	31	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	ADMIT-LEFT LOWER LEG CELLULITIS	197	6	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-036-0269	White	3.0 MG/KG	Male	21	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	RIGHT UPPER EXTREMITY PAIN	57	5	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-054-0005	White	3.0 MG/KG	Female	51	傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	ACCIDENTAL "NARCOTICS" OVERDOSE	10	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-054-0320	White	3.0 MG/KG	Male	41	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	54	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-057-0021	White	3.0 MG/KG	Male	81	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	86	117	PROBABLY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	141	5	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	145	21	PROBABLY	1	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	血便排泄	GI, OTHER (HEMATOCHEZIA)	86	10	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	124	11	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-059-0381	White	3.0 MG/KG	Male	81	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	BRONCHO PNEUMONIA	60	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS LEFT LOWER EXTREMITY	37	16	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	52		NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-061-0018	White	3.0 MG/KG	Male	61	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	71	15	POSSIBLE	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	RASH: LEGS, TRUNK, ARMS	33	18	DEFINITE	3	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-061-0022	White	3.0 MG/KG	Female	61	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	16	8	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	16	8	NOT RELATED	3	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支閉塞	BRONCHIAL OBSTRUCTION	34	2	NOT LIKELY	2		RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-061-0202*	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	535	8	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	487	6	NOT LIKELY	3	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	487	6	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-061-0208	White	3.0 MG/KG	Female	21	全身障害および投与局所様態	悪寒	RIGORS	22	3	NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-061-0289	White	3.0 MG/KG	Female	71	心臓障害	うっ血性心不全	CONGESTIVE HEART FAILURE	78		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	65		NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-062-0351	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	脳血管発作	CVA (STROKE)	79	1	NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-062-0387	Other	3.0 MG/KG	Female	31	胃腸障害	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	51	19	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-075-0087	White	3.0 MG/KG	Male	31	胃腸障害	上部消化管出血	UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	39	3	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						肝胆道系障害	高ビリルビン血症	HYPERBILIRUBINEMIA	19		NOT LIKELY	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						傷害、中毒および処置合併症	処置合併症	INTRA-OPERATIVE INJURY	39		NOT RELATED	4	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-145-0169	White	3.0 MG/KG	Male	41	心臓障害	心タンポナーデ	PERICARDIAL TAMPONADE	37	23	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	26	9	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	37	23	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-163-0223	White	3.0 MG/KG	Male	41	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	19	4	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-166-0288	White	3.0 MG/KG	Female	61	感染症および寄生虫症	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	35	9	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-166-0385*	White	3.0 MG/KG	Male	51	血管障害	血腫	HEMATOMA	403	5	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-166-0401	White	3.0 MG/KG	Female	71	筋骨格系および結合組織障害	リウマチ性多発筋痛	POLYMYALGIA RHEUMATICA	43		POSSIBLE	2	DISCONTINUED	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-166-1160	White	3.0 MG/KG	Male	71	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	19	5	POSSIBLE	2	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	成長障害	FAILURE TO THRIVE	62	5	NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺出血	PULMONARY HEMORRHAGE	19	5	POSSIBLE	2	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	血栓症	THROMBOSIS	43	2	NOT RELATED	3	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-167-0031	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	64	6	PROBABLY	3	DISCONTINUE D; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	64	6	PROBABLY	3	DISCONTINUE D; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0076	White	3.0 MG/KG	Male	51	神経系障害	構語障害	WORSENING SLURRED SPEECH	8	3	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	深部静脈血栓症	RIGHT LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS	37	3	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	上大静脈閉塞	SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME	8	3	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0077	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	便秘	(CONSTIPATION) OBSTIPATION	88	1	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0180	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	頭蓋内出血	INTRACRANIAL HEMORRHAGE	18	10	NOT RELATED	4	DISCONTINUE D; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0319*	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	髄膜障害	LEPTOMENINGEAL DISEASE	25	8	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0402	Hispanic	3.0 MG/KG	Female	51	全身障害および投与局所様態	無力症	WEAKNESS	71	3	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	71	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0427	White	3.0 MG/KG	Male	41	胃腸障害	血便排泄	HEMATOCHEZIA	19	3	NOT LIKELY	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0429	White	3.0 MG/KG	Male	41	全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN	43		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	虫垂炎	APPENDICITIS	6	3	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	嗜眠	LETHARGY	43		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	髄膜障害	LEPTOMENIGEAL DISEASE	23		NOT RELATED	4	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-168-0177	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	48	17	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-176-0365	White	3.0 MG/KG	Male	71	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	60	18	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	60		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸膜痛	PLEURAL CHEST PAIN	81		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	81		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	82	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-177-0167	White	3.0 MG/KG	Male	71	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	55		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						精神障害	譫妄	DELIRIUM	54		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	55		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-197-0278	White	3.0 MG/KG	Female	41	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	39	4	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	腹壁腫瘤	RUPTURED ABDOMINAL WALL MASS	8	8	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-211-0054	White	3.0 MG/KG	Male	31	血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	59	18	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-211-0346	White	3.0 MG/KG	Female	31	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺炎	PNEUMONITIS	35	15	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-211-1174	White	3.0 MG/KG	Male	51	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）	悪性黒色腫	FUNGATING MELANOMA	89	34	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-221-0383	White	3.0 MG/KG	Female	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	13	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-226-0007	White	3.0 MG/KG	Male	51	肝胆道系障害	肝不全	BLEEDING DUE TO LIVER FAILURE	22	1	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	43		NOT RELATED	4	NONE; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	48		NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	栄養障害	MALNUTRITION	55		NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-226-0036	Black	3.0 MG/KG	Male	41	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）	中枢神経系転移	NEUROLOGIC CHANGES DUE TO BRAIN METS	43	11	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	感覚鈍麻	DECREASED NEUROLOGICAL SENSATION OF LOWER EXTREMITIES	46	8	NOT LIKELY	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	尿失禁	INCONTINENCE OF URINE	46		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-226-0183	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	胃腸出血	GI BLEED	10	10	NOT LIKELY	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-233-0428	White	3.0 MG/KG	Female	31	胃腸障害	悪心	NAUSEA	74	24	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	頭痛	INCREASED OCCIPITAL HEADACHE	74	10	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-237-0025	White	3.0 MG/KG	Female	31	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	38	17	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-237-0386	White	3.0 MG/KG	Female	31	傷害、中毒および処置合併症	股関節部骨折	HIP FRACTURE	65		NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	L. SHOULDER PAIN	62	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-237-0405	White	3.0 MG/KG	Female	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	48	4	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-237-0466	White	3.0 MG/KG	Male	51	神経系障害	脊髄圧迫	SPINAL CORD COMPRESSION	110	3	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-261-0335	White	3.0 MG/KG	Male	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	26	14	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-261-0350*	White	3.0 MG/KG	Male	61	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	100	4	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	100	4	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-261-0353*	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	イレウス	ILEUS, GI	617	18	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸停止	ACUTE RESPIRATORY ARREST	599	1	NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸停止	ACUTE RESPIRATORY ARREST	624	1	NOT RELATED	4	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						UNASSIGNED	UNASSIGNED	RIGHT PARIETAL LESION HEMORRHAGE	624	2	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						UNASSIGNED	UNASSIGNED	SURGICAL REMOVAL OF ABDOMINAL MASS	597	1	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-261-0442	White	3.0 MG/KG	Male	61	全身障害および投与局所様態	閉塞性ヘルニア	INCARCERATED HERNIA	61	1	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	218	25	NOT LIKELY	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-261-0482*	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	328	4	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-286-0275	White	3.0 MG/KG	Female	51	神経系障害	頭蓋内出血	INTRACRANIAL HEMORRHAGE	86	2	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-291-0506	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	大腸炎	INFLAMMATORY COLITIS	83	9	DEFINITE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	消化管穿孔	GASTROINTESTINAL PERFORATION	83	9	DEFINITE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	INFECTION-SEPTIC SHOCK	87	5	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						臨床検査	INR 異常	SUPRATHERAPEUTIC INR	83		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-301-0195	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	74	2	PROBABLY	2	DISCONTINUE D; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-301-0508	White	3.0 MG/KG	Female	31	胃腸障害	腹痛	PAIN: ABDOMEN NOS	12	5	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	12	5	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	12	5	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	10	7	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	MUSCLE WEAKNESS- LOWER EXTREMITIES	10	7	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						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）	悪性腹水	MALIGNANT ASCITES	12	5	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-301-1270	White	3.0 MG/KG	Male	71	腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	16	4	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-302-0264	White	3.0 MG/KG	Male	31	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	16		NOT LIKELY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	成長障害	FAILURE TO THRIVE	8		NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						精神障害	精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	8		NOT LIKELY	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	8		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-302-0460	White	3.0 MG/KG	Female	51	心臓障害	頻脈	TACHYCARDIA	14		NOT LIKELY	2	NONE	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	菌血症	BACTEREMIA			NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	14		NOT LIKELY	2	NONE	CONTINUING
	M20-316-0217	White	3.0 MG/KG	Female	41	感染症および寄生虫症	肺炎	WORSENING (POST OBSTRUCTIVE) PNEUMONIA	8		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-316-0279	White	3.0 MG/KG	Male	51	腎および尿路障害	水腎症	HYDRONEPHROSIS	105		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-357-0411	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	65		NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	腸管穿孔	BOWEL PERFORATION	67	1	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-357-1159	White	3.0 MG/KG	Female	61	生殖系および乳房障害	骨盤痛	PELVIC PAIN	25		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-360-0339	White	3.0 MG/KG	Male	51	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）	骨髄線維症	MYELOFIBROSIS	385	105	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-370-0578	White	3.0 MG/KG	Female	31	血液およびリンパ系障害	溶血性貧血	HAEMOLYTIC ANEMIA	24		POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-370-0655	White	3.0 MG/KG	Female	41	全身障害および投与局所様態	発熱	PYREXIA	46	4	PROBABLY	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						感染症および寄生虫症	眼瞼感染	EYE LID MARGIN INFECTION	48	10	PROBABLY	1	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						皮膚および皮下組織障害	発疹	FACIAL RSH	47	3	DEFINITE	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-370-0859	White	3.0 MG/KG	Male	5	全身障害および投与局所様態	注入に伴う反応	ALLERGIC REACTION TO ANTI-BODY INFUSION	22	4	POSSIBLE	3	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-371-0939	White	3.0 MG/KG	Male	7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASES	18	5	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-375-0702	White	3.0 MG/KG	Female	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	MALIGNANT MELANOMA DISEASE PROGRESSION	52	3	NOT RELATED	2	NONE	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-376-0860	White	3.0 MG/KG	Male	5	胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	45	22	PROBABLY	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	下気道感染	CHEST INFECTION	14	4	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	関節痛	PAIN IN KNEES	14	2	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-376-1283	White	3.0 MG/KG	Female	7	眼障害	虹彩毛様体炎	BILATERAL ANTERIOR UVEITIS	86	7	PROBABLY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	114	6	PROBABLY	2	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	下気道感染	CHEST INFECTION	157	23	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	髄膜炎	SUSPECTED AUTOIMMUNE MENINGITIS	86	4	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	頭痛	SEVERE HEADACHES	86	3	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-378-0666	White	3.0 MG/KG	Female	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	72	66	NOT LIKELY		HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-378-0674	White	3.0 MG/KG	Male	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	UNSTABLE FRACTURE CERVICAL SPINE DUE TO DISEASE PROGRESSION	61	77	NOT RELATED	2	DISCONTINUED	WORSENER
	M20-378-0949	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	胃炎	GASTRITIS	28	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-381-0156*	White	3.0 MG/KG	Female	41	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN AT SACRAL REGION	322		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN AT MEDIAL BUTTOCK	322		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-381-0756	White	3.0 MG/KG	Male	31	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）	腫瘍出血	BLEED FROM LARGE ADRENAL METASTASIS	114	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-381-0759	White	3.0 MG/KG	Male	21	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	4		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-381-0773	White	3.0 MG/KG	Male	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	12	5	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	UNKNOWN
	M20-381-0799	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	36	2	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	RASH WITH PRURITIS	14	6	PROBABLY	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-381-0937	White	3.0 MG/KG	Female	51	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	71		NOT RELATED	3	NONE	CONTINUING
	M20-381-0981	White	3.0 MG/KG	Female	71	胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	15	14	PROBABLY	2	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	PATHOLOGICAL FRACTURE RIGHT SUPERIOR RAMUS	28	42	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-384-0636	White	3.0 MG/KG	Male	51	胃腸障害	腸管穿孔	BOWEL PERFORATION	24	2	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN LEFT BUTTOCK	~25		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-384-0749	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	17	17	POSSIBLE	2	DISCONTINUE D:HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-384-1203	White	3.0 MG/KG	Male	61	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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASES	59	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						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）	中枢神経系転移	HEADACHE (FOUND TO HAVE BRAIN METASTASES)			NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-385-1101	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	72	1	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-385-1252	White	3.0 MG/KG	Female	61	全身障害および投与局所様態	発熱	PYREXIA	26	4	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION: HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-391-0139	White	3.0 MG/KG	Male	51	胃腸障害	悪心	NAUSEA	1	8	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	1	8	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	脊髄圧迫	CORD COMPRESSION	22		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY INSUFFICIENCY	34	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-391-0688	White	3.0 MG/KG	Male	61	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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	84	3	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-391-0902	White	3.0 MG/KG	Female	61	心臓障害	心嚢液貯留	PERICARDIAL EFFUSION	78	15	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-395-0718	White	3.0 MG/KG	Male	61	精神障害	錯乱状態	CONFUSION SYNDROM	105	8	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM	81	4	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-0801	White	3.0 MG/KG	Female	41	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	15	9	NOT LIKELY	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-1095	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	83	6	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-1131	White	3.0 MG/KG	Male	71	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL (RIGHT LUNG) EFFUSION	18		NOT RELATED	3	DISCONTINUED; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-397-0171	White	3.0 MG/KG	Female	51	胃腸障害	大腸炎	INFLAMMATORY COLITIS	49	2	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	28	9	PROBABLY	2	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-397-0690	White	3.0 MG/KG	Female	21	感染症および寄生虫症	シュードモナス性敗血症	SEPTICAEMIA=SEPTIC. PHOMAS MALTOPHILIA	97	19	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-397-0868	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	55		NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	腸閉塞	BOWEL OBSTRUCTION	55		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-400-0119	White	3.0 MG/KG	Male	41	感染症および寄生虫症	肺炎	(INFECTIOUS) PNEUMONIA	12		NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	痙攣	SEIZURE CONVULSIONS	12	1	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	16	3	PROBABLY	5	CONCOMITANT MEDICATION	DEATH
						皮膚および皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	ALLERGIC CUTANEOUS ANGIITIS	14	1	PROBABLY	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	WORSENER
						皮膚および皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	ALLERGIC CUTANEOUS ANGIITIS	15	1	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	WORSENER

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						皮膚および皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	ALLERGIC CUTANEOUS ANGIITIS	16		PROBABLY	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						皮膚および皮下組織障害	中毒性表皮壊死融解症	LYNELL SYNDROME	14		PROBABLY	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-401-0938	White	3.0 MG/KG	Female	31	神経系障害	昏睡	COMA	27	1	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-403-0607	White	3.0 MG/KG	Male	61	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	64		NOT RELATED	4	NONE	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTIORGAN FAILURE	118	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	PAIN LOWER LIMB	11	9	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	
	M20-405-0967	White	3.0 MG/KG	Female	71	皮膚および皮下組織障害	白血球破砕性血管炎	LEUKOCYTCLASTIC VASCULITIS			PROBABLY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-407-0638	White	3.0 MG/KG	Male	71	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA			NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						肝胆道系障害	黄疸	ICTERUS	86	10	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-407-0719	White	3.0 MG/KG	Female	61	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）	転移部痛	PAIN DUE TO BONE METASTASIS	2	14	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-411-0969	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	31	39	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	下痢	DIARRHOE	22	7	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-413-0579	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	悪心	NAUSEA	100	9	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	HAEMOPTYSIS	25	12	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-413-0947	White	3.0 MG/KG	Female	71	全身障害および投与局所様態	疼痛	GENERALISED PAIN	42		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-413-0966	White	3.0 MG/KG	Female	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA	38	7	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	便秘	OSTIPATION	38	9	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	膀胱炎	URINARY TRACT INFECTION/CYSTITIS	91	22	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	WEAKNESS OF BOTH LEGS	80	33	NOT RELATED	2	NONE; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	無緊張性膀胱	ASYMPTOMATIC ATONIC BLADDER	50	12	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	膀胱痛	GENERAL PAIN BLADDER			NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-416-0747	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	腸出血	HEMORRHAGE DUE TO SUSPECTED METASTASIS IN SMALL INTESTINE	82	6	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION BOTH KIDNEYS	66		NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY	CONTINUING
						UNASSIGNED	UNASSIGNED	CATHETER PLACEMENT DUE TO URINARY RETENTION	122	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-418-0542	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	39	8	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-418-0545	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	49	15	PROBABLY	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	大腸穿孔	PERFORATION CECUM	62	1	PROBABLY	4	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	術後創感染	POSTOPERATIVE WOUND INFECTION	63	43	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-419-0606	White	3.0 MG/KG	Female	61	心臓障害	心肺不全	CARDIO-PULMONARY FAILURE	97	2	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-419-0620	White	3.0 MG/KG	Male	61	全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	REDUCED GENERAL CONDITION	63	12	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-420-0061	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	78	11	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	注射部位反応	INJECTION SITE REACTION	65	3	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-420-0131	White	3.0 MG/KG	Male	41	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA DUE TO TUMOR	18		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	腹部膨満	SWOLLEN ABDOMEN WITHOUT PAIN	23		NOT LIKELY	3	NONE; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	34		NOT RELATED	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-420-0560	White	3.0 MG/KG	Female	41	神経系障害	脳浮腫	SUSPECTED CEREBRAL EDEMA	5	3	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	失神	SYNCOPE	46	10	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-420-0768	White	3.0 MG/KG	Male	41	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）	基底細胞癌	BASAL CELL CARCINOMA	21	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						UNASSIGNED	UNASSIGNED	BASALIOMA SURGERY NOSE RIGHT	21	1	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						UNASSIGNED	UNASSIGNED	BASALIOMA SURGERY NOSE RIGHT	22	1	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-420-0771	White	3.0 MG/KG	Female	71	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	69	12	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	イレウス	ILEUS	4	17	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	消化管感染	UNCONFIRMED INFECTION OF COLON	50	5	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-423-1042	White	3.0 MG/KG	Female	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	62	10	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-424-0107	White	3.0 MG/KG	Female	61	腎および尿路障害	尿管閉塞	URETER OBSTRUCTION	100	1	NOT LIKELY	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	113	24	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-424-0118	White	3.0 MG/KG	Male	31	心臓障害	心不全	HEART FAILURE	26	1	NOT LIKELY	5	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	11	11	NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	24	2	NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	WORSENER
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	25		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸抑制	RESPIRATORY DEPRESSION	25		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-424-0518	White	3.0 MG/KG	Female	5	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	44	3	PROBABLY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-426-1133	White	3.0 MG/KG	Male	6	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	48	19	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	DEATH
						胃腸障害	大腸穿孔	SIGMOEPERFARATION	66		POSSIBLE	4	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	腹膜炎	PERITONITIS	64	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTIORGAN FAILURE	64	3	POSSIBLE	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-426-1281	White	3.0 MG/KG	Male	3	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN	73		POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	頭蓋内圧上昇	SYMPTOMS OF INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE	60	3	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-431-0564	White	3.0 MG/KG	Female	5	感染症および寄生虫症	尿路感染	URINARY INFECTION	53	8	POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-435-0562*	White	3.0 MG/KG	Male	4	全身障害および投与局所様態	注射部位潰瘍	ULCERATION INJECTION SITE RIGHT	512	4	DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						感染症および寄生虫症	肺炎	RETRO OBSTRUCTIVE PNEUMONIA	512	4	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-435-0619*	White	3.0 MG/KG	Female	6	胃腸障害	胃炎	GASTRITIS	393	3	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	胃炎	GASTRITIS	420	7	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	420	7	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	420	7	NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	420	7	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-435-1254	White	3.0 MG/KG	Male	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	転移性新生物	METATSTATIC LESION AT FORAMEN MAGNUM	116	1	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-435-1285	White	3.0 MG/KG	Female	5■	胃腸障害	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	3	5	NOT LIKELY	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	3	5	PROBABLY	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						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）	転移部痛	METASTATIC PAIN (PLEURAL AND BONE METASTASES)	131	4	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-441-0081	White	3.0 MG/KG	Male	3■	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	DYSPNEA (DUE TO PLEURAL EFFUSION)	79	6	NOT LIKELY	1	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-441-0668*	White	3.0 MG/KG	Male	41	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	608	10	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						肝胆道系障害	胆管閉塞	OBSTRUCTIONS OF CHOLEDOCHUS DUCT	538	6	NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						肝胆道系障害	胆汁うっ滞性黄疸	(OBSTRUCTION OF CHOLEDOCHUS DUCT) ICTERUS	299	53	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-441-1190	White	3.0 MG/KG	Male	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	17	167	PROBABLY	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-441-1269	White	3.0 MG/KG	Female	31	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	29	5	PROBABLY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	71	19	PROBABLY	2	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-442-1001	White	3.0 MG/KG	Male	61	肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	48	11	POSSIBLE	3	DISCONTINUED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-442-1029	White	3.0 MG/KG	Female	41	胃腸障害	直腸狭窄	RECTAL STENOSIS	4	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	EDEMA LEGS	5	10	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						傷害、中毒および処置合併症	消化管ストーマ合併症	COLASTOMY PROLAPS	24	1	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	3	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	嗜眠	LETHARGY	3	5	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-442-1092	White	3.0 MG/KG	Male	61	神経系障害	ギラン・バレー症候群	GUILLAIN BARRE SYNDROME	89	14	POSSIBLE	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-447-0982	White	3.0 MG/KG	Female	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	FATIGUE DUE TO DISEASE PROGRESSION	29	9	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	FATIGUE DUE TO DISEASE PROGRESSION	38		NOT LIKELY	5	NON-DRUG THERAPY	CONTINUING
	M20-482-0078	White	3.0 MG/KG	Female	41	感染症および寄生虫症	感染	INFECTION WITH NORMAL ANC	1	2	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VENOUS THROMBOSIS	50	4	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-482-0142	White	3.0 MG/KG	Female	41	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）	転移部痛	PAIN DUE TO BONE METASTASES	34		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-482-0720	White	3.0 MG/KG	Female	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	38	18	DEFINITE	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-484-0083*	White	3.0 MG/KG	Male	61	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPTICEMIA	376	8	POSSIBLE	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-484-0621	White	3.0 MG/KG	Female	31	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	64		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-485-0123	White	3.0 MG/KG	Male	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	106	128	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-492-0106	White	3.0 MG/KG	Male	71	胃腸障害	大腸炎	RECTOCOLITIS	147	8	PROBABLY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	痔核	HEMORROIDS	122	5	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-495-0109	White	3.0 MG/KG	Male	41	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	34		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-497-0043	Hispanic	3.0 MG/KG	Female	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	30	14	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	便秘	CONSTIPATION INTESTINAL	60	2	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	過小食	DECREASED FOOD INTAKE (FORMERLY DEHYDRATION AND HYPOGLYCEMIA)	28	6	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	腫瘍疼痛	PAIN OF LEFT LEG MELANOMA LESION	60		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	意識レベルの低下	DECLINE OF CONSCIOUS LEVEL	60		NOT RELATED	2	NONE; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-497-0529	White	3.0 MG/KG	Female	3	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	81		NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						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）	悪性黒色腫	MELANOMA PROGRESSION	43		NOT RELATED	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-500-0519	Black	3.0 MG/KG	Male	6	全身障害および投与局所様態	無力症	WEAKNESS	30	4	DEFINITE	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	PAIN IN RIGHT LOWER LIMB	87	8	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						皮膚および皮下組織障害	発疹	CUTANEOUS RASH	30	3	DEFINITE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-500-0830*	White	3.0 MG/KG	Female	4	感染症および寄生虫症	カテーテル関連感染	INFECTION RELATED TO CATHETER	664	4	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-510-0148	Hispanic	3.0 MG/KG	Male	5	胃腸障害	腸閉塞	INTESTINAL OBSTRUCTION	65	7	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-511-0618	Hispanic	3.0 MG/KG	Male	8	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	MULTIFOCAL BONE PAIN	113	5	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-526-0869	Hispanic	3.0 MG/KG	Female	41	内分泌障害	下垂体機能低下症	HYPOPHYSEALISM	79	169	DEFINITE	3	CONCOMITANT MEDICATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
GP100	M20-001-0164	White	GP100	Male	51	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	44	10	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-001-0408	White	GP100	Male	61	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	WORSENING OF INCREASE IN AST	22		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	28		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-064-0033	White	GP100	Male	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	1		NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	39	5	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	39	5	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	31	13	NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-075-0356	White	GP100	Male	71	代謝および栄養障害	脱水	GASTROINTESTINAL-DEHYDRATION	22		NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	脱水	GASTROINTESTINAL DEHYDRATION	16	4	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	16	4	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	22		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-166-0272	White	GP100	Female	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	61	2	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	WORSENER
	M20-167-0057	White	GP100	Male	51	心臓障害	心房細動	ATRIAL FIBRILLATION (WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE)	51	2	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						心臓障害	心房細動	ATRIAL FIBRILLATION (WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE)	72	4	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	72	4	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-167-0425	White	GP100	Male	71	腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL INSUFFICIENCY	22		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	
	M20-176-0261	White	GP100	Female	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	11		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	WORSENER
	M20-177-0190	White	GP100	Female	41	胃腸障害	悪心	NAUSEA	1		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	浮動性めまい	DIZZINESS	38		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-197-0207	White	GP100	Male	41	胃腸障害	腸重積症	INTUSSUSCEPTION	18	10	NOT RELATED	3	ADJUSTED; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-197-0228	White	GP100	Female	41	全身障害および投与局所様態	無力症	GENERALIZED WEAKNESS	73		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	73		NOT LIKELY	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	73	7	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	73	3	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-211-0039	White	GP100	Male	31	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	42		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	42		NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-216-0185*	White	GP100	Female	61	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）	腫瘍出血	HEMORRHAGE, GI-L ADRENAL MET	473		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	脳出血	HEMORRHAGE-CNS	452		NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-221-0354	White	GP100	Male	31	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	6	31	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-221-0382	White	GP100	Male	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	血胸	HEMOTHORAX	9	2	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-231-0312	White	GP100	Male	51	胃腸障害	腹痛	PAIN SELECT ABDOMEN NOS	50	2	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	PAIN-BONE	15	3	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	PAIN-SELECT BONE	50	2	NOT RELATED	4	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-242-0030	White	GP100	Male	41	全身障害および投与局所様態	歩行障害	DIFFICULTY WITH AMBULATION	39	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	運動失調	ATAXIA	39	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						神経系障害	浮動性めまい	DIZZINESS	39	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-261-0483	White	GP100	Male	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	22		NOT LIKELY	2	ADJUSTED; NO N-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-281-0304	White	GP100	Female	51	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS LEFT INGUINAL	38	29	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-301-0430	White	GP100	Female	31	胃腸障害	腸重積症	INTUSSUSCEPTION	135	3	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	小腸閉塞	SMALL BOWEL OBSTRUCTION	34	9	NOT LIKELY	4	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-301-0509	White	GP100	Male	41	神経系障害	脳出血	HEMORRHAGE BRAIN LESION	52	6	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-303-0284	White	GP100	Male	9	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PNEUMONIA DUE TO DISEASE PROGRESSION	26		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	RESPIRATORY FAILURE DUE TO DISEASE PROGRESSION	27	1	NOT RELATED	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	14	9	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-316-0276	White	GP100	Male	4	神経系障害	痙攣	SEIZURE	81	1	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-384-0651	White	GP100	Male	9	胃腸障害	嚥下障害	DYSPHAGIA	50	1	NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	22	3	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	50	1	NOT RELATED	1	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	22	2	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	BILATERAL LEG PAIN	35	15	POSSIBLE	2	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	WORSENER

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	BILATERAL LEG PAIN	50		POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	19	6	POSSIBLE	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	35		POSSIBLE	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-384-1202	White	GP100	Male	61	感染症および寄生虫症	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	58	3	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-392-0066	White	GP100	Female	61	感染症および寄生虫症	尿路感染	INTERMITTENT URINARY TRACT INFECTIONS	25	19	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						腎および尿路障害	尿失禁	URINARY INCONTINENCE WORSENER	25	19	NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	66	5	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	78	13	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-393-0769	White	GP100	Female	71	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	JOINT PAIN	43	19	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN	43	19	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	頸部痛	CERVICAL PAIN	43	19	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						精神障害	不安	ANXIETY	44	18	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	113	7	NOT LIKELY	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-393-1231	White	GP100	Female	61	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	98	40	NOT RELATED	5	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						血管障害	血腫	SUBCAPSULAR HEMATOMA	8	12	POSSIBLE	3	ADJUSTED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						血管障害	血腫	SUBCAPSULAR HEMATOMA	38	5	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-1251	White	GP100	Male	71	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	47		NOT RELATED	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-395-1266	White	GP100	Male	41	全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	ALTERATION OF GENERAL STATUS	41	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-395-1282	White	GP100	Female	51	神経系障害	昏睡	COMA	97		NOT RELATED	4	NONE	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	74		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-403-0717	White	GP100	Male	71	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）	乳房転移	LEFT BREAST SUBCUTANEOUS METASTASIS	78	6	NOT RELATED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						生殖系および乳房障害	乳房腫瘍	RIGHT BREAST SUBCUTANEOUS NODULES	78	6	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-403-0968	White	GP100	Female	71	臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT INCREASED	64		POSSIBLE	3	ADJUSTED; DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						神経系障害	硬膜外腔炎症	EPIDURITIS L1/L2	65		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-403-1026	White	GP100	Female	31	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	42	2	NOT LIKELY	3	ADJUSTED; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	18	9	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-411-0687	White	GP100	Female	71	傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頸部骨折	FRACTURE OF NECK OF FEMUR	94	4	NOT LIKELY	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-411-0757	White	GP100	Female	71	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	121	9	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M20-413-0593	White	GP100	Female	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）	悪性黒色腫	MALIGNANT MELANOMA DISEASE PROGRESSION	36	7	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-418-0073	White	GP100	Female	4	胃腸障害	悪心	NAUSEA	53	6	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	64	16	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-420-0062	White	GP100	Male	7	感染症および寄生虫症	丹毒	ERYSIPELAS (ACCORDING TO PROGR. OF DISEASE)	42	9	NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-420-0946	White	GP100	Male	4	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	71		NOT RELATED	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-422-0176	White	GP100	Female	6	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	30	2	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						全身障害および投与局所様態	胸痛	LOCAL PAIN (STERNUM)	48		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTI-ORGAN FAILURE	92	1	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	30	8	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	COUGH	25	7	NOT RELATED	1	NONE; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	23	9	NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	SEVERE DYSPNOEA DUE TO PLEURAL EFFUSION	86		NOT RELATED	4	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-423-0670	White	GP100	Female	8	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	43		NOT LIKELY	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-423-0856	White	GP100	Female	7	胃腸障害	腹痛	PAIN ABDOMEN RIGHT	121		NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	116	5	NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN BACK	116		NOT LIKELY	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-426-1135	White	GP100	Male	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）	腫瘍疼痛	BONE PAIN (TUMOR RELATED)	22	15	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-426-1172	White	GP100	Male	4	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	4	2	POSSIBLE	3	DISCONTINUED	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-441-0150	White	GP100	Female	2	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA (LOW HEMOGLOBIN)	25	8	NOT LIKELY	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA (LOW HEMOGLOBIN)	32		NOT LIKELY	2	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-442-1043	White	GP100	Female	71	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）	頭蓋内腫瘍出血	HEMORRHAGE BRAIN MET	58	1	NOT LIKELY	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-448-1157	White	GP100	Female	41	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）	腫瘍出血	PERITONEAL HEMORRHAGIC METASTASIS	99	9	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS
	M20-495-0558	White	GP100	Male	41	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	37		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	SEPTIC SHOCK	37	1	POSSIBLE	5	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	DEATH
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS (THROMBOSIS OF RIGHT LEG, RIGHT ARM)	32		NOT RELATED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						血管障害	リンパ浮腫	LYMPHEDEMA OF THE LOWER EXTREMITIES AND RIGHT ARM	32		NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M20-497-0093	White	GP100	Male	71	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性肺水腫	ACUTE PULMONARY EDEMA	47	2	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	47	4	NOT RELATED	3	HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血管障害	高血圧クリーゼ	HYPERTENSIVE CRISIS	47	2	NOT RELATED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS
	M20-500-0120	White	GP100	Male	41	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	ORGANS MULTIPLE FAILURE	133	3	NOT RELATED	5	HOSPITALIZATION	DEATH
	M20-508-0565	Hispanic	GP100	Male	59	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	103	3	NOT RELATED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS

PROTOCOL: CA184004

重篤な有害事象の一覧 (CA184004 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
3.0 MG/KG IPILIMUMAB	CA184004-18-4006	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	5	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	34	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4013	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	3	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	182	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4045	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	6	胃腸障害	大腸穿孔	COLON PERFORATION	59	1	PROBABLE	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4054	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	4	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	94	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-20-4007	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	299	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-22-4058	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	4	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	112	3	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	75	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	75	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	98	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	会話障害	SPEECH IMPAIRMENT	98	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184004-23-4021	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	3	肝胆道系障害	胆管閉塞	BILE DUCT IS BLOCKED	71	78	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	ヘモグロビン減少	HEMOGLOBIN DECREASED	92	2	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4083	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	91	胃腸障害	腹痛	PAIN ABDOMEN NOS	31	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹水	GI/ASCITES	76	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION NOS	83	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	胆管閉塞	OBSTRUCTION OF BILE DUCT	57	13	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	胆嚢閉塞	OBSTRUCTION OF GALLBLADDER	54	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	42	20	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	ヘモグロビン減少	HEMOGLOBIN DECREASED	42	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	ヘモグロビン減少	LOWER HEMOGLOBIN	76	8	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184004-24-4087	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	精神障害	錯乱状態	NEUROLOGY, CONFUSION	34	4	NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184004-27-4047	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	浮腫	EDEMA	5		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN	10		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184004-31-4033	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION (DEATH)	97	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	57	8	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	67	7	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	ヘモグロビン減少	DECREASED HEMOGLOBIN	73	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184004-32-4035	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	神経系障害	脳血管発作	CVA	204	5	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184004-32-4048	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	77	29	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	162		POSSIBLE	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	156		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	77	29	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						精神障害	うつ病	DEPRESSION	102	4	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	ARDS	156		NOT LIKELY	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184004-32-4089	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	147	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	NEW BRAIN METASTASIS	18	130	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURES	18	7	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184004-33-4081	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	精神障害	錯乱状態	CONFUSION	-8	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-33-4093	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	3	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	43	35	CERTAIN	4	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	43	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	43	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	43	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	43	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	関節痛	ARTHRALGIA	43	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
	CA184004-35-4069	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	5	内分泌障害	下垂体機能低下症	PANHYPOPITUITARISM	50		PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184004-35-4075	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	5	内分泌障害	下垂体機能低下症	PANHYPOPITUITARISM	53		PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	187	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS R ARM	187		NOT RELATED	1	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184004-35-4079	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	4	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	106	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4096	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	5	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	24	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-7-4009	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	4	傷害、中毒および処置合併症	上腕骨骨折	LEFT HUMERUS FRACTURE	27	104	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	130	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
10 MG/KG IPILIMUMAB	CA184004-1-4049	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	85	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	85	2	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184004-1-4073	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	胃腸障害	膵炎	PANCREATITIS	35	22	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						肝胆道系障害	高ビリルビン血症	HYPERBILIRUBINEMIA	17	15	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	ウイルス感染	INFECTION VIRAL	-20	4	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184004-15-4082	BLACK/AFRICAN AMERICAN	10 MG/KG	MALE	81	全身障害および投与局所様態	突然死	SUDDEN DEATH	36	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184004-18-4005	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	23	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						代謝および栄養障害	悪液質	NEOPLASTIC CACHEXIA	7	15	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184004-20-4017	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	代謝および栄養障害	高血糖	HYPERGLYCEMIA	76	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	360	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-21-4025	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	心臓障害	心筋症	CARDIOMYOPATHY	28	8	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						心臓障害	心筋炎	MYOCARDITIS	78	9	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	27	17	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺炎	PNEUMONITIS	28	16	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184004-23-4040	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	99	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	60	13	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	EMBOLISM LUNG	67		NOT LIKELY	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184004-24-4010	WHITE	10 MG/KG	MALE	91	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	205	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳ニューロパチー	NEUROPATHY CRANIAL VII	102		NOT RELATED	1	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184004-24-4014	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	185	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4015	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	32	20	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	86	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-24-4018	WHITE	10 MG/KG	MALE	91	胃腸障害	悪心	NAUSEA	71	31	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	71	31	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION DISEASE	101	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-27-4063	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	81	10	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	197	3	POSSIBLE	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	219	1	POSSIBLE	4	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	81	10	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	197	3	PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	219	3	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血中ビリルビン増加	ELEVATED BILIRRUBIN	197	3	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	291		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184004-31-4038	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	46	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184004-31-4070	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	169	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-31-4086	WHITE	10 MG/KG	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	168	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-32-4024	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	222	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-32-4050	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	7	胃腸障害	臍径ヘルニア	GROIN HERNIA	156	1	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184004-32-4056	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	5	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	43	4	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-32-4059	WHITE	10 MG/KG	MALE	8	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	71	4	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184004-32-4099	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	7	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	34	41	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	37	38	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	DISEASE PROGRESSION NEW BRAIN MX	103		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	119		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳出血	HEMORRHAGE CNS	119		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-33-4094	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	69	25	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	69	25	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	感染	INFECTION WITH NORMAL ANC	118		PROBABLE	3	NONE	UNKNOWN
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	69	10	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
	CA184004-35-4062	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	31	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-35-4068	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	内分泌障害	下垂体機能低下症	PANHYPOPITUITARY	80		PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184004-35-4080	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	43	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳浮腫	CEREBRAL EDEMA INITIAL REPORT "HEAD TRAUMA DUE TO FALL"	6	2	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184004-35-4085	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	143	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184004-7-4002	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	大腸穿孔	PROXIMAL COLON PERFORATION	138	5	CERTAIN	4	NONE	DEATH
NOT TREATED	CA184004-22-4016	WHITE		MALE	81	胃腸障害	悪心	NAUSEA		24	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性黒色腫	PROGRESSIVE DISEASE OF MALIGNANT MELANOMA		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	頭痛	HEADACHE		24	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

PROTOCOL: CA184022

重篤な有害事象の一覧 (CA184022 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
0.3 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-14-22188	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH SECONDARY TO PROGRESSIVE DISEASE PREVIOUSLY RECORDED AS CONSTITUTIONAL SYMPTOMS-GEN DIBIL	29	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	脊椎転移	CERVICAL SPINE METASTASIS	5	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						神経系障害	脊髄圧迫	SPINAL CORD COMPRESSION	5	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-2-22095	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	眼障害	網膜剥離	RETINAL DETACHMENT	206		NOT RELATED	3	NONE	UNKNOWN
	CA184022-20-22187	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	107	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-22-22010	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION-NOS	174	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-29-22062	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	120	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-29-22262	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	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）	再発乳癌	RECURRENT BREAST CANCER	93		POSSIBLE	4	NONE	UNKNOWN

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-30-22087	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	91	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	95	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	限局性浮腫	ABDOMINAL EDEMA	77	19	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-31-22053	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	74	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	99	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	DISABLING BONE PAIN	36	2	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	DISABLING BONE PAIN	37	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	DISABLING BONE PAIN	38	7	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	DISABLING BONE PAIN	44	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	DISABLING BONE PAIN	48	30	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-34-22036	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	96	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						臨床検査	ヘモグロビン減少	HEMOGLOBIN DECREASED	78		POSSIBLE	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	78	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-34-22064	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	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）	前立腺癌	ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE	43		NOT RELATED		NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-35-22290	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	31	全身障害および投与局所様態	悪寒	RIGORS/CHILLS	21	4	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	21	4	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	中心静脈カテーテル感染	INFECTION CENTRAL LINE	21	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-4-22039	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	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）	転移性悪性黒色腫	METASTATIC MELANOMA/DISEASE PROGRESSION	111	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-46-22013	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	胃腸障害	腹水	ASCITIS	14	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	34	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	17	18	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-46-22065	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	15	5	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-47-22143	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	31	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	23	21	POSSIBLE	2	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION DISEASE	43	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	発熱	HYPERTHERMIA (PYREXIA)	20	24	POSSIBLE	1	NONE	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	BONE PAIN	32	163	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	-13	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	20	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸膜炎	LEFT PLEURISY	-13	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-47-22199	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	41	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	79	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	132	4	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	79	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	107	22	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	胸痛	THORACIC PAIN	107	22	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	139	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	全身性浮腫	ANASARCA	132		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	79	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-49-22080	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	61	神経系障害	脳虚血	CEREBROVASCULAR ISCHAEMIA	236	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-51-22192	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL STATUS	42	41	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	15	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-58-22047	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	ACUTE CELLULITIS LEG	101	6	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	蜂巣炎	INFECTION RIGHT LEG/CELLULITIS	81	12	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-58-22056	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	20	5	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	20	5	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-58-22204	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	59	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN BACK	3	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	-2	18	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	MASSIVE LUNG EMBOLISM	16	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-58-22224	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	31	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	36	52	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	40	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-65-22162	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	154	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-69-22137	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	26	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	20	7	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	22	5	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-71-22182	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	CHANGED TO MALIGNANT NEOPL. PROGR.	22	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-71-22221	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	59	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	25	23	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	24		NOT RELATED	3	NONE	UNKNOWN
	CA184022-73-22146	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	71	耳および迷路障害	耳出血	BLEEDING LEFT EAR	12	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	20	2	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-76-22138	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA	24	2	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	35	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	高カリウム血症	HYPERKALEMIA	22	18	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-77-22244	WHITE	0.3 MG/KG	FEMALE	71	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	22	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	22	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	64	7	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						臨床検査	ヘモグロビン減少	LOW HEMOGLOBIN	43	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	ヘモグロビン減少	LOW HEMOGLOBIN	64	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	ヘモグロビン減少	LOW LAB VALUES FOR HEMOGLOBIN	-12	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-95-22284	WHITE	0.3 MG/KG	MALE	41	眼障害	眼球浮腫	LEFT OCULAR EDEMA	40	9	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	40	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
3.0 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-103-22253	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	41	15	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	41	15	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	95	15	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						精神障害	うつ病	DEPRESSION	91	19	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-12-22189	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	50	23	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	18	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	83		NOT RELATED		NONE	UNKNOWN
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	65	8	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	73	4	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	細菌性尿路感染	INFECTION OTHER KLEBSIELLA UTI	41	8	NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	18	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	68	3	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	関節滲出液	JOINT-EFFUSION	74	10	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						神経系障害	浮動性めまい	DIZZINESS	18	2	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184022-15-22001	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	59	27	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN LEFT SCAPULA	48		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184022-18-22191	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	102	12	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-2-22243	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	66	18	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-27-22107	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	53	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）	基底細胞癌	BASAL CELL SKIN CA FACE	4	49	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-28-22236	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	41	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF DISEASE-METASTATIC MELANOMA	52	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-29-22068	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	102	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	黄疸	SYMPTOMATIC JAUNDICE	70	4	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-30-22014	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	61	21	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	42	10	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-30-22034	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	眼障害	網膜剥離	RETINAL DETACHMENT L EYE	77	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-34-22028	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	131		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	118	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	成長障害	FAILURE TO THRIVE	115	11	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	R ARM WEAKNESS	89	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	PAIN (RIGHT UPPER + LOWER EXTREMITY)	105	11	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	PAIN, OTHER R ARM PAIN	89	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-34-22033	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	62	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-34-22051	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	80	4	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	261	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-34-22055	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	221	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184022-35-22173	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	下腹部痛	LOWER ABDOMEN PAIN RADIATING TO GROIN	79		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	小腸炎	ENTERITIS	79	14	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-35-22235	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	51	心臓障害	急性心筋梗塞	ACUTE MI	27	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	胸膜感染	INFECTION, PLEURA	28	2	NOT LIKELY	3	NONE	DEATH
						神経系障害	意識レベルの低下	DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	16	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-37-22158	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	32	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-38-22075	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	71	感染症および寄生虫症	带状疱疹	SHINGLES RIGHT UPPER EXTREMITY	45	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	感染性皮膚潰瘍	INFECTED DECUBITIS ULCER	110	10	NOT LIKELY	2	NONE	DEATH
						皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	DECUBITIS ULCER OF SACRUM	45	4	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-4-22166	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	150	5	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	150		PROBABLE	1	NONE	DID NOT RESOLVE
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	150	5	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-43-22239	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	ADRENAL BLEED DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	84		NOT RELATED	2	NONE	UNKNOWN
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	CNS CEREBROVASCULAR ISCHEMIA, A SIDE EFFECT ATTRIBUTED TO PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	83	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-43-22261	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	31	胃腸障害	腹痛	INCREASE ABDOMINAL PAIN	51	3	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	42	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	51	3	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	42	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	51	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	42	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	56	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	膀胱炎	CYSTITIS	7	50	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	血尿	HEMATURIA	7	50	NOT RELATED	1	NONE	DEATH
	CA184022-45-22030	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	121	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	86	36	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	47		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-45-22283	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	43	1	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺浸潤	PULMONARY INFILTRATES	-9	4	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184022-46-22011	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	内分泌障害	下垂体炎	AUTO-IMMUNE HYPOPHYSITIS	48	16	CERTAIN	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						内分泌障害	下垂体機能低下症	INSUFFICIENCY ANTE-HYPOPHYSIS	82	25	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-47-22101	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	41	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	29	33	NOT LIKELY	2	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	61	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	BONE PAIN	29	9	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-49-22074	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	臨床検査	糸球体濾過率減少	LOW GLOMERULAR FILTRATION RATE	76	3	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
	CA184022-49-22082	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	血管障害	静脈炎	PHLEBITIS	1	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-49-22120	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	74	感染症および寄生虫症	ダニ皮膚炎	SCABIES	41	4	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	水頭症	HYDROCEPHALUS	49	28	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	49	28	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-58-22048	WHITE	3.0 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	11	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	36	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	11	17	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	36	25	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-67-22159	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	血管障害	塞栓症	EMBOLISM	169	5	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED
	CA184022-70-22169	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	74	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	111	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-74-22174	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	5	9	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	上気道感染	FEVER, UPPER RESPIRATORY/PULMONARY WERE SYMPTOMS OF INFECTION ALSO COUGH AND DYSPNEA OF BREATH	5	9	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-74-22197	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	112	73	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN	55		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-76-22140	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	41	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	PAIN DUE TO BONE FILIAE	10	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	腫瘍出血	BLEEDING FROM SUBCUTANEOUS METASTASIS	55	68	NOT RELATED	1	NONE	DEATH
						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）	腫瘍疼痛	GENERAL TUMOR PAIN	67	36	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	腫瘍疼痛	PAIN DUE TO MELANOMA	39	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-90-22280	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	51	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	51	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-95-22256	WHITE	3.0 MG/KG	MALE	61	感染症および寄生虫症	気道感染	RESPIRATORY INFECTION WITH NORM ANC	42	10	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
10 MG/KG IPILIMUMAB	CA184022-112-22245	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	胃腸障害	悪心	NAUSEA	104		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	104		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	104		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-17-22006	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	結腸閉塞	OBSTRUCTION GI-COLON	102	10	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	35	42	PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						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）	悪性黒色腫	BOWEL OBSTRUCTION SECONDARY TO PROGRESSIVE MALIGNANT MELANOMA	102	10	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-2-22175	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	35	10	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-20-22180	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	59	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	53	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-27-22003	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	74	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	192		PROBABLE	3	NONE	UNKNOWN
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	70	38	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-29-22165	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	76	10	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	76	10	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	76	10	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	78	14	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	83		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-29-22184	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	77	11	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-30-22015	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	全身障害および投与局所様態	浮腫	EDEMA	75	62	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS	75	62	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	75	62	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-30-22043	WHITE	10 MG/KG	MALE	4	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	60	7	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	105	4	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	62	5	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-30-22081	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	EXACERBATION COPD (SOB)	22		NOT RELATED	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-30-22108	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	48	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						精神障害	精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	28	4	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-31-22054	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	4	眼障害	強膜炎	SCLERITIS	113	3	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						眼障害	強膜炎	SCLERITIS	115	6	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						眼障害	強膜炎	SCLERITIS	120	5	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	113	9	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	121	10	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	130	33	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	162	7	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	89	23	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	89	23	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	111	52	CERTAIN	1	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	162	7	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	168	36	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-32-22216	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	76	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						臨床検査	血中クレアチニン増加	ELEVATED CREATININE	40	12	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-34-22037	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	103		CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	103		POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹膜炎	GASTROINTESTINAL OTHER-PERITONITIS			PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	感染性胆嚢炎	INFECTION-OTHER (GALLBLADDER)	103	32	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	感染性肝炎	INFECTION HEPATITIS	103		CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-35-22005	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	20	19	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	20	19	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	38	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-35-22249	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	心臓障害	洞性頻脈	SINUS TACHYCARDIA	112	34	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	PAIN ABDOMEN	112	2	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	113	3	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	112	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	膀胱炎	BLADDER (URINARY) INFECTION	102	13	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血中クレアチニン増加	INCREASED CREATININE	144	3	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血中クレアチニン増加	INCREASED CREATININE	147	1	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血中クレアチニン増加	INCREASED CREATININE	148		NOT LIKELY	1	NONE	DID NOT RESOLVE
						臨床検査	血中リン減少	SERUM LOW PHOSPHATE	142	4	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	糸球体濾過率減少	DECREASED GLOMERULAR FILTRATION RATE	112		NOT LIKELY	2	NONE	UNKNOWN
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	112	1	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	145	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	高リン酸塩血症	HYPERPHOSPHATEMIA	145	3	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	高リン酸塩血症	HYPERPHOSPHATEMIA	149	15	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	脳症	ENCEPHALOPATHY	112	3	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	111	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	141	9	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	144		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-4-22035	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	黄疸	PROGRESSIVE JAUNDICE	38	2	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-43-22242	WHITE	10 MG/KG	MALE	91	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	13	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	METABOLIC ACIDOSIS	5	6	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						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）	髄膜転移	CARCINOMATOSIS MENINGITIS	8	6	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	失語症	EXPRESSIVE APHASIA	3	11	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	4	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	傾眠	SOMNOLENCE	4	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						精神障害	激越	AGGITATION	3	11	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸性アルカローシス	RESPIRATORY ALKALOSIS	5	6	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-45-22025	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	27	7	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	27	73	CERTAIN	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE	90	10	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	HYPOXIA	27		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184022-45-22058	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	内分泌障害	下垂体炎	PANHYPOPHYSITIS	64	7	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	64	15	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-45-22097	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	神経系障害	顔面神経麻痺	PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS	63		POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						神経系障害	髄膜炎	MENINGITIS	64		POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺炎	PNEUMONITIS	26	53	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-46-22041	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALAT SGPT INCREASE	43	28	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-46-22179	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT SGPT INCREASED	25	11	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST SGOT INCREASED	25	11	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-49-22266	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	21	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	68	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	21	3	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	DORSAL PAIN	23	1	NOT LIKELY	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						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）	骨転移	SPINAL CORD COMPRESSION SECONDARY TO BONE METASTASIS	42	3	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	骨転移	SPINAL CORD COMPRESSION SECONDARY TO BONE METASTASIS	44		NOT LIKELY	1	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-51-22092	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	143	41	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						免疫系障害	過敏症	ALLERGIC REACTION	12	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	感染	INFECTION	100	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						神経系障害	脳ニューロパチー	NEUROPATHY CRANIAL	130	1	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	顔面神経麻痺	FACIAL PARALYSIS	130	33	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-54-22181	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	骨転移	BONE (METASTASIS)	138	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-58-22049	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	9	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						全身障害および投与局所様態	無力症	ASTHENIA	9	10	NOT LIKELY	3	NONE	DEATH
						肝胆道系障害	肝不全	HEPATIC FAILURE	9	10	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-58-22083	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	62	4	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	高カルシウム血症	HYPERCALCEMIA	64	2	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						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）	悪性黒色腫	ADVANCED MELANOMA	84	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						神経系障害	末梢性運動ニューロパチー	NEUROPATHY MOTOR	20	28	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー	NEUROPATHY SENSORY	20	28	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184022-66-22269	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN (BACK ACHE)	126	10	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184022-69-22112	OTHER	10 MG/KG	FEMALE	41	感染症および寄生虫症	インフルエンザ	INFLUENZA	195	3	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-70-22118	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	28	7	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	28	7	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184022-74-22135	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	63		PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	54	41	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						腎および尿路障害	尿路出血	HEMORRHAGE URINARY	95	10	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-74-22248	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	24	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	GENERAL DETERIORATION OF CONSTITUTION	19		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	10		NOT LIKELY	1	NONE	DID NOT RESOLVE
						全身障害および投与局所様態	発熱	RAPID DETERIORATION OF CONSTITUTIONAL SYMPTOMS: FEVER	19		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	19		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184022-74-22277	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	RAPID DETERIORATION OF GENERAL CONSTITUTION : SUSPECTED RAPID PROGRESSION	99	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	48	7	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN	48	7	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-81-22170	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	58	55	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						神経系障害	片頭痛	MIGRAINE HEADACHE			PROBABLE	3	NONE	UNKNOWN
	CA184022-88-22148	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	内分泌障害	副腎出血	ADRENAL HEMORRHAGE	-23	15	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	PAIN PERITONEUM	27	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184022-88-22150	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	63	17	CERTAIN	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	47	18	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	64	3	CERTAIN	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	66	14	CERTAIN	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	70	10	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	114	9	CERTAIN	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-94-22278	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	6	3	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	75	20	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-96-22260	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	感染症および寄生虫症	カテーテル関連感染	CATHETER RELATED INFECTION	-60	50	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	84	10	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						神経系障害	会話障害	SPEECH IMPAIRMENT	2	48	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
NOT TREATED	CA184022-22-22291	WHITE		FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-31-22110	WHITE		MALE	59	筋骨格系および結合組織障害	鼠径部痛	PAIN, RIGHT GROIN		10	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-31-22215	WHITE		MALE	41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		11	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184022-37-22020	WHITE		MALE	71	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSIVE DISEASE		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	疼痛	UNCONTROLLED GENERALIZED PAIN		7	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184022-72-22274	WHITE		MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184022-76-22132	WHITE		MALE	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA		2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						全身障害および投与局所様態	全身健康状態低下	DETERIORATION GENERAL CONDITION		4	NOT RELATED	4	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性黒色腫	GENERAL DETERIORATION OF GENERAL CONDITION DUE TO THE MELANOMA		5	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184022-94-22228	WHITE		MALE	91	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA		31	NOT RELATED	3	NONE	DEATH

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.41A:

Frequency of Adverse Events During Induction Leading to Discontinuation - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	17 (13.0)	34 (8.9)	5 (3.8)	12 (10.8)
胃腸障害	5 (3.8)	18 (4.7)	1 (0.8)	3 (2.7)
大腸炎	3 (2.3)	9 (2.4)	0	2 (1.8)
下痢	2 (1.5)	10 (2.6)	0	1 (0.9)
腹痛	0	0	0	0
出血性腸憩室炎	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.9)
腸炎	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.3)	0	0
悪心	0	0	0	0
痔炎	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.8)
敗血症	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
B型肝炎	1 (0.8)	0	0	0
気道感染	0	0	0	1 (0.9)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.8)	0
眼障害	2 (1.5)	0	0	0
ブドウ膜炎	2 (1.5)	0	0	0
霧視	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
肝胆道系障害	2 (1.5)	1 (0.3)	0	0
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0	0
肝不全	1 (0.8)	0	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0
臨床検査	2 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
体重増加	1 (0.8)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.5)	0	0	0
糸球体腎炎	1 (0.8)	0	0	0
腎不全	1 (0.8)	0	0	0
急性糸球体腎炎	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	2 (0.5)	1 (0.8)	0
呼吸困難	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100	MDX010-20 GP100	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI
	N = 131	N = 380	N = 132	N = 111
胸水	0	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	0	1 (0.3)	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
呼吸性アルカローシス	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)
下垂体機能低下症	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)
副腎機能不全	0	0	0	0
下垂体炎	0	0	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (0.3)	0	3 (2.7)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.8)
脱水	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (0.9)
低アルブミン血症	0	0	0	0
栄養障害	0	1 (0.3)	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
転移部痛	1 (0.8)	0	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	1 (0.3)	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	0
骨転移	0	0	0	0
髄膜転移	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100	MDX010-20 GP100	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI
	N = 131	N = 380	N = 132	N = 111
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
発疹	0	0	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0
UNASSIGNED	1 (0.8)	0	0	0
SKIN BREAKDOWN DECUBITIS ULCER	1 (0.8)	0	0	0
DISEASE, PROGRESSION	0	0	0	0
NEUROLOGICAL SOMNOLENCE	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.5)	0	0
貧血	0	1 (0.3)	0	0
骨髓機能不全	0	0	0	0
溶血性貧血	0	1 (0.3)	0	0
心臓障害	0	1 (0.3)	0	0
心不全	0	1 (0.3)	0	0
心筋症	0	0	0	0
心筋炎	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
無力症	0	0	1 (0.8)	0
疾患進行	0	1 (0.3)	0	1 (0.9)
疲労	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	1 (0.3)	0	0
多臓器不全	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	0	0
処置合併症	0	1 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0
関節炎	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (0.8)	0
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	2 (0.5)	0	3 (2.7)
失語症	0	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	1 (0.9)
顔面神経麻痺	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	1 (0.3)	0	0
頭痛	0	0	0	1 (0.9)
片側頭痛	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.9)
嗜眠	0	0	0	0
髄膜障害	0	1 (0.3)	0	0
傾眠	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	2 (1.8)
激越	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.9)
うつ病	0	0	0	1 (0.9)
血管障害	0	1 (0.3)	0	0
出血	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	1 (0.3)	0	0
側頭動脈炎	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1-42

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.70A:

Frequency of Gastrointestinal irAE (Grade 3-4) During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	CA184004/022 POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY GRADE 3-4 GASTROINTESTINAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	10 (7.6)	20 (5.3)	1 (0.8)	5 (4.5)
胃腸障害	10 (7.6)	20 (5.3)	1 (0.8)	5 (4.5)
大腸炎	7 (5.3)	11 (2.9)	0	3 (2.7)
下痢	6 (4.6)	13 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)
腸炎	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.3)	0	0
腸管穿孔	0	1 (0.3)	0	0
大腸出血	0	0	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.5)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11-42

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.142A:

Frequency of Serious Liver irAE During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20		CA184004/022	
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 131	3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	MDX010-20 GP100 N = 132	POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY SERIOUS LIVER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.8)	0	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
Γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2014-01-20

RUN DATE: 2014-01-21

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.160A:

Frequency of Serious Endocrine irAE During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI N = 131	3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	3 MG/KG IPI+ GP100 N = 132	POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY SERIOUS ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	6 (4.6)	4 (1.1)	0	3 (2.7)
内分泌障害	5 (3.8)	4 (1.1)	0	3 (2.7)
下垂体炎	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (0.9)
下垂体機能低下症	2 (1.5)	3 (0.8)	0	3 (2.7)
副腎機能不全	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0
性腺機能低下	0	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0
臨床検査	1 (0.8)	0	0	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 11-42

PROTOCOL: MDX010-20, CA184004, 007, 008, 022, 042

Appendix 2.151A:

Frequency of Serious Skin irAE During Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)			
	MDX010-20	MDX010-20	MDX010-20	CA184004/022
	3 MG/KG IPI N = 131	3 MG/KG IPI+ GP100 N = 380	3 MG/KG IPI+ GP100 N = 132	POOLED 3 MG/KG IPI N = 111
ANY SERIOUS SKIN IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	0	6 (1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	6 (1.6)	0	0
白血球破砕性血管炎	0	2 (0.5)	0	0
発疹	0	2 (0.5)	0	0
全身性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (0.3)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	1 (0.3)	0	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DATE: 2014-11-14

RUN DATE: 2014-11-14

PROTOCOL: MDX010-20

Appendix 5.8C:

Frequency of Drug Related Adverse Events (Grade 3-4) During Re-Induction - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	MDX010-20 3 MG/KG IPI N = 9	MDX010-20 3 MG/KG IPI+ GP100 N = 29	MDX010-20 GP100 N = 2
ANY GRADE 3-4 DRUG RELATED ADVERSE EVENT	3 (33.3)	6 (20.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0	0
好酸球増加症	1 (11.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (11.1)	3 (10.3)	0
無力症	1 (11.1)	0	0
注射部位反応	0	2 (6.9)	0
注射部位潰瘍	0	1 (3.4)	0
倦怠感	0	1 (3.4)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	0	0
発疹	1 (11.1)	0	0
血管障害	1 (11.1)	0	0
四肢動脈血栓症	1 (11.1)	0	0
胃腸障害	0	3 (10.3)	0
大腸炎	0	1 (3.4)	0
下痢	0	1 (3.4)	0
悪心	0	1 (3.4)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3.4)	0
敗血症	0	1 (3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.4)	0
筋肉痛	0	1 (3.4)	0

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during re-induction are events reported between first re-induction start date and 70 days after last re-induction end date.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2010_US

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 1 [REDACTED] 15

PROTOCOL: MDX010-08

Table 2:
Summary of On-Study Adverse Events (10% or higher) - MDX010-08 Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	ANTIBODY ALONE (3.0 MG/KG) (N = 26)			ANTIBODY AND DTIC (3.0 MG/KG + DTIC) (N = 35)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	26 (100.0)	13 (50.0)	0	35 (100.0)	15 (42.9)	0
全身障害および投与局所様態	22 (84.6)	5 (19.2)	0	32 (91.4)	6 (17.1)	0
疲労	14 (53.8)	0	0	23 (65.7)	3 (8.6)	0
悪寒	10 (38.5)	0	0	10 (28.6)	0	0
発熱	6 (23.1)	0	0	11 (31.4)	1 (2.9)	0
疼痛	3 (11.5)	0	0	6 (17.1)	1 (2.9)	0
胸痛	6 (23.1)	2 (7.7)	0	1 (2.9)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)	0	0	6 (17.1)	0	0
末梢性浮腫	3 (11.5)	0	0	4 (11.4)	0	0
無力症	3 (11.5)	1 (3.8)	0	3 (8.6)	0	0
疾患進行	3 (11.5)	2 (7.7)	0	2 (5.7)	2 (5.7)	0
注入部位疼痛	0	0	0	5 (14.3)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	4 (11.4)	0	0
胃腸障害	19 (73.1)	2 (7.7)	0	31 (88.6)	4 (11.4)	0
悪心	11 (42.3)	0	0	25 (71.4)	2 (5.7)	0
下痢	10 (38.5)	0	0	14 (40.0)	1 (2.9)	0
便秘	4 (15.4)	0	0	13 (37.1)	0	0
腹痛	7 (26.9)	1 (3.8)	0	7 (20.0)	1 (2.9)	0
嘔吐	5 (19.2)	0	0	9 (25.7)	1 (2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (61.5)	0	0	24 (68.6)	2 (5.7)	0
発疹	8 (30.8)	0	0	10 (28.6)	1 (2.9)	0
そう痒症	7 (26.9)	0	0	8 (22.9)	0	0
多汗症	2 (7.7)	0	0	5 (14.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	ANTIBODY ALONE (3.0 MG/KG) (N = 26)			ANTIBODY AND DTIC (3.0 MG/KG + DTIC) (N = 35)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
寝汗	2 (7.7)	0	0	4 (11.4)	0	0
そう痒性皮疹	2 (7.7)	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (50.0)	2 (7.7)	0	20 (57.1)	1 (2.9)	0
四肢痛	6 (23.1)	1 (3.8)	0	7 (20.0)	0	0
関節痛	4 (15.4)	1 (3.8)	0	6 (17.1)	0	0
背部痛	2 (7.7)	0	0	8 (22.9)	1 (2.9)	0
筋骨格痛	2 (7.7)	0	0	4 (11.4)	0	0
筋痛	0	0	0	5 (14.3)	0	0
神経系障害	13 (50.0)	0	0	18 (51.4)	4 (11.4)	0
頭痛	6 (23.1)	0	0	7 (20.0)	0	0
浮動性めまい	2 (7.7)	0	0	8 (22.9)	0	0
代謝および栄養障害	11 (42.3)	1 (3.8)	0	16 (45.7)	4 (11.4)	0
食欲不振	10 (38.5)	1 (3.8)	0	12 (34.3)	0	0
脱水	2 (7.7)	1 (3.8)	0	4 (11.4)	2 (5.7)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0
精神障害	10 (38.5)	1 (3.8)	0	16 (45.7)	2 (5.7)	0
不眠症	4 (15.4)	0	0	7 (20.0)	0	0
うつ病	3 (11.5)	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (30.8)	4 (15.4)	0	18 (51.4)	1 (2.9)	0
咳嗽	3 (11.5)	0	0	13 (37.1)	0	0
呼吸困難	4 (15.4)	1 (3.8)	0	7 (20.0)	1 (2.9)	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	7 (20.0)	0	0
臨床検査	9 (34.6)	1 (3.8)	0	9 (25.7)	3 (8.6)	0
ヘモグロビン減少	3 (11.5)	1 (3.8)	0	2 (5.7)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	ANTIBODY ALONE (3.0 MG/KG) (N = 26)			ANTIBODY AND DTIC (3.0 MG/KG + DTIC) (N = 35)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
血液およびリンパ系障害	5 (19.2)	2 (7.7)	0	6 (17.1)	1 (2.9)	0
貧血	5 (19.2)	2 (7.7)	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0

MedDRA Version 10.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/clin/proj/ca/184/013/sasds/sasds_rollover

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v09.sas

EXTRACT DATE: 2014-11-11
RUN DATE: 2014-11-11

Table 2.1.1.1A: Summary of Adverse Events (At Least 5 Percent) During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	54 (98.2)	22 (40.0)	3 (5.5)	629 (98.1)	267 (41.7)	50 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (87.3)	10 (18.2)	2 (3.6)	499 (77.8)	77 (12.0)	18 (2.8)
疲労	33 (60.0)	4 (7.3)	0	231 (36.0)	34 (5.3)	0
発熱	15 (27.3)	2 (3.6)	0	113 (17.6)	3 (0.5)	0
注射部位反応	0	0	0	108 (16.8)	5 (0.8)	0
末梢性浮腫	6 (10.9)	1 (1.8)	0	71 (11.1)	5 (0.8)	0
無力症	3 (5.5)	0	0	61 (9.5)	12 (1.9)	0
悪寒	13 (23.6)	0	0	44 (6.9)	1 (0.2)	0
疼痛	7 (12.7)	2 (3.6)	0	42 (6.6)	9 (1.4)	0
インフルエンザ様疾患	6 (10.9)	0	0	30 (4.7)	1 (0.2)	0
疾患進行	6 (10.9)	3 (5.5)	2 (3.6)	20 (3.1)	4 (0.6)	13 (2.0)
浮腫	3 (5.5)	1 (1.8)	0	17 (2.7)	4 (0.6)	0
胸痛	4 (7.3)	2 (3.6)	0	15 (2.3)	2 (0.3)	0
胸部不快感	4 (7.3)	0	0	4 (0.6)	0	0
顔面浮腫	3 (5.5)	0	0	3 (0.5)	0	0
注入部位疼痛	3 (5.5)	0	0	3 (0.5)	0	0
胃腸障害	41 (74.5)	7 (12.7)	1 (1.8)	440 (68.6)	79 (12.3)	4 (0.6)
下痢	18 (32.7)	3 (5.5)	0	225 (35.1)	24 (3.7)	0
悪心	28 (50.9)	2 (3.6)	0	209 (32.6)	9 (1.4)	0
便秘	13 (23.6)	0	0	124 (19.3)	6 (0.9)	0
嘔吐	13 (23.6)	2 (3.6)	0	122 (19.0)	10 (1.6)	0
腹痛	13 (23.6)	2 (3.6)	0	103 (16.1)	12 (1.9)	0
大腸炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	35 (5.5)	21 (3.3)	1 (0.2)
消化不良	3 (5.5)	0	0	19 (3.0)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
腹部膨満	3 (5.5)	0	0	15 (2.3)	3 (0.5)	0
鼓腸	4 (7.3)	0	0	14 (2.2)	0	0
血便排泄	3 (5.5)	1 (1.8)	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0
レッチング	3 (5.5)	0	0	4 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	34 (61.8)	3 (5.5)	0	358 (55.9)	17 (2.7)	0
そう痒症	19 (34.5)	0	0	140 (21.8)	2 (0.3)	0
発疹	16 (29.1)	2 (3.6)	0	143 (22.3)	7 (1.1)	0
紅斑	3 (5.5)	0	0	37 (5.8)	1 (0.2)	0
多汗症	5 (9.1)	0	0	23 (3.6)	0	0
寝汗	3 (5.5)	0	0	21 (3.3)	0	0
そう痒性皮疹	5 (9.1)	0	0	15 (2.3)	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	3 (5.5)	0	0	14 (2.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (47.3)	3 (5.5)	0	246 (38.4)	41 (6.4)	0
四枝痛	10 (18.2)	2 (3.6)	0	70 (10.9)	7 (1.1)	0
背部痛	11 (20.0)	1 (1.8)	0	49 (7.6)	10 (1.6)	0
関節痛	8 (14.5)	0	0	45 (7.0)	5 (0.8)	0
筋骨格痛	5 (9.1)	0	0	47 (7.3)	6 (0.9)	0
筋肉痛	4 (7.3)	0	0	43 (6.7)	0	0
筋痙縮	3 (5.5)	0	0	13 (2.0)	0	0
単径部痛	3 (5.5)	0	0	12 (1.9)	1 (0.2)	0
神経系障害	26 (47.3)	5 (9.1)	0	207 (32.3)	38 (5.9)	3 (0.5)
頭痛	8 (14.5)	1 (1.8)	0	96 (15.0)	6 (0.9)	0
浮動性めまい	10 (18.2)	0	0	36 (5.6)	1 (0.2)	0
味覚異常	3 (5.5)	0	0	12 (1.9)	0	0
錯感覚	3 (5.5)	0	0	9 (1.4)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
代謝および栄養障害	18 (32.7)	5 (9.1)	0	195 (30.4)	38 (5.9)	0
食欲減退	14 (25.5)	1 (1.8)	0	143 (22.3)	11 (1.7)	0
脱水	2 (3.6)	2 (3.6)	0	34 (5.3)	12 (1.9)	0
低カリウム血症	5 (9.1)	1 (1.8)	0	15 (2.3)	2 (0.3)	0
低ナトリウム血症	3 (5.5)	1 (1.8)	0	11 (1.7)	7 (1.1)	0
高血糖	3 (5.5)	2 (3.6)	0	10 (1.6)	5 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (34.5)	2 (3.6)	0	188 (29.3)	35 (5.5)	3 (0.5)
咳嗽	13 (23.6)	0	0	79 (12.3)	1 (0.2)	0
呼吸困難	6 (10.9)	0	0	74 (11.5)	21 (3.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	4 (7.3)	0	0	18 (2.8)	0	0
咯血	3 (5.5)	0	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0
精神障害	20 (36.4)	3 (5.5)	0	138 (21.5)	16 (2.5)	0
不眠症	9 (16.4)	0	0	62 (9.7)	1 (0.2)	0
不安	3 (5.5)	0	0	40 (6.2)	0	0
うつ病	6 (10.9)	1 (1.8)	0	23 (3.6)	4 (0.6)	0
臨床検査	12 (21.8)	2 (3.6)	0	145 (22.6)	32 (5.0)	0
体重減少	2 (3.6)	0	0	50 (7.8)	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	4 (7.3)	1 (1.8)	0	23 (3.6)	4 (0.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.5)	2 (3.6)	0	12 (1.9)	2 (0.3)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.5)	0	0	10 (1.6)	4 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	8 (14.5)	2 (3.6)	0	93 (14.5)	28 (4.4)	0
貧血	8 (14.5)	2 (3.6)	0	67 (10.5)	18 (2.8)	0
眼障害	10 (18.2)	0	0	76 (11.9)	4 (0.6)	0
流涙増加	3 (5.5)	0	0	2 (0.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
生殖系および乳房障害	8 (14.5)	1 (1.8)	0	21 (3.3)	1 (0.2)	0
乳房痛	4 (7.3)	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2014-08-14

RUN DATE: 2014-08-14 14:05

Table 2.1.1.2A: Summary of Treatment-related AEs (At Least 5 Percent) During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT	47 (85.5)	11 (20.0)	1 (1.8)	544 (84.9)	106 (16.5)	9 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (61.8)	5 (9.1)	0	360 (56.2)	32 (5.0)	1 (0.2)
疲労	24 (43.6)	2 (3.6)	0	151 (23.6)	19 (3.0)	0
注射部位反応	0	0	0	107 (16.7)	5 (0.8)	0
発熱	11 (20.0)	2 (3.6)	0	63 (9.8)	1 (0.2)	0
悪寒	10 (18.2)	0	0	31 (4.8)	1 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	4 (7.3)	0	0	22 (3.4)	1 (0.2)	0
胃腸障害	32 (58.2)	4 (7.3)	1 (1.8)	298 (46.5)	37 (5.8)	2 (0.3)
下痢	14 (25.5)	2 (3.6)	0	177 (27.6)	20 (3.1)	0
悪心	22 (40.0)	1 (1.8)	0	129 (20.1)	1 (0.2)	0
嘔吐	7 (12.7)	1 (1.8)	0	56 (8.7)	2 (0.3)	0
腹痛	3 (5.5)	0	0	46 (7.2)	2 (0.3)	0
大腸炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	34 (5.3)	21 (3.3)	1 (0.2)
便秘	5 (9.1)	0	0	28 (4.4)	0	0
鼓腸	3 (5.5)	0	0	9 (1.4)	0	0
血便排泄	3 (5.5)	1 (1.8)	0	6 (0.9)	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	31 (56.4)	2 (3.6)	0	283 (44.1)	12 (1.9)	0
発疹	14 (25.5)	2 (3.6)	0	120 (18.7)	6 (0.9)	0
そう痒症	17 (30.9)	0	0	116 (18.1)	2 (0.3)	0
そう痒性皮疹	4 (7.3)	0	0	15 (2.3)	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	3 (5.5)	0	0	14 (2.2)	0	0
多汗症	4 (7.3)	0	0	7 (1.1)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.0)	0	0	94 (14.7)	7 (1.1)	0
筋肉痛	2 (3.6)	0	0	35 (5.5)	0	0
関節痛	5 (9.1)	0	0	21 (3.3)	2 (0.3)	0
背部痛	3 (5.5)	0	0	8 (1.2)	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	11 (20.0)	1 (1.8)	0	81 (12.6)	8 (1.2)	0
食欲減退	10 (18.2)	1 (1.8)	0	68 (10.6)	2 (0.3)	0
神経系障害	14 (25.5)	2 (3.6)	0	75 (11.7)	6 (0.9)	1 (0.2)
頭痛	4 (7.3)	1 (1.8)	0	42 (6.6)	3 (0.5)	0
浮動性めまい	4 (7.3)	0	0	8 (1.2)	0	0
臨床検査	8 (14.5)	1 (1.8)	0	49 (7.6)	9 (1.4)	0
ヘモグロビン減少	3 (5.5)	0	0	6 (0.9)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (16.4)	1 (1.8)	0	45 (7.0)	4 (0.6)	1 (0.2)
咳嗽	5 (9.1)	0	0	16 (2.5)	1 (0.2)	0
呼吸困難	6 (10.9)	0	0	13 (2.0)	2 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	5 (9.1)	1 (1.8)	0	33 (5.1)	8 (1.2)	0
貧血	4 (7.3)	0	0	21 (3.3)	2 (0.3)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2012

RUN DATE: 2012 14:05

PROTOCOL: MDX010-08

死亡に関連した有害事象の一覧 (MDX010-08 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
ANTIBODY ALONE (3.0 MG/KG)	M08-002-0036	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	108	1	SUSPECTED	4	NONE	

MDX010-08 試験では全5例が死亡した。うち2例はデータベースロック後に死亡し、OCデータベースに含まれなかったため、本一覧に含まれなかった。本試験では有害事象の転帰を収集しておらず、重症度はGrade 4までしか収集していなかった。このため、OCデータベースに含まれた3例のうち、PT Termが「Death」となった1例のみ抽出された。MDX010-08 試験における死亡の詳細については、MDX010-08 試験CSR (モジュール5.3.5.1-2、8.2項) を参照のこと。

Ipilimumab
BMS-734016/MDX-010

Advanced Melanoma
Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety

Table 2.1.2A: Deaths During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Number of Subjects who Died During Induction	5 (9.1)	132 (20.6)
Primary Cause of Death		
DISEASE	3 (5.5)	19 (3.0)
NO DEATH CAUSE SPECIFIED	0	1 (0.2)
MALIGNANT DISEASE	0	97 (15.1)
METASTATIC MELANOMA	0	1 (0.2)
TOXICITY	0	2 (0.3)
VASCULAR COLLAPSE	1 (1.8)	0
OTHER	1 (1.8)	11 (1.7)
UNKNOWN	0	1 (0.2)

=====

Subjects with unknown or partial death dates are not included.

Deaths during induction are deaths reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-dt-deaths-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] -20 14:05

PROTOCOL: MDX010-08

重篤な有害事象の一覧 (MDX010-08 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
ANTIBODY ALONE (3.0 MG/KG)	M08-002-0033	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	71	精神障害	精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	2	2	SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
	M08-002-0036	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	94	15	SUSPECTED	2	NONE	
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	92	14	SUSPECTED	1	NONE	
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	92	14	SUSPECTED	1	NONE	
						全身障害および投与局所様態	胸痛	LEFT CHEST PAIN	106	3	NOT SUSPECTED	3	NONE	
						全身障害および投与局所様態	死亡	DEATH	108	1	SUSPECTED	4	NONE	
						筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	BILATERAL ANKLE SWELLING	103	6	NOT SUSPECTED	2	NONE	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	HEMOPTYSIS	103	6	NOT SUSPECTED	2	NONE	
	M08-004-0098	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	胸痛	PAIN IN CHEST	13	11	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	13	11	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
	M08-006-0162	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	74	眼障害	ブドウ膜炎	UVEITIS, BILATERAL	67	8	SUSPECTED	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						胃腸障害	S状結腸炎	COLITIS, SIGMOID COLON	85	2	SUSPECTED	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M08-006-0163	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	61	全身障害および投与局所様態	疾患進行	HOSPITALIZATION FOR BIOCHEMOTHERAPY DUE TO DISEASE PROGRESSION	50	10	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-006-0166	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	71	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	RIGHT HIP PAIN	4	12	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-007-0182	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	74	心臓障害	心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	440	2	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	437	5	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
	M08-008-0214	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	73	16	SUSPECTED	2	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION	
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	72	5	SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION	
						胃腸障害	憩室	DIVERTICULOSIS	73	4	SUSPECTED	2	NONE	
	M08-008-0221	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	69	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	52	13	NOT SUSPECTED	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						腎および尿路障害	水腎症	BILATERAL HYDRONEPHROSIS	29	4	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY	
						腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	29	4	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY	
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	25	1	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M08-008-0222	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	81	胃腸障害	クローン病	IMMUNE COLITIS	87	9	SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						神経系障害	失神	SYNCOPE	113	3	NOT SUSPECTED	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
	M08-013-CU01	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	81	全身障害および投与局所様態	無力症	GENERALIZED WEAKNESS	49	11	NOT SUSPECTED	3	NONE	
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	49	11	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	30	7	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
						外科および内科処置	空気圧迫療法	LEFT LOWER EXTREMITY EDEMA DUE TO VENOUS COMPRESSION	4	6	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
ANTIBODY AND DTIC (3.0 MG/KG + DTIC)	M08-004-0092	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	41	全身障害および投与局所様態	疾患進行	PROGRESSION OF DISEASE	49		NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	CONTINUING
						全身障害および投与局所様態	疼痛	PAIN INCREASED BACK, LEFT LEG AND NECK	49	11	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						感染症および寄生虫症	肺炎	HOSPITALIZED PNEUMONIA	54	11	NOT SUSPECTED	3	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						傷害、中毒および処置合併症	脊椎圧迫骨折	BURST FRACTURE	18	3	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY	
						精神障害	錯乱状態	MENTAL CONFUSION	49	11	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
	M08-004-0097	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	41	心臓障害	頻脈	TACHACARDIA	70		NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	70		NOT SUSPECTED	4	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	CONTINUING
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	HYPOXIA	70		NOT SUSPECTED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	CONTINUING
	M08-006-0152	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	71	神経系障害	痙攣	SEIZURE	80	1	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-006-0154	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	71	皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	GENERALIZED RASH AND PRURITUS	19	15	SUSPECTED	3	ADJUSTED/INTERRUPTED; DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION	
	M08-006-0159	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	31	全身障害および投与局所様態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	37	10	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	5	5	SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	34	13	NOT SUSPECTED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-006-0160	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	74	全身障害および投与局所様態	疲労	FATIGUE/GENERALIZED WEAKNESS	72	14	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	72	10	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION	
						代謝および栄養障害	成長障害	FAILURE TO THRIVE	72	14	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY	
	M08-007-0181	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	74	胃腸障害	大腸炎	AUTOIMMUNE COLITIS	121	53	SUSPECTED	4	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	111	10	SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						胃腸障害	直腸出血	RECTAL BLEEDING	134	11	SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION	
						感染症および寄生虫症	アスペルギルス症	ASPERGILLOSIS	173	1	NOT SUSPECTED	4	NONE	
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	116	5	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION	
						代謝および栄養障害	栄養障害	SEVERE MALNUTRITION	167	7	NOT SUSPECTED	4	CONCOMITANT MEDICATION	
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	116	5	NOT SUSPECTED	2	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	嚥下性肺炎	ASPIRATION PNEUMONIA	169	5	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	嚥下性肺炎	ASPIRATION PNEUMONIA	169	5	NOT SUSPECTED	4	NON-DRUG THERAPY	
						血管障害	血管炎	AUTOIMMUNE VASCULITIS	144	30	SUSPECTED	4	NONE	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	M08-007-0185	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	59	2	SUSPECTED	1	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	59	2	NOT SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	59	2	NOT SUSPECTED	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	59	3	NOT SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION	
						腎および尿路障害	急性腎前性腎不全	PRERENAL AZOTEMIA	59	3	NOT SUSPECTED	2	HOSPITALIZATION	
	M08-007-0188	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	悪心	NAUSEA	3	6	NOT SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION	
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	5	4	NOT SUSPECTED	2	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
	M08-008-0218	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	59	内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	207		SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION	CONTINUING
	M08-008-0219	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	61	全身障害および投与局所様態	多臓器不全	MULTI-ORGAN FAILURE	58	2	SUSPECTED	4	DISCONTINUED; CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-008-0220	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	59	胃腸障害	悪心	NAUSEA	15	2	NOT SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
						全身障害および投与局所様態	発熱	FEVER	15	2	NOT SUSPECTED	2	HOSPITALIZATION	
	M08-012-0331	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	59	神経系障害	失神	SYNCOPE	59	3	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
CROSSOVER (3.0 MG/KG → 3.0 MG/KG + DTIC)	M08-001-0001	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	41	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	102	3	NOT SUSPECTED	2	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-004-0093	BLACK	3.0 MG/KG	FEMALE	41	血管障害	出血	WEeping BLEEDING LESION	141	19	NOT SUSPECTED	3	NONE	
	M08-007-0183	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	92	3	NOT SUSPECTED	2	NON-DRUG THERAPY	
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VEIN THROMBOSIS	92	3	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION	
						血管障害	塞栓症	EMBOLISM	92	3	NOT SUSPECTED	3	NONE	
	M08-007-0186	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	31	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	156	9	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
						心臓障害	徐脈	BRADYCARDIA	85	1	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	EPITAXIS	156	9	NOT SUSPECTED	1	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	HEMOPTYSIS	156	9	NOT SUSPECTED	1	HOSPITALIZATION	
						皮膚および皮下組織障害	点状出血	PETECHIAE	156	9	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	85	1	NOT SUSPECTED	3	HOSPITALIZATION	
	M08-009-0242	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	FEMALE	31	呼吸器、胸郭および縦隔障害	無気肺	ATELECTASIS OF THE LEFT LUNG WITH HYPOXEMIA	116	11	NOT SUSPECTED	3	NON-DRUG THERAPY; HOSPITALIZATION	

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	HEMOPTYSIS	117	10	NOT SUSPECTED	3	CONCOMITANT MEDICATION; HOSPITALIZATION	
	M08-012-0333	CAUCASIAN	3.0 MG/KG	MALE	61	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	ETHANOL TOXICITY	30	7	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						傷害、中毒および処置合併症	薬物毒性	OXYCONTIN TOXICITY	30	7	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	LOWER BACK PAIN	58	3	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	RIGHT LEG PAIN	58	3	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	40	18	NOT SUSPECTED	4	HOSPITALIZATION	

Table 2.1.3A: Summary of Treatment-related Serious Adverse Events Reported in at Least 2% of Subjects in Any Group During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	9 (16.4)	6 (10.9)	1 (1.8) ^a	90 (14.0)	56 (8.7)	9 (1.4) ^a
胃腸障害	6 (10.9)	3 (5.5)	1 (1.8)	44 (6.9)	29 (4.5)	2 (0.3)
大腸炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	25 (3.9)	20 (3.1)	1 (0.2)
下痢	4 (7.3)	1 (1.8)	0	23 (3.6)	11 (1.7)	0

MedDRA Version 14.1

a These deaths occurred during the induction period and were reported as Grade 5 in intensity; deaths summarized in Section 2.1.2.1A were reported during the entire study period and reflect AEs of any intensity with an outcome of death. There were 2 additional treatment-related deaths in previously untreated and 4 additional deaths in the previously treated groups. Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

EXTRACT DATE: 20

PROGRAM SOURCE: Appendix A.2.10A

Table 2.1.4A: Summary of Treatment-related AEs Reported in at Least 2% of Subjects in Any Group During Induction Leading to Discontinuation by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	7 (12.7)	4 (7.3)	0	48 (7.5)	32 (5.0)	3 (0.5)
胃腸障害	1 (1.8)	0	0	27 (4.2)	20 (3.1)	1 (0.2)
大腸炎	1 (1.8)	0	0	14 (2.2)	12 (1.9)	0
下痢	0	0	0	13 (2.0)	9 (1.4)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: Appendix A.2.13A

EXTRACT DATE: 20

Table 2.1.5.3A: Summary of Gastrointestinal irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY GASTROINTESTINAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	16 (29.1)	3 (5.5)	1 (1.8)	191 (29.8)	34 (5.3)	3 (0.5)
胃腸障害	16 (29.1)	3 (5.5)	1 (1.8)	191 (29.8)	35 (5.5)	2 (0.3)
下痢	14 (25.5)	2 (3.6)	0	177 (27.6)	20 (3.1)	0
大腸炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	34 (5.3)	21 (3.3)	1 (0.2)
血便排泄	3 (5.5)	1 (1.8)	0	6 (0.9)	1 (0.2)	0
胃炎	0	0	0	4 (0.6)	0	0
大腸穿孔	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
直腸出血	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.3)	0	0
口内炎	0	0	0	3 (0.5)	0	0
血性下痢	0	0	0	2 (0.3)	0	0
腸管穿孔	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸潰瘍	0	0	0	2 (0.3)	0	0
アフタ性口内炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0
顕微鏡的大腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
クローン病	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.2)	0	0
出血性胃炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸出血	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	0
消化管穿孔	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (1.8)	0	0	0	0	0
食道炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0
S 状結腸炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染性腹膜炎	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance/cross-over start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2014-05-20
RUN DATE: 2014-05-20 14:05

Table 2.1.5.4A: Summary of Hepatic irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY LIVER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	2 (3.6)	1 (1.8)	0	14 (2.2)	5 (0.8)	1 (0.2)
臨床検査	2 (3.6)	1 (1.8)	0	10 (1.6)	4 (0.6)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	0	0	7 (1.1)	3 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	1 (1.8)	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝炎	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	0
肝不全	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
黄疸	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2014-08-20

RUN DATE: 2014-08-20 14:05

Table 2.1.5.5A: Summary of Endocrine irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	1 (1.8)	0	0	27 (4.2)	10 (1.6)	0
内分泌障害	1 (1.8)	0	0	24 (3.7)	9 (1.4)	0
下垂体機能低下症	1 (1.8)	0	0	8 (1.2)	5 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	9 (1.4)	1 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	0	0	0	5 (0.8)	0	0
下垂体炎	0	0	0	5 (0.8)	4 (0.6)	0
副腎機能不全	0	0	0	4 (0.6)	2 (0.3)	0
バセドウ病	0	0	0	1 (0.2)	0	0
性腺機能低下	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	2 (0.3)	0	0
血中コルチゾール減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2020-01-20

RUN DATE: 2020-01-20 14:05

Table 2.1.5.6A: Summary of Skin irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY SKIN IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	28 (50.9)	2 (3.6)	0	259 (40.4)	12 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	28 (50.9)	2 (3.6)	0	258 (40.2)	12 (1.9)	0
発疹	14 (25.5)	2 (3.6)	0	120 (18.7)	6 (0.9)	0
そう痒症	17 (30.9)	0	0	116 (18.1)	2 (0.3)	0
紅斑	2 (3.6)	0	0	25 (3.9)	1 (0.2)	0
尋常性白斑	2 (3.6)	0	0	20 (3.1)	0	0
そう痒性皮膚疹	4 (7.3)	0	0	15 (2.3)	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	3 (5.5)	0	0	14 (2.2)	0	0
蕁麻疹	1 (1.8)	0	0	11 (1.7)	0	0
脱毛症	1 (1.8)	0	0	9 (1.4)	0	0
紅斑性皮膚疹	0	0	0	6 (0.9)	1 (0.2)	0
全身性皮膚疹	1 (1.8)	0	0	5 (0.8)	1 (0.2)	0
皮膚炎	0	0	0	5 (0.8)	1 (0.2)	0
湿疹	0	0	0	5 (0.8)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	0	0	0	5 (0.8)	0	0
斑状皮膚疹	0	0	0	4 (0.6)	0	0
丘疹性皮膚疹	0	0	0	3 (0.5)	0	0
全身紅斑	0	0	0	2 (0.3)	0	0
白血球破碎性血管炎	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
皮膚色素減少	0	0	0	2 (0.3)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
色素沈着障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.2)	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.2)	0	0
耳そう痒症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 2014-01-20

RUN DATE: 2014-01-20 14:05

Table 2.1.5.7A: Summary of Neurological irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY NEUROLOGICAL IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	5 (9.1)	0	0	14 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	5 (9.1)	0	0	13 (2.0)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (3.6)	0	0	4 (0.6)	0	0
錯感覚	1 (1.8)	0	0	4 (0.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.8)	0	0	2 (0.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	2 (0.3)	0	0
脳神経障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
髄膜炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: 20

RUN DATE: 20 14:05

Table 2.1.5.8A: Summary of Other irAE During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED (N = 55)			3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED (N = 641)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENT	1 (1.8)	1 (1.8)	0	18 (2.8)	8 (1.2)	1 (0.2)
眼障害	0	0	0	7 (1.1)	1 (0.2)	0
ブドウ膜炎	0	0	0	4 (0.6)	1 (0.2)	0
虹彩炎	0	0	0	2 (0.3)	0	0
網膜色素脱失	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	3 (0.5)	2 (0.3)	0
好酸球増加症	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0
溶血性貧血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
臨床検査	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0
リパーゼ増加	0	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多臓器不全	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	2 (0.3)	0	0
過敏症	0	0	0	2 (0.3)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肺臓炎	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

irAE - Immune-Related Adverse Events.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbom/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbom/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED] 20[REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 20[REDACTED] 14:05

PROTOCOL: MDX010-08,-20, CA184004,022

Appendix A.2.5:
Listing of Infusion Reaction AEs During Induction - Subjects Treated with 3 mg/kg Ipi alone or in combination with DTIC or gp100

GROUP = MDX010-20, PREVIOUSLY TREATED, PRIOR CHEMOTHERAPY, 3 MG/KG IPIILIMUMAB														
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM (MedDRA Version 14.1)	CTC GRADE	1 DRUG RELATED	2 ACTION TAKEN	3 TREATMENT REQUIRED	4 OUTCOME	SAE CATEGORY
M20-497-0159			43			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	GENERAL PRURITUS REACTION INFUSION	1	1 MDX: DEFINITE OTHER: NOT RELATED	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
M20-061-0022			34			呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支閉塞	BRONCHIAL OBSTRUCTION	2	1 MDX: NOT LIKELY OTHER: NOT RELATED	2	3	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	SAE (MISSING CATEGORY)
M20-370-0859			22			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	ALLERGIC REACTION TO ANTI-BODY INFUSION	3	1 MDX: POSSIBLE OTHER: NOT RELATED	2 ADJUSTED;HOSPITALIZATION	3	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	SAE (MISSING CATEGORY)
			64			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	INFUSION REACTION	3	1 MDX: DEFINITE OTHER: NOT RELATED	2 ADJUSTED;CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
M20-426-0725			22			呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支閉塞	OBSTRUCTION OF BRONCHUS	2	1 MDX: POSSIBLE OTHER: POSSIBLE	2 ADJUSTED;CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
M20-434-0531			85			免疫系障害	薬物過敏症	ALLERGY TO BUPREMPHINE	2	1 MDX: NOT RELATED OTHER: NOT RELATED	2 NONE	3 NO	4 CONTINUING	NON-SERIOUS
M20-441-1190			55			免疫系障害	過敏症	ALLERGIC REACTION	2	1 MDX: NOT RELATED OTHER: NOT RELATED	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
M20-497-0529			9			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	INFUSIONAL REACTION IN THIGH	1	1 MDX: NOT RELATED OTHER: DEFINITE	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 WORSENER	NON-SERIOUS
			15			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	INFUSIONAL REACTION IN THIGH	2	1 MDX: NOT RELATED OTHER: DEFINITE	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
			20			傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	INFUSIONAL REACTION IN THIGH	1	1 MDX: NOT RELATED OTHER: DEFINITE	2 NONE	3 NO	4 CONTINUING	NON-SERIOUS

GROUP = MDX010-20, PREVIOUSLY TREATED, PRIOR CHEMOTHERAPY, 3 MG/KG IPILIMUMAB														
SUBJECT	FIRST DOSE DATE	LAST DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM (MedDRA Version 14.1)	CTC GRADE	1 DRUG RELATED	2 ACTION TAKEN	3 TREATMENT REQUIRED	4 OUTCOME	SAE CATEGORY
M20-526-0869			21			免疫系障害	過敏症	ALLERGIC REACTION	2	1 MDX: DEFINITE OTHER: DEFINITE	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4 RECOVERED, NO RESIDUAL EFFECTS	NON-SERIOUS
M08-002-0031			74			免疫系障害	過敏症	VOMITTING SECONDARY TO ALLERGIES	1	1 NOT SUSPECTED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
M08-012-0331			84			免疫系障害	薬物過敏症	HYPERSENSITIVITY TO COMPAZINE	2	1 NOT SUSPECTED	2 CONCOMITANT MEDICATION	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184004-24-4028			68			免疫系障害	過敏症	HYPERSENSITIVITY ALLERGIC	1	1 CERTAIN	2 DRUG WAS INTERRUPTED	3 YES	4	NON-SERIOUS
			68			免疫系障害	過敏症	REACTION	2	1 PROBABLE	2 DRUG WAS INTERRUPTED	3 YES	4	NON-SERIOUS
CA184022-29-22076			22			免疫系障害	過敏症	ALLERGY-OTHER HEAD CONGESTION ALLERGY/ OTHER HEAD	1	1 NOT RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS
			22			免疫系障害	過敏症	CONGESTION	1	1 NOT RELATED	2 NONE	3 NO	4	NON-SERIOUS

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS 2012
 PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/r1-ae-lae-v03.sas

EXTRACT DATE: 2010-11-10
 RUN DATE: 2010-11-10

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

Appendix A.2.1D:

Summary of Drug Related Serious Adverse Events During Induction by Prior Chemotherapy - Mono Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 75)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 206)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	10 (13.3)	6 (8.0)	1 (1.3)	36 (17.5)	25 (12.1)	3 (1.5)
胃腸障害	7 (9.3)	4 (5.3)	1 (1.3)	17 (8.3)	12 (5.8)	0
大腸炎	2 (2.7)	1 (1.3)	0	11 (5.3)	9 (4.4)	0
下痢	4 (5.3)	1 (1.3)	0	8 (3.9)	5 (2.4)	0
嘔吐	2 (2.7)	0	0	1 (0.5)	0	0
腹痛	0	0	0	2 (1.0)	0	0
クローン病	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
憩室	1 (1.3)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
大腸穿孔	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	0
悪心	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
s 状結腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7)	1 (1.3)	0	7 (3.4)	4 (1.9)	0
発熱	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	0	0
無力症	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
疲労	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
死亡	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.5)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
内分泌障害	2 (2.7)	0	0	6 (2.9)	5 (2.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 75)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 206)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
下垂体機能低下症	2 (2.7)	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0
下垂体炎	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	7 (3.4)	4 (1.9)	1 (0.5)
腸球菌性菌血症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
带状疱疹	0	0	0	1 (0.5)	0	0
感染	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
気道感染	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
敗血症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
上気道感染	0	0	0	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
脱水	1 (1.3)	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
精神障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
精神状態変化	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
腎不全	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	0	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 75)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 206)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
低血圧	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
血管障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
関節痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
ブドウ膜炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肝不全	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
神経系障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
水頭症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 1-19

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

Appendix A.2.4D:

Summary of Drug Related AE During Induction Leading to Discontinuation by Prior Chemotherapy - Mono Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 75)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 206)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	5 (6.7)	2 (2.7)	0	19 (9.2)	13 (6.3)	1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.7)	1 (1.3)	0	8 (3.9)	7 (3.4)	0
大腸炎	1 (1.3)	0	0	5 (2.4)	4 (1.9)	0
下痢	0	0	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	0
s 状結腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
内分泌障害	2 (2.7)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
下垂体機能低下症	2 (2.7)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	0	0
ブドウ膜炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
食欲減退	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
気道感染	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
敗血症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
臨床検査	0	0	0	2 (1.0)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY NAIVE (N = 75)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY CHEMOTHERAPY PRE-TREATED (N = 206)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
体重増加	0	0	0	1 (0.5)	0	0
神経系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
精神障害	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
肝不全	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 1-19

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

Appendix A.2.1C:

Summary of Drug Related Serious Adverse Events During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Mono Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY UNTREATED (N = 34)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY TREATED (N = 247)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED SERIOUS ADVERSE EVENT	6 (17.6)	3 (8.8)	1 (2.9)	40 (16.2)	28 (11.3)	3 (1.2)
胃腸障害	5 (14.7)	2 (5.9)	1 (2.9)	19 (7.7)	14 (5.7)	0
大腸炎	1 (2.9)	0	0	12 (4.9)	10 (4.0)	0
下痢	3 (8.8)	1 (2.9)	0	9 (3.6)	5 (2.0)	0
嘔吐	1 (2.9)	0	0	2 (0.8)	0	0
腹痛	0	0	0	2 (0.8)	0	0
クローン病	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
憩室	1 (2.9)	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
大腸穿孔	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0
悪心	1 (2.9)	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
S 状結腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.9)	1 (2.9)	0	8 (3.2)	4 (1.6)	0
発熱	0	0	0	3 (1.2)	0	0
無力症	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
疲労	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
死亡	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	0
浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
内分泌障害	1 (2.9)	0	0	7 (2.8)	5 (2.0)	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY UNTREATED (N = 34)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY TREATED (N = 247)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
下垂体機能低下症	1 (2.9)	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)	0
下垂体炎	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	7 (2.8)	4 (1.6)	1 (0.4)
腸球菌性菌血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
带状疱疹	0	0	0	1 (0.4)	0	0
感染	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
気道感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
上気道感染	0	0	0	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
食欲減退	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
脱水	0	0	0	1 (0.4)	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
精神障害	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
精神状態変化	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
腎不全	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血管障害	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY UNTREATED (N = 34)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY TREATED (N = 247)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
低血圧	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
血管障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0
関節滲出液	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
ブドウ膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝不全	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
臨床検査	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経系障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
水頭症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20 [REDACTED]

RUN DATE: [REDACTED] 1-17

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

Appendix A.2.4C:

Summary of Drug Related AE During Induction Leading to Discontinuation by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Mono Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY UNTREATED (N = 34)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY TREATED (N = 247)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT LEADING TO DISCONTINUATION	3 (8.8)	1 (2.9)	0	21 (8.5)	14 (5.7)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (2.9)	0	0	9 (3.6)	8 (3.2)	0
大腸炎	1 (2.9)	0	0	5 (2.0)	4 (1.6)	0
下痢	0	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)	0
小腸炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0
s 状結腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
内分泌障害	1 (2.9)	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
下垂体機能低下症	1 (2.9)	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
眼障害	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0
ブドウ膜炎	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	1 (2.9)	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
食欲減退	1 (2.9)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
気道感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
臨床検査	0	0	0	2 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)					
	WORST CTC GRADE					
	3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY UNTREATED (N = 34)			3 MG/KG IPILIMUMAB MONOTHERAPY PREVIOUSLY TREATED (N = 247)		
	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)	ANY GRADE	SEVERE (3-4)	FATAL (5)
体重増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0
神経系障害	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
頭痛	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
水頭症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
精神障害	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
うつ病	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
糸球体腎炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肝不全	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

MedDRA Version 14.1

Subjects may have more than one event.

Drug related events are events with a definite, possible, probable or missing relationship to study therapy.

Adverse events leading to discontinuation are events with an action indicating discontinuation of study therapy.

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v06.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1-17

PROTOCOL: CA184338

死亡が認められた被験者の一覧 (CA184338 試験)

SUBJECT	GENDER	AGE (YEARS)	RACE	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAYS TO DEATH	CAUSE OF DEATH
CA184338-01-2603	MALE	8	WHITE			386 *	DISEASE
CA184338-01-2605	MALE	8	WHITE			123	DISEASE
CA184338-01-2606	MALE	7	WHITE			78	DISEASE
CA184338-01-2607	MALE	5	WHITE			401 *	DISEASE
CA184338-01-2609	MALE	5	WHITE			62	DISEASE
CA184338-02-0932	MALE	7	WHITE			129	DISEASE
CA184338-03-0006	MALE	8	WHITE			208 *	DISEASE
CA184338-03-0007	MALE	6	WHITE			165	DISEASE
CA184338-05-0113	MALE	7	WHITE			289 *	DISEASE
CA184338-07-0002	FEMALE	8	WHITE			304 *	DISEASE
CA184338-07-0003	FEMALE	4	WHITE			217 *	DISEASE
CA184338-07-0005	MALE	6	WHITE			182 *	DISEASE
CA184338-07-0007	MALE	8	WHITE			556 *	DISEASE
CA184338-07-0008	FEMALE	7	WHITE			421 *	DISEASE
CA184338-07-0009	MALE	7	WHITE			280 *	DISEASE
CA184338-07-0010	MALE	8	WHITE			5	DISEASE
CA184338-07-0012	MALE	7	WHITE			123	DISEASE
CA184338-08-0001	MALE	7	WHITE			92	DISEASE
CA184338-08-0002	MALE	3	WHITE			224 *	DISEASE
CA184338-09-0005	FEMALE	2	WHITE			247 *	DISEASE
CA184338-10-0100	MALE	6	WHITE			79	DISEASE
CA184338-11-0303	MALE	6	WHITE			411 *	ACCIDENTAL DEATH
CA184338-11-0404	FEMALE	7	WHITE			170 *	ACCIDENTAL DEATH
CA184338-11-0505	MALE	4	WHITE			434 *	ACCIDENTAL DEATH
CA184338-11-0606	FEMALE	7	WHITE			394 *	DISEASE
CA184338-11-0808	MALE	7	WHITE			160 *	DISEASE
CA184338-11-1010	FEMALE	5	WHITE			223 *	DISEASE
CA184338-11-1414	MALE	4	WHITE			391 *	DISEASE
CA184338-11-1515	FEMALE	4	WHITE			70	DISEASE
CA184338-11-1616	MALE	7	WHITE			93 *	STROKE
CA184338-11-1717	MALE	6	WHITE			245 *	DISEASE
CA184338-11-2020	MALE	7	WHITE			179 *	DISEASE
CA184338-12-1550	MALE	5	WHITE			122	DISEASE
CA184338-12-1655	MALE	5	WHITE			580 *	DISEASE
CA184338-12-1665	FEMALE	4	WHITE			512 *	DISEASE
CA184338-13-0003	MALE	4	WHITE			365 *	DISEASE
CA184338-13-0004	MALE	4	WHITE			654 *	DISEASE
CA184338-13-0005	MALE	6	WHITE			365 *	DISEASE

SUBJECT	GENDER	AGE (YEARS)	RACE	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAYS TO DEATH	CAUSE OF DEATH
CA184338-13-0007	MALE	61	WHITE			570 *	DISEASE
CA184338-13-0009	MALE	51	WHITE			229 *	DISEASE
CA184338-13-0010	MALE	61	WHITE			54	DISEASE
CA184338-13-0011	MALE	61	WHITE			32	DISEASE
CA184338-13-0013	FEMALE	81	WHITE			352 *	DISEASE
CA184338-13-0014	MALE	71	WHITE			118	DISEASE
CA184338-13-0015	MALE	61	WHITE			31	PULMONARY EMBOLISM
CA184338-13-0017	FEMALE	71	WHITE			209 *	DISEASE
CA184338-14-0004	MALE	81	WHITE			348 *	DISEASE
CA184338-14-0005	MALE	51	WHITE			70	DISEASE
CA184338-14-0006	MALE	61	WHITE			232 *	DISEASE
CA184338-14-0007	MALE	71	WHITE			271 *	DISEASE
CA184338-14-0008	MALE	81	WHITE			181 *	DISEASE
CA184338-14-0009	MALE	51	WHITE			369 *	DISEASE
CA184338-14-0010	FEMALE	61	WHITE			401 *	NOT AVAILABLE
CA184338-15-0001	MALE	51	WHITE			308 *	DISEASE
CA184338-15-0002	FEMALE	41	WHITE			32	DISEASE
CA184338-15-0003	FEMALE	71	WHITE			72	DISEASE
CA184338-15-0008	MALE	81	WHITE			242 *	DISEASE
CA184338-15-0009	MALE	71	WHITE			10	DISEASE
CA184338-15-0010	FEMALE	71	WHITE			124	DISEASE
CA184338-15-0011	MALE	71	WHITE			219 *	DISEASE
CA184338-15-0012	MALE	31	BLACK			258 *	DISEASE
CA184338-15-0014	FEMALE	71	WHITE			505 *	DISEASE
CA184338-16-0767	MALE	41	WHITE			304 *	DISEASE
CA184338-16-0882	MALE	51	WHITE			17	DISEASE
CA184338-16-2151	MALE	61	WHITE			367 *	DISEASE
CA184338-16-3318	FEMALE	21	WHITE			73	DISEASE
CA184338-16-3387	MALE	61	WHITE			238 *	DISEASE
CA184338-16-7091	FEMALE	51	WHITE			190 *	DISEASE
CA184338-16-8244	FEMALE	61	WHITE			414 *	DISEASE
CA184338-18-0003	MALE	31	WHITE			70	DISEASE
CA184338-18-0004	FEMALE	61	WHITE			417 *	DISEASE
CA184338-20-0001	MALE	71	WHITE			87	DISEASE
CA184338-20-0002	MALE	51	WHITE			121	DISEASE
CA184338-20-0003	FEMALE	51	WHITE			60	DISEASE
CA184338-20-0004	MALE	41	WHITE			83	DISEASE
CA184338-20-0005	MALE	71	WHITE			39	DISEASE
CA184338-20-0006	MALE	61	BLACK			665 *	DISEASE
CA184338-21-1101	FEMALE	71	WHITE			304 *	DISEASE
CA184338-21-1103	MALE	41	WHITE			502 *	NOT AVAILABLE
CA184338-21-1106	MALE	61	WHITE			96	DISEASE

SUBJECT	GENDER	AGE (YEARS)	RACE	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAYS TO DEATH	CAUSE OF DEATH
CA184338-21-1107	MALE	51	WHITE			105	DISEASE
CA184338-21-1108	FEMALE	81	WHITE			201 *	DISEASE
CA184338-21-1110	FEMALE	71	WHITE			184 *	DISEASE
CA184338-22-4835	MALE	61	WHITE			266 *	DISEASE
CA184338-22-5310	MALE	71	WHITE			163 *	DISEASE
CA184338-22-6247	MALE	61	WHITE			222 *	DISEASE
CA184338-22-7266	MALE	61	WHITE			295 *	DISEASE
CA184338-23-0101	MALE	61	WHITE			426 *	DISEASE
CA184338-23-0102	FEMALE	61	WHITE			228 *	DISEASE
CA184338-23-0105	MALE	61	WHITE			331 *	DISEASE
CA184338-24-0004	MALE	61	WHITE			17	DISEASE
CA184338-25-0002	FEMALE	61	WHITE			200 *	DISEASE
CA184338-25-0003	MALE	61	WHITE			209 *	DISEASE
CA184338-25-0004	MALE	81	WHITE			407 *	DISEASE
CA184338-25-0008	MALE	61	WHITE			50	DISEASE
CA184338-26-0001	MALE	61	WHITE			102	DISEASE
CA184338-26-0003	FEMALE	61	WHITE			164 *	DISEASE
CA184338-26-0005	FEMALE	71	WHITE			283 *	HEART FAILURE + RENAL FAILURE
CA184338-26-0007	FEMALE	41	WHITE			260 *	DISEASE
CA184338-26-0008	MALE	31	WHITE			80	DISEASE
CA184338-26-0010	MALE	81	WHITE			146	DISEASE
CA184338-26-0014	MALE	81	WHITE			16	CONGESTIVE HEART FAILURE + MYOCARDIAL INFARCTION
CA184338-28-0002	FEMALE	51	WHITE			168 *	DISEASE
CA184338-28-0005	MALE	71	WHITE			210 *	DISEASE
CA184338-29-0005	FEMALE	31	WHITE			472 *	DISEASE
CA184338-29-0006	FEMALE	51	WHITE			188 *	NOT AVAILABLE
CA184338-29-0010	MALE	61	WHITE			60	DISEASE
CA184338-29-0012	FEMALE	81	WHITE			224 *	NOT AVAILABLE
CA184338-29-0014	MALE	71	WHITE			70	NOT AVAILABLE
CA184338-29-0017	FEMALE	51	WHITE			245 *	DISEASE
CA184338-29-0018	FEMALE	51	WHITE			546 *	DISEASE
CA184338-29-0019	MALE	61	WHITE			171 *	PNEUMONIA/SEPSIS
CA184338-29-0023	MALE	61	WHITE			67	DISEASE
CA184338-29-0024	MALE	71	WHITE			285 *	NOT AVAILABLE
CA184338-29-0026	MALE	81	WHITE			232 *	NOT AVAILABLE
CA184338-29-0027	FEMALE	61	WHITE			582 *	DISEASE
CA184338-29-0029	MALE	51	WHITE			315 *	DISEASE
CA184338-29-0030	FEMALE	51	WHITE			429 *	DISEASE
CA184338-30-0001	FEMALE	71	WHITE			42	DISEASE

SUBJECT	GENDER	AGE (YEARS)	RACE	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAYS TO DEATH	CAUSE OF DEATH
CA184338-30-0003	MALE	61	WHITE			534 *	DISEASE
CA184338-30-0005	MALE	51	WHITE			603 *	DISEASE
CA184338-30-0006	FEMALE	61	WHITE			442 *	DISEASE
CA184338-30-0009	MALE	81	WHITE			123	DISEASE
CA184338-30-0010	FEMALE	81	WHITE			375 *	DISEASE
CA184338-33-0003	MALE	71	WHITE			122	DISEASE
CA184338-33-0006	MALE	71	WHITE			360 *	DISEASE
CA184338-33-0009	FEMALE	71	WHITE			302 *	DISEASE
CA184338-33-0015	MALE	41	WHITE			391 *	DISEASE
CA184338-33-0017	FEMALE	61	WHITE			271 *	DISEASE
CA184338-33-0022	MALE	51	WHITE			57	DISEASE
CA184338-33-0023	FEMALE	61	WHITE			82	DISEASE
CA184338-34-4532	MALE	41	WHITE			160 *	DISEASE
CA184338-35-0003	FEMALE	41	WHITE			603 *	DISEASE
CA184338-35-0004	FEMALE	81	ASIAN			326 *	DISEASE
CA184338-35-0005	FEMALE	81	NOT REPORTED			181 *	DISEASE
CA184338-35-0006	FEMALE	51	WHITE			164 *	DISEASE
CA184338-35-0075	MALE	61	WHITE			91	DISEASE
CA184338-36-0101	FEMALE	51	WHITE			40	DISEASE
CA184338-37-1101	MALE	61	WHITE			125	DISEASE
CA184338-37-1102	FEMALE	71	WHITE			401 *	DISEASE
CA184338-37-1103	FEMALE	81	WHITE			247 *	DISEASE
CA184338-37-1104	MALE	51	WHITE			41	DISEASE

Age at ipilimumab initiation is reported.

Study days to death is the number of days between first induction dose date and the death date.

*= more than 70 days after last induction dose date.

PROTOCOL: CA184338

Ipilimumab 投与又は原疾患に関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 (CA184338 試験)

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-03-0003	MALE	WHITE	3			43			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-03-0005	FEMALE	WHITE	4			65			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	2	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-03-0005	FEMALE	WHITE	4			65			皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	DERMATITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-03-0005	FEMALE	WHITE	4			65			胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-03-0005	FEMALE	WHITE	4			65			血管障害	低血圧	HYPOTENSION	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-03-0006	MALE	WHITE	8			71			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-07-0005	MALE	WHITE	6			34			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG INTERRUPTED, DRUG DISCONTINUED	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-07-0005	MALE	WHITE	6			34			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	3	YES	DRUG INTERRUPTED, DRUG DISCONTINUED	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-07-0007	MALE	WHITE	8			28			内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-07-0009	MALE	WHITE	7			83			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-11-1010	FEMALE	WHITE	5			37			神経系障害	痙攣	SEIZURE	2	NO	NONE	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-11-1717	MALE	WHITE	6			51			筋骨格系および結合組織障害	関節痛	ARTHRALGIAS	1	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-11-1717	MALE	WHITE	6			51			皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	DERMATITIS	2	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-11-1717	MALE	WHITE	6			51			胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	2	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-11-1818	MALE	WHITE	6			54			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-11-1818	MALE	WHITE	6			48			胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-13-0002	FEMALE	WHITE	6			44			神経系障害	重症筋無力症	MYASTHENIA GRAVIS	4	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-13-0007	MALE	WHITE	6			99			内分泌障害	内分泌障害	ENDOCRINOPATHY	3	YES	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-13-0009	MALE	WHITE	8			109			精神障害	錯乱状態	CONFUSION	3	NO	NONE	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-13-0011	MALE	WHITE	6			18			感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS	3	NO	NONE	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-14-0003	FEMALE	WHITE	7			48			胃腸障害	悪心	NAUSEA	1	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-14-0003	FEMALE	WHITE	7			48			胃腸障害	嘔吐	VOMITING	1	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-14-0006	MALE	WHITE	6			82			胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	4	YES	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-14-0008	MALE	WHITE	8			49			内分泌障害	自己免疫性甲状腺炎	AUTOIMMUNE THYROIDITIS	2	NO	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0002	FEMALE	WHITE	4			20			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	4	NO	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0002	FEMALE	WHITE	4			20			内分泌障害	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	HYPERCALCEMIA OF MALIGNANCY	4	NO	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0003	FEMALE	WHITE	7			43			代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	2	NO	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-15-0003	FEMALE	WHITE	71			49			神経系障害	精神的機能障害	DECLINE IN MENTAL STATUS	3	NO	NONE	NO	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0003	FEMALE	WHITE	71			27			胃腸障害	直腸出血	RECTAL BLEEDING	2	NO	NONE	NO	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0010	FEMALE	WHITE	71			76			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-15-0011	MALE	WHITE	71			110			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	NONE	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-18-0001	MALE	WHITE	71			92			内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	3	YES	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-18-0001	MALE	WHITE	71			92			内分泌障害	甲状腺機能低下症	HYPOTHYROIDISM	3	YES	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-20-0003	FEMALE	WHITE	91			33			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-20-0003	FEMALE	WHITE	91			29			代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	4	YES	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-20-0004	MALE	WHITE	74			74			神経系障害	痙攣	SEIZURE	2	NO	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-20-0004	MALE	WHITE	74			83			感染症および寄生虫症	感染	INFECTION	3	NO	NONE	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-20-0005	MALE	WHITE	71			34			代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	3	NO	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-20-0010	MALE	WHITE	81			116			代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	3	NO	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-22-4835	MALE	WHITE	61			44			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	2	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-24-0004	MALE	WHITE	61			13			臨床検査	アンモニア増加	INCREASED AMMONIA LEVEL	3	NO	NONE	NO	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-24-0004	MALE	WHITE	61			13			一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	WEAKNESS	3	NO	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-24-0004	MALE	WHITE	61			13			感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	3	NO	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-25-0003	MALE	WHITE	61			53			内分泌障害	内分泌障害	ENDOCRINOLOGY	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-25-0003	MALE	WHITE	61			53			内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-25-0003	MALE	WHITE	61			53			神経系障害	末梢性ニューロパチー	NEUROPATHY	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-25-0006	MALE	WHITE	81			81			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	2	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-25-0008	MALE	WHITE	61			19			胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	2	NO	NONE	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-25-0008	MALE	WHITE	61			19			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	2	NO	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-26-0006	MALE	WHITE	61			58			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-26-0007	FEMALE	WHITE	41			142			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-26-0012	MALE	WHITE	71			74			胃腸障害	腸炎	ENTEROCOLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-26-0012	MALE	WHITE	71			77			一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	PAIN	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-28-0002	FEMALE	WHITE	81			44			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	4	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-28-0005	MALE	WHITE	71			33			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-29-0006	FEMALE	WHITE	5			98			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0009	FEMALE	WHITE	3			65			神経系障害	頭痛	HEADACHE	3	NO	NONE	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-29-0009	FEMALE	WHITE	3			22			胃腸障害	嘔吐	NAUSEA / VOMITING	3	YES	DRUG INTERRUPTED, DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-29-0010	MALE	WHITE	6			49			肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	AUTOIMMUNE HEPATITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0010	MALE	WHITE	6			43			肝胆道系障害	高ビリルビン血症	HYPERBILIRUBINEMIA	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	NOT RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0017	FEMALE	WHITE	5			128			神経系障害	高血圧性脳症	HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY	Unk.	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0019	MALE	WHITE	6			32			神経系障害	感覚鈍麻	BILATERAL NUMBNESS IN LOWER EXTREMITIES	1	NO	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0025	MALE	WHITE	6			44			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0027	FEMALE	WHITE	6			104			一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	CHILLS	2	YES	DRUG DISCONTINUED	NO	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0027	FEMALE	WHITE	6			104			神経系障害	痙攣	SEIZURE	2	YES	DRUG DISCONTINUED	NO	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-29-0027	FEMALE	WHITE	6			104			一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-29-0027	FEMALE	WHITE	6			104			胃腸障害	嘔吐	VOMITING	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0001	FEMALE	WHITE	7			22			一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	PAIN	4	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0002	FEMALE	WHITE	4			70			血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0002	FEMALE	WHITE	4			57			筋骨格系および結合組織障害	関節炎	ARTHRITIS	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0002	FEMALE	WHITE	4			70			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0002	FEMALE	WHITE	4			70			胃腸障害	血便排泄	BLOODY STOOL	2	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0003	MALE	WHITE	6			22			神経系障害	頭痛	HEADACHE	3	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0006	FEMALE	WHITE	6			64			内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0006	FEMALE	WHITE	6			64			内分泌障害	下垂体炎	HYPOPHYSITIS	3	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0006	FEMALE	WHITE	6			49			皮膚および皮下組織障害	発疹	RASH	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-30-0008	MALE	WHITE	8			72			内分泌障害	副腎機能不全	ADRENAL INSUFFICIENCY	3	YES	NONE	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-30-0009	MALE	WHITE	8			88			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	2	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0009	MALE	WHITE	8			80			呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	2	YES	NONE	YES	RESOLVED	SERIOUS
CA184338-30-0009	MALE	WHITE	8			54			皮膚および皮下組織障害	発疹	RASH	3	YES	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED	SERIOUS

SUBJECT	GENDER	RACE	AGE (YEARS)	FIRST INDUCTION DOSE DATE	LAST INDUCTION DOSE DATE	STUDY DAY	ONSET DATE	RESOLUTION DATE	SYSTEM ORGAN CLASS	PREFERRED TERM	REPORTED TERM	CTC GRADE	DRUG RELATED	ACTION TAKEN	TREATMENT REQ.	OUTCOME	SAE CATEGORY
CA184338-33-0009	FEMALE	WHITE	71			59			胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-33-0009	FEMALE	WHITE	71			59			代謝および栄養障害	過小食	DECREASED ORAL INTAKE	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-33-0009	FEMALE	WHITE	71			59			胃腸障害	悪心	NAUSEA	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	UNKNOWN	SERIOUS
CA184338-37-1104	MALE	WHITE	58			7			神経系障害	脳血管発作	STROKE	4	NO	DRUG INTERRUPTED	YES	RESOLVED WITH SEQUELAE	SERIOUS
CA184338-38-0002	MALE	WHITE	58			36			胃腸障害	大腸炎	COLITIS	3	YES	DRUG DISCONTINUED	YES	RESOLVED	SERIOUS

SAE, Serious Adverse Event

MedDRA Version 16.1; CTC Version 3.0

Study day is the number of days since first ipilimumab dose date (to onset date).

Adverse events during induction are events reported between the first induction dose date and the earliest of 70 days after last induction dose date or day before re-induction start date.

Drug-related adverse events are events related to ipilimumab dosing or other anticancer systemic therapy as captured on the subject case report form during data collection.

PROTOCOL: CA184396

Appendix 6.10:
On-Study AEs by Severity (incidence of 10% or higher) - All Treated Subject

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ANY GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
		WORST CTC GRADE 3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20) SEVERE (3-4)	FATAL (5)
ANY ADVERSE EVENT	20 (100.0)	9 (45.0)	2 (10.0)
胃腸障害	13 (65.0)	2 (10.0)	0
下痢	4 (20.0)	0	0
便秘	3 (15.0)	0	0
腹痛	2 (10.0)	0	0
上腹部痛	2 (10.0)	0	0
嘔吐	2 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (60.0)	3 (15.0)	0
発熱	6 (30.0)	1 (5.0)	0
倦怠感	3 (15.0)	1 (5.0)	0
粘膜の炎症	2 (10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (60.0)	1 (5.0)	0
発疹	8 (40.0)	0	0
脱毛症	3 (15.0)	0	0
そう痒症	2 (10.0)	0	0
代謝および栄養障害	9 (45.0)	5 (25.0)	0
食欲減退	5 (25.0)	1 (5.0)	0
糖尿病	2 (10.0)	2 (10.0)	0
臨床検査	8 (40.0)	4 (20.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	1 (5.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	2 (10.0)	0
体重減少	2 (10.0)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	ANY GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
		WORST CTC GRADE 3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)	FATAL (5)
精神障害	7 (35.0)	1 (5.0)	0
不眠症	3 (15.0)	1 (5.0)	0
錯乱状態	2 (10.0)	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）	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
腫瘍疼痛	3 (15.0)	1 (5.0)	0
悪性新生物進行	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
神経系障害	6 (30.0)	3 (15.0)	0
傾眠	2 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (25.0)	0	0
筋力低下	2 (10.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)	3 (15.0)	0
呼吸困難	2 (10.0)	1 (5.0)	0
肺塞栓症	2 (10.0)	2 (10.0)	0
血管障害	5 (25.0)	1 (5.0)	0
深部静脈血栓症	3 (15.0)	1 (5.0)	0

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20[REDACTED]
RUN DATE: [REDACTED] 11-31

PROTOCOL: CA184396

死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184396 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
3 MG/KG IPILIMUMAB	CA184396-3-39613	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	61	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)	髄膜転移	CARCINOMATOUS MENINGITIS	41		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184396-4-39620	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	31	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	MULTIPLE ORGAN FAILURE	19		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184396-5-39602	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	イレウス	ILEUS	15		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184396-5-39609	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	61	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)	悪性黒色腫	WORSENING OF MELANOMA	122		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184396-6-39615	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	71	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)	悪性新生物 進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	110		NOT RELATED	5	NONE	DEATH

PROTOCOL: CA184396

Table S.6.4:
Intensity of On-Study Serious Adverse Events - All Treated Subjects

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
ANY SERIOUS ADVERSE EVENT	0	0	8 (40.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0	11 (55.0)
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）	0	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)	0	4 (20.0)
悪性新生物進行	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	2 (10.0)
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
髄膜転移	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
転移部痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
腫瘍疼痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
神経系障害	0	0	3 (15.0)	0	0	0	3 (15.0)
脳浮腫	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
脳梗塞	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
水頭症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	2 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加	0	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.0)
C-反応性蛋白増加	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	0	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (10.0)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (10.0)
呼吸困難	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	NUMBER OF SUBJECTS (%)						
	WORST CTC GRADE						
	3 MG/KG IPILIMUMAB						
	(N = 20)						
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Unknown	Any Grade
肺塞栓症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
イレウス	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
多臓器不全	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
免疫系障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
丹毒	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
骨痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (5.0)
血管障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
深部静脈血栓症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.

Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas

EXTRACT DA

20

RUN DATE:

1

31

PROTOCOL: CA184396

重篤な有害事象の一覧 (CA184396 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
3 MG/KG IPILIMUMAB	CA184396-1-39608	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	4	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	21		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-2-39614	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	4	神経系障害	脳浮腫	BRAIN EDEMA	107	17	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						神経系障害	脳浮腫	BRAIN EDEMA	123	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	脳浮腫	BRAIN EDEMA	130		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-3-39606	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	7	代謝および栄養障害	糖尿病	DIABETES	95		RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-3-39613	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	6	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）	髄膜転移	CARCINOMATOUS MENINGITIS	41		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						神経系障害	脳梗塞	CEREBRAL INFARCTION	24	13	NOT RELATED	3	DOSE WAS DELAYED	RESOLVED
						神経系障害	脳梗塞	CEREBRAL INFARCTION	36		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-4-39620	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	3	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	MULTIPLE ORGAN FAILURE	19		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						代謝および栄養障害	腫瘍崩壊症候群	TUMOR LYSIS SYNDROME	12		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-5-39601	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	2	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	9	2	RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	10	4	RELATED	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	13	10	RELATED	1	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	9	2	RELATED	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	10	4	RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	15	3	RELATED	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	C-反応性蛋白増加	CRP INCREASED	9	23	RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184396-5-39602	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	イレウス	ILEUS	15		NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184396-5-39609	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	61	感染症および寄生虫症	丹毒	ERYSIPELAS	47	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性黒色腫	WORSENING OF MELANOMA	122		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	腫瘍疼痛	WORSENING TUMOR PAIN	47		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY THROMBOEMBOLISM	79		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						血管障害	深部静脈血栓症	DEEP VENOUS THROMBOSIS	79		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-6-39615	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	71	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	58	4	RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	61		RELATED	1	DOSE WAS DELAYED	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	58	4	RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	61		RELATED	1	DOSE WAS DELAYED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	110		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184396-6-39617	JAPANESE	3 MG/KG	MALE	71	内分泌障害	下垂体機能低下症	HYPOPHYSECTOMY	184		RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-6-39621	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	71	免疫系障害	アナフィラキシーショック	ANAPHYLACTIC SHOCK	85	1	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	LEFT LESSER TROCHANTER OF FEMUR PAIN	42	17	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	LEFT LESSER TROCHANTER OF FEMUR PAIN	58		NOT RELATED	1	NONE	DID NOT RESOLVE
						神経系障害	水頭症	HYDROCEPHALUS	67	28	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						神経系障害	水頭症	HYDROCEPHALUS	94	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	水頭症	HYDROCEPHALUS	95		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184396-6-39626	JAPANESE	3 MG/KG	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	133		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	転移部痛	TUMOR PAIN DUE TO THE BONE METASTASIS	114		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE

Protocol: CA184113

Adverse Event Summary by Common Terminology Criteria
All Treated Subjects

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
Treatment Group: DOSE LEVEL 1 N = 8							
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	0	0	2 (25.0)	6 (75.0)	0	0	8 (100.0)
胃腸障害	3 (37.5)	5 (62.5)	0	0	0	0	8 (100.0)
悪心	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	5 (62.5)
便秘	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	4 (50.0)
下痢	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	3 (37.5)
口内炎	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
齦歯	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
胃炎	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
舌苔	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
嘔吐	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
臨床検査	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	8 (100.0)
心電図QT延長	4 (50.0)	0	0	0	0	0	4 (50.0)
体重減少	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	4 (50.0)
アミラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
C-反応性蛋白増加	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (75.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	8 (100.0)
関節痛	6 (75.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	8 (100.0)
筋肉痛	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	5 (62.5)
背部痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
四肢痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
神経系障害	6 (75.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	8 (100.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (75.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	7 (87.5)
感覚鈍麻	3 (37.5)	0	0	0	0	0	3 (37.5)
味覚異常	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
体位性めまい	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
傾眠	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	8 (100.0)
脱毛症	3 (37.5)	3 (37.5)	0	0	0	0	6 (75.0)
発疹	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	6 (75.0)
皮膚乾燥	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (25.0)
皮下出血	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
色素沈着障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
そう痒症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (12.5)	6 (75.0)	0	0	7 (87.5)
好中球減少症	0	0	1 (12.5)	6 (75.0)	0	0	7 (87.5)
白血球減少症	0	0	4 (50.0)	0	0	0	4 (50.0)
リンパ球減少症	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
リンパ節症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
血小板減少症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
代謝および栄養障害	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	7 (87.5)
食欲減退	5 (62.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	7 (87.5)
高血糖	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
低カルシウム血症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)
低ナトリウム血症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	5 (62.5)	0	0	0	0	6 (75.0)
発熱	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	3 (37.5)
疲労	0	2 (25.0)	0	0	0	0	2 (25.0)
注射部位疼痛	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
低体温	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
注射部位紅斑	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	5 (62.5)
呼吸困難	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
口腔咽頭痛	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
咳嗽	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
労作性呼吸困難	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
気道出血	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
眼障害	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	4 (50.0)
結膜炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
眼の炎症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
眼瞼浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
網膜出血	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
硝子体浮遊物	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
内分泌障害	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	3 (37.5)
副腎機能不全	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
副甲状腺機能低下症	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	3 (37.5)	0	0	0	0	0	3 (37.5)
膀胱炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
足部白癬	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
尿路感染	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
精神障害	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
不眠症	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (25.0)
心臓障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
動悸	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
免疫系障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
季節性アレルギー	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
腎および尿路障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
血尿	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
生殖系および乳房障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
月経過多	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)
不正子宮出血	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)

DOSE LEVEL 1 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of study therapy.

MedDRA Version: 16.0

Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/184/113/csr01/rpt/rt-ae-tx007-v01.sas

02:52:16

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
Treatment Group: DOSE LEVEL 2 N = 7							
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	0	0	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0	7 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0	7 (100.0)
好中球減少症	0	0	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0	7 (100.0)
白血球減少症	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (28.6)
血小板減少症	0	2 (28.6)	0	0	0	0	2 (28.6)
貧血	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
胃腸障害	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	0	7 (100.0)
便秘	5 (71.4)	0	0	0	0	0	5 (71.4)
悪心	4 (57.1)	0	0	0	0	0	4 (57.1)
下痢	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)
嘔吐	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)
腹部不快感	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
口唇炎	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
憩室	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
十二指腸炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
腸炎	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
胃障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
胃食道逆流性疾患	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
口内炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
代謝および栄養障害	5 (71.4)	0	2 (28.6)	0	0	0	7 (100.0)
食欲減退	5 (71.4)	1 (14.3)	0	0	0	0	6 (85.7)
脱水	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
高血糖	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
低血糖症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
低カリウム血症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
低リン酸血症	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	5 (71.4)	0	0	0	0	7 (100.0)
脱毛症	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0	0	0	7 (100.0)
発疹	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	0	0	5 (71.4)
そう痒症	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	0	0	4 (57.1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
皮膚乾燥	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (85.7)	0	0	0	0	0	6 (85.7)
疲労	5 (71.4)	0	0	0	0	0	5 (71.4)
発熱	3 (42.9)	0	0	0	0	0	3 (42.9)
臨床検査	0	1 (14.3)	4 (57.1)	1 (14.3)	0	0	6 (85.7)
ヘモグロビン減少	0	0	4 (57.1)	0	0	0	4 (57.1)
体重減少	1 (14.3)	2 (28.6)	0	0	0	0	3 (42.9)
アミラーゼ増加	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	2 (28.6)
心電図 QT 延長	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
血中コルチコトロピン減少	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血中コルチゾール減少	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血中マグネシウム減少	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血圧低下	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
C-反応性蛋白増加	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
Γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (14.3)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (14.3)
体重増加	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	0	6 (85.7)
関節痛	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	0	6 (85.7)
筋肉痛	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
神経系障害	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	0	6 (85.7)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (57.1)	2 (28.6)	0	0	0	0	6 (85.7)
味覚異常	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	2 (28.6)	0	0	0	0	3 (42.9)
気管支炎	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
鼻咽頭炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
上気道感染	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	0	0	3 (42.9)
鼻出血	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
しゃっくり	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
口腔咽頭痛	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
肺臓炎	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
精神障害	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)
不眠症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (28.6)
血管障害	2 (28.6)	0	0	0	0	0	2 (28.6)
潮紅	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
高血圧	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
心臓障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
上室性期外収縮	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
頻脈	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
耳および迷路障害	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
耳鳴	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
内分泌障害	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
クッシング様	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (14.3)
眼障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
眼瞼浮腫	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)
注入に伴う反応	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)

DOSE LEVEL 2 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

Subjects may have more than one event.

On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of study therapy.

MedDRA Version: 16.0

Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/184/113/csr01/rpt/rt-ae-tx007-v01.sas

02:52:16

PROTOCOL: CA184113

重篤な有害事象の一覧 (CA184113 試験)

TREATMENT_ GROUP	SUBJECT_ ID	RACE	DSU	SEX	AGE	ADVERSEEVENT_PT	ONSET_ STUDY_ DAY	AE_ DURATION	AE_ RELATIONSHIP	AETOXGR	AE_ACTION	SAE_OUTCOME
DOSE LEVEL 1	CA184113- 1-104	JAPANESE	10 mg/kg	MALE	51	労作性呼吸困難 低ナトリウム血症	125	13D	RELATED	GRADE 1	NONE	RESOLVED
DOSE LEVEL 1	CA184113- 1-105	JAPANESE	10 mg/kg	MALE	61	副腎機能不全	159	39D	RELATED	GRADE 3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
DOSE LEVEL 1	CA184113- 1-106	JAPANESE	10 mg/kg	MALE	61	副甲状腺機能低下症	86	113D	RELATED	GRADE 2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
DOSE LEVEL 2	CA184113- 1-207	JAPANESE	20 mg/kg	MALE	71	肺臓炎	126	28D	RELATED	GRADE 2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

PROTOCOL: CA184024

死亡に関連した有害事象の一覧 (CA184024 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
10 MG/KG IPILIMUMAB + DACARBAZINE	CA184024- 1-24530	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	一般・全身障害および投与部位の状態	活動状態低下	DETERIORATION OF PERFORMANCE STATUS	41	29	NOT RELATED	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 10-24044	WHITE	10 MG/KG	MALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	7	5	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024- 10-24159	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	229	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 103-24364	WHITE	10 MG/KG	MALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	58	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 108-24070	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	271	5	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 108-24133	WHITE	10 MG/KG	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	84	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-115-24072	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	全身性炎症反応症候群	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS)	75		POSSIBLE	5	NONE	DID NOT RESOLVE
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	75	3	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-123-24210	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	RAPID GENERAL STATUS DETIORATION	28	3	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-123-24458	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	20	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-125-24085	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	神経系障害	脳虚血	CNS CEREBROVASCULAR ISCHEMIA	178	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-128-24502	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	45	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-14-24499	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33	7	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-141-24025	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	311	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-141-24030	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSIVE METASTATIC MELANOMA	38	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-141-24243	WHITE	10 MG/KG	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	156	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24136	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	64	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24260	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	152	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24132	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	GENERAL DETERIORATION	280	2	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	282	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-174-24211	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	GENERAL DETERIORATION	20	2	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-174-24453	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	16	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-174-24627	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	31	41	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-190-24231	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	282	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24492	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	73	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24510	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	305	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-191-24121	WHITE	10 MG/KG	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	118	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-191-24249	WHITE	10 MG/KG	MALE	8■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	184		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-198-24545	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	43	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-218-24473	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	57	44	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-218-24565	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	93	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-22-24560	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	14	5	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	18	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-221-24425	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	心臓障害	冠動脈硬化症	DEATH DUE TO CORONARY ATHEROSCLEROSIS	72	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-221-24579	WHITE	10 MG/KG	MALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	152	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-224-24584	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	31	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-23-24018	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	心臓障害	急性心筋梗塞	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	70	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-23-24336	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	22	258	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-231-24465	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	101	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-244-24480	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	667	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-26-24141	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	340	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-27-24283	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	45	51	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-3-24261	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA	115	12	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-31-24606	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-32-24233	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	22	53	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-32-24275	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	373	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24554	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	89		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24093	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	326	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-4-24125	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	神経系障害	NEUROLOGY DISORDER	104		NOT RELATED	5	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-40-24212	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	255	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-40-24266	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	138	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-40-24302	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	224	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-43-24365	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	167	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24064	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	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）	悪性黒色腫	DETH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	331	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24087	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	242	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-55-24218	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	158	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24350	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	新生物進行	DETH DUE TO TUMOR PROGRESSION	51	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	31	21	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-55-24395	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	43	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24434	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	新生物進行	DEATH DUE TO TUMOR PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24604	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	-14			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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	106	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-55-24673	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-56-24039	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	337	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-56-24111	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	82	22	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-56-24221	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	117	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-59-24113	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	224	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-7-24410	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	81	22	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-70-24040	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	230	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-73-24177	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	60	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-74-24559	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-75-24369	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	167	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24150	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	74		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24570	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	24	50	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-76-24613	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	170	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24642	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	278	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-78-24393	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	33	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24079	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	100	2	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	101	1	NOT LIKELY	5	NONE	
	CA184024-84-24421	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-84-24672	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	8	7	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24099	WHITE	10 MG/KG	MALE	69	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	254	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24541	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	21	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-88-24116	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	110	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-89-24580	WHITE	10 MG/KG	MALE	72	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-93-24224	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-95-24155	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	102	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS INTERRUPTED	DEATH
PLACEBO + DACARBAZINE	CA184024-1-24263	WHITE	PLACEBO	MALE	31	一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	WORSENING OF UNDERLYING CONDITION	86	19	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	104		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-1-24306	WHITE	PLACEBO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	32	25	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-115-24237	WHITE	PLACEBO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	138	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-115-24612	WHITE	PLACEBO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	66	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-118-24551	WHITE	PLACEBO	MALE	41	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	23		NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-12-24247	WHITE	PLACEBO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	154	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-12-24258	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	250	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-12-24440	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	8	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-12-24470	WHITE	PLACE BO	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-123-24201	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	236	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-125-24086	WHITE	PLACE BO	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	192	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-141-24149	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	188	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-141-24171	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	358	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-141-24215	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	119	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-149-24591	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	BRONCHOPNEUMONIA	58	1	NOT RELATED	5	NONE	RESOLVED
						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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	44		NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-154-24248	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	57	56	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24532	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	36	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24678	WHITE	PLACE BO	FEMALE	7■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	47	25	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-156-24374	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	心臓障害	左室機能不全	(L) VENTRICULAR DYSFUNCTION	186		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-16-24426	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	168	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-161-24017	WHITE	PLACE BO	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	114	16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-164-24161	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	38	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-164-24164	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	63	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	63		NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-164-24345	WHITE	PLACE BO	MALE	74	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	183	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-164-24449	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	43	8	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-177-24156	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	47	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-190-24202	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	319	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24299	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	560	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24471	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	20	54	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-191-24119	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	59	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-191-24491	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	65		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-194-24414	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	133	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-2-24385	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	59	38	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-20-24500	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	26	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-207-24586	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	125	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-218-24643	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	63	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-221-24239	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	238	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-221-24316	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	169	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-221-24327	WHITE	PLACE BO	MALE	8	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO PROGRESSION OF MELANOMA	132	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-221-24406	WHITE	PLACE BO	MALE	9	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	276	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-221-24467	WHITE	PLACE BO	FEMALE	8	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	191	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-23-24377	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	56	31	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-231-24318	WHITE	PLACE BO	MALE	7	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	SUDDEN DEATH	147	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-238-24534	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	898	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-24-24428	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	42		NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-240-24526	WHITE	PLACE BO	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	中枢神経系転移	BRAIN METS (DISEASE PROGRESSION)	142	18	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	DEATH (FROM BRAIN METASTASIS)	181	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-240-24531	WHITE	PLACE BO	MALE	6	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF MELANOMA TO BRAIN	106	27	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-240-24588	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	345	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-240-24645	WHITE	PLACE BO	FEMALE	8	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-28-24205	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	3	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-30-24486	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	47	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-33-24230	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	120	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-36-24057	WHITE	PLACE BO	MALE	51	胃腸障害	胃腸出血	GASTROINTESTINAL BLEEDING	22	6	POSSIBLE	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-37-24242	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	161	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24355	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	35		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24023	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	173	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24028	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-38-24061	WHITE	PLACE BO	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	210	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-39-24271	WHITE	PLACE BO	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	288	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-39-24589	WHITE	PLACE BO	MALE	7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	211	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
	CA184024-4-24013	WHITE	PLACE BO	MALE	7	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	ASTHENIA	132	8	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-4-24219	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	65	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-4-24396	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	67	133	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-40-24163	WHITE	PLACE BO	MALE	7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-40-24253	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	74	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-42-24376	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	17	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-43-24268	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	77	26	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-43-24412	WHITE	PLACE BO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	321	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-45-24294	WHITE	PLACE BO	MALE	8■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	122	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-47-24187	WHITE	PLACE BO	FEMALE	6■	精神障害	自殺既遂	SUICIDE	31	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-47-24241	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	110	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-54-24137	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	LUNG EMBOLISM	55	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-55-24050	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	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）	新生物進行	DEATH DUE TO TUMOR PROGRESSION	420	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24104	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	336	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24122	WHITE	PLACE BO	MALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	DEATH DUE TO MULTIORGAN FAILURE	77	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	腎感染	NECROTIC SUPPURATIVE NEPHRITIS			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	直腸癌	CANCER OF RECTUM	23	55	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-55-24274	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	424	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24317	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	308	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-56-24094	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	30	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-56-24625	WHITE	PLACE BO	FEMALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	235	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-59-24056	WHITE	PLACE BO	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION (PREVIOUSLY REPORTED DEATH)	44	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-6-24006	WHITE	PLACE BO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	506	8	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-6-24322	WHITE	PLACE BO	MALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	317	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-62-24401	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	117	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-64-24131	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	34	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-7-24358	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	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）	転移性悪性黒色腫	DISEASE PROGRESSION-METASTATIC MELANOMA	102	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-7-24615	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	58	5	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-72-24060	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	77	203	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-72-24308	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	喉頭新生物	SUPRAGLOTIC TUMOUR	177	65	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-73-24598	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	179		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24022	WHITE	PLACE BO	MALE	51	神経系障害	脳出血	CEREBRAL HAEMORRAGE	60	59	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-76-24082	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	417	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24284	WHITE	PLACE BO	FEMALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	112	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24525	WHITE	PLACE BO	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	236	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-77-24229	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-78-24307	WHITE	PLACE BO	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	120	7	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	126	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-82-24129	WHITE	PLACE BO	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	124	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-83-24286	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	397	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24118	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	114	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24130	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	140	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24170	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	胃腸障害	胃腸管閉塞	GI 29 OBSTRUCTION GI	48	7	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	54		NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-86-24293	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	176	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24303	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	215	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-86-24547	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-87-24176	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	50	28	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-88-24112	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	262	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-90-24484	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	104	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-93-24255	WHITE	PLACE BO	MALE	71	神経系障害	脳虚血	CNS, CEREBROVASCULAR ISCHEMIA	371	6	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-95-24217	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	222	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-95-24324	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
NOT TREATED	CA184024-117-24571	WHITE		MALE	59	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPTICEMY			NOT RELATED	3	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE		8	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184024-135-24008	WHITE		MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-135-24188	WHITE		MALE	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH		35	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24088	WHITE		MALE	61	胃腸障害	腹水	ASCITES		9	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-164-24145	WHITE		MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24207	WHITE		MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		4	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-49-24628	WHITE		MALE	51	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-49-24629	WHITE		MALE	51	胃腸障害	嘔吐	VOMIT		16	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						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）	髄膜転移	MENINGEAL CARCINOMATOSIS		16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	頭痛	HEADACHE		16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-9-24446	WHITE		MALE	8■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-95-24367	WHITE		MALE	9■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

PROTOCOL: CA184024

重篤な有害事象の一覧 (CA184024 試験)

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
10 MG/KG IPILIMUMAB + DACARBAZINE	CA184024- 1-24527	WHITE	10 MG/KG	MALE	3■	神経系障害	てんかん	EPILEPTIC INSULT	353	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024- 1-24530	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	一般・全身障 害および投与 部位の状態	活動状態低下	DETERIORATION OF PERFORMANCE STATUS	41	29	NOT RELATED	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびポ リープを含 む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 10-24043	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	5■	臨床検査	アラニン・アミ ノトランスフェ ラーゼ増加	INCREASED ALANINE AMINOTRANSFERA SE	42	7	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	INCREASED ASPARTATE AMINOTRANSFERA SE	42	7	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024- 10-24044	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびポ リープを含 む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	7	5	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024- 10-24159	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	5■	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	55	8	CERTAIN	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	53	6	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	67	4	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	75	5	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	85	8	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	100	15	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	229	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-103-24364	WHITE	10 MG/KG	MALE	3■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF GPT	14	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	58	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-104-24387	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER (39 C)	6	5	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-108-24070	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	18	7	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	腸閉塞	INTESTINAL OBSTRUCTION	235	16	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	271	5	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-108-24133	WHITE	10 MG/KG	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	84	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	末梢性運動ニューロパチー	NEUROPATHY: MOTOR	50		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー	NEUROPATHY: SENSORY	50		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-108-24175	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	胃腸障害	膵炎	PANCREATITIS	35	16	CERTAIN	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	直腸炎	PROCTITIS	36	15	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	35	15	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-115-24072	WHITE	10 MG/KG	MALE	6	一般・全身障害および投与部位の状態	全身性炎症反応症候群	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS)	75		POSSIBLE	5	NONE	DID NOT RESOLVE
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	75	3	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-115-24272	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	81	5	POSSIBLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	110	4	POSSIBLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-12-24124	WHITE	10 MG/KG	MALE	9	内分泌障害	下垂体炎	ENDOCRINE HYPOPHYSITIS	364	4	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	THORACIC PAIN	-15	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	147	167	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	314	9	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						皮膚および皮下組織障害	そう痒症	PRURITIS	244	12	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-12-24236	WHITE	10 MG/KG	MALE	6	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT, SGPP (INCREASED LEVEL)	64	10	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST, SGOT (INCREASED LEVEL)	64	10	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-12-24245	WHITE	10 MG/KG	MALE	4	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎	PNEUMONITIS (PNEUMOCOQUE)	75	14	NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-122-24165	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	35	3	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	PYREXIA	6	2	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	肝機能異常	ABNORMAL LIVER FUNCTION	50	35	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-122-24390	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	43	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	PYREXIA	43	3	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	急性肝炎	ACUTE HEPATITIS	45	35	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-123-24210	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	RAPID GENERAL STATUS DETIORATION	28	3	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						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）	悪性腹水	ASCITES-MALIGNANT EDEMA	10	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-123-24458	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	20	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-125-24085	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	神経系障害	脳虚血	CNS CEREBROVASCULAR ISCHEMIA	178	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						血管障害	高血圧	ARTHERIAL HYPERTENSION	178		NOT RELATED	4	NONE	UNKNOWN
	CA184024-125-24157	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	血液およびリンパ系障害	リンパ節症	LYMPHADENOPATHY	711	67	PROBABLE	1	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-125-24295	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATION OF ALT	49	72	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	ELEVATION OF AST	42	79	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024- 128-24502	WHITE	10 MG/KG	MALE	6■	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	45	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 13-24089	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	血液およびリ ンパ系障害	好酸球増加症	HYPEREOSINOPHI LIA	78	454	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024- 13-24214	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	85	32	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024- 14-24298	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	臨床検査	肝酵素上昇	ELEVATED LIVER ENZYMES	64		PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024- 14-24499	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	一般・全身障 害および投与 部位の状態	疼痛	PAIN	33		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						筋骨格系およ び結合組織障 害	筋力低下	WEAKNESS OF THE LOWER LIMBS R > L	9		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33	7	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						腎および尿路 障害	尿閉	URINARY RETENTION	9		NOT LIKELY	2	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024- 141-24025	WHITE	10 MG/KG	MALE	8■	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	311	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 141-24030	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	転移性悪性黒色 腫	PROGRESSIVE METASTATIC MELANOMA	38	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	28	4	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-141-24243	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	156	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24136	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	48		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	64	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24260	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	悪性新生物進行	DISEASE PROGRESSION DERMATOLOGY/SKIN-METASTASIS	30	11	NOT RELATED	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	152	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-15-24373	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	心臓障害	心房細動	ATRIAL FIBRILLATION	23	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-154-24073	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT/SGPT INCREASE	22	11	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED AST/SGOT	22	11	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-154-24126	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	内分泌障害	自己免疫性甲状腺炎	AUTOIMMUNE THYROIDITIS	172		PROBABLE	2	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-155-24132	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	GENERAL DETERIORATION	280	2	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	88	4	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	PORT INFECTION	46	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	SUSP PORT INFECTION	68	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	282	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24498	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	5	5	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	5	5	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	3	7	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
	CA184024-156-24009	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	神経系障害	浮動性めまい	DIZZINESS (NE09)	113	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-156-24033	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	175	63	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT, SGPT	175	72	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST, SGOT	175	44	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-164-24443	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ALT	42	24	POSSIBLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED AST	42	16	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-164-24450	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	心臓障害	心不全	HEART FAILURE	-15	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	-15	2	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-172-24346	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCR ALT	33	2	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	REBOUND ALT ELEVATION	46	9	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCR AST	33	2	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCR AST	35	5	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	REBOUND AST ELEVATION	47	3	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-174-24211	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	GENERAL DETERIORATION	20	2	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						肝胆道系障害	高ビリルビン血症	HYPERBILIRUBINEMIA	20		PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-174-24453	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	7		NOT RELATED	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						感染症および寄生虫症	尿路感染	UTI	7		NOT LIKELY	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						代謝および栄養障害	高カリウム血症	HYPERKALEMIA	7	2	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	16	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	7		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-174-24627	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	31	41	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-190-24231	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALAT	52	32	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ASAT	52	32	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	282	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						皮膚および皮下組織障害	紅斑性皮疹	RASH/ERITEMATOUS	27	26	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-190-24435	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	HYPERGLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE INCREASED ALAT	84	4	POSSIBLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE	212	20	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HIPERTRANSAMINASE SEMIA: INCREASED ASAT	18	6	POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HYPERGLUTAMIC OXALOACETIC INCREASED ASAT	84	13	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED AST SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE	212	6	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	INCREASED GGT	18	6	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-190-24492	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	73	43	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血管障害	四肢動脈血栓症	LEFT THROMBOSIS ARTERIAL POPLITEA	28		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-190-24510	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	MUSCLE WEAKNESS	176	15	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	305	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-191-24121	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	CHEST WALL PAIN	69	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	頸部腫瘍	DYSPHAGIA RELATED TO NECK MASS	20		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	118	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-191-24249	WHITE	10 MG/KG	MALE	8■	胃腸障害	嚥下障害	DYSPHAGIA	35	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	LOWER EXTREMITY WEAKNESS	34	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	184		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	浮動性めまい	DIZZINESS	44	5	NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-194-24399	WHITE	10 MG/KG	MALE	6■	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS	96	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	64	4	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	67	7	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	73	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	78	120	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	64	4	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	67	2	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	68	4	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	71	5	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
	CA184024-197-24375	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	7	2	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	軟部組織感染	INFECTION-NECK-SOFT TISSUE NOS	27	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-198-24134	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	免疫系障害	過敏症	ALLERGIC REACTION	43	2	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-198-24545	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	37	7	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	43	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						腎および尿路障害	乏尿	OLIGURIA	37	7	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-20-24310	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	37	5	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	28	14	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-20-24474	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT- ELEVATION	80	19	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-20-24611	WHITE	10 MG/KG	MALE	4	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	PLATELETS-THROMBOCYTOPENIA	11	5	POSSIBLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	PLATELETS-THROMBOCYTOPENIA	15	2	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血管障害	血栓症	THROMBOSIS OF LOWER LIMB RIGHT	56	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-207-24558	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	7	胃腸障害	胃腸出血	GI BLEED HEMORRHAGE-GI	193	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	胃腸潰瘍	GI ULCER	197	2	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	134	8	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	141	4	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST: INCREASED	141	4	POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED AST	134	8	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-207-24657	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	90	3	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	23	1	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	血液量減少症	HYPOVOLEMIA	90	3	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-218-24338	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	血管障害	低血圧	HYPOTENSION	22	1	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-218-24473	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	7	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	57	44	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	腫瘍疼痛	TUMOR PAIN (DORSAL/BONE)	33	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						皮膚および皮下組織障害	剥脱性発疹	RASH DESQUAMATION	7	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-218-24505	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	39	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	60	4	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-218-24565	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	93	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	84	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-218-24663	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	43	35	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	43	22	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	URTICARIA	-27	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-218-24664	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	41	10	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT	50	22	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT	62	6	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT	69	2	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	41	10	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	62	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-22-24560	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	14	5	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL INSUFFICIENCY	18	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-221-24244	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	精神障害	錯乱状態	CONFUSION	573	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-221-24425	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	心臓障害	冠動脈硬化症	DEATH DUE TO CORONARY ATHEROSCLEROSIS	72	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						胃腸障害	大腸出血	BLEEDING COLONIC POLIP	43	4	NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-221-24579	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	下痢	OCCASIONAL LOOS STOOL	49	8	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	49	8	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	49	8	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	49	8	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN	139	14	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	152	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	49	8	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-221-24646	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	LEFT THIGH CELLULITIS	371	5	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	61	5	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	65	4	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	68	5	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	72	5	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	76	4	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	61	5	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	65	4	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	68	2	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	69	2	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	70	2	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	71	2	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	73	2	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	65	15	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-224-24584	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	CHEST PAIN	16	14	NOT RELATED	4	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	31	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-23-24018	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	心臓障害	急性心筋梗塞	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	70	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-23-24336	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	22	258	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-23-24522	WHITE	10 MG/KG	MALE	6	内分泌障害	内分泌障害	ENDOCRINOPATHY	353	82	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						肝胆道系障害	胆石症	CHOLELITHIASIS	64	4	NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	低血糖性痙攣	HYPOGLYCAEMIC SEIZURE	335	3	NOT LIKELY	4	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-231-24465	WHITE	10 MG/KG	MALE	8	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	90	12	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	86	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	失神寸前の状態	VASOVAGAL EPISODE	85	6	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	101	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-240-24621	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS (ALT)	47	32	CERTAIN	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS (AST)	47	26	CERTAIN	1	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-240-24630	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	27	2	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	失神	SYNCOPE	27	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-240-24668	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	40	11	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	51	15	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	40	1	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	41	3	CERTAIN	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	43	9	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-244-24480	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	胃腸障害	直腸結腸炎	PROCTOCOLITIS	638		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	667	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-26-24141	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	83	29	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	83	29	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE	83	29	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	340	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	21	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-268-24634	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	50	34	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	102	20	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-27-24283	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	8	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	45	51	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-28-24341	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	482	6	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	482	6	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-3-24261	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	49	44	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	49	27	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF METASTATIC MELANOMA	115	12	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-30-24360	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	PYREXIA	46	5	POSSIBLE	1	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						免疫系障害	自己免疫障害	AUTOIMMUNE PHENOMENON	47	12	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	無菌性髄膜炎	ASEPTIC LYMPHOCYTIC MENINGITIS	48	66	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						神経系障害	失語症	EXPRESSIVE DYSPHASIA	48	3	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	46	3	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-31-24606	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	代謝および栄養障害	高カルシウム血症	HYPERCALCEMIA	22		NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	33	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	傾眠	SLEEPINESS	21		NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-32-24233	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	感染症および寄生虫症	感染	INFECTION	62		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	22	53	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-32-24275	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	免疫系障害	自己免疫障害	AUTOIMMUNE REACTION	63	36	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						免疫系障害	自己免疫障害	AUTOIMMUNE REACTION (RECURRENT)	118	23	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	118	9	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	126	8	CERTAIN	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	133	8	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	140	6	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	118	16	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	PAIN-LOWER LIMBS	82	3	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	373	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24199	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ALT	62	31	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED AST	62	9	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-37-24282	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ALT	62	87	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED AST	62	8	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-37-24554	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	血液およびリンパ系障害	凝血異常	COAGULOPATHY	50	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	89		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	嗜眠	LETHARGY	43		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	80		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE	50	8	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						皮膚および皮下組織障害	発疹	RASH	49	9	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	81	4	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-37-24618	WHITE	10 MG/KG	MALE	81	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ALT	41	64	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED AST	41	10	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-38-24042	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	81	一般・全身障害および投与部位の状態	注入に伴う反応	ACUTE INFUSION REACTION	24	1	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-38-24083	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	血管障害	大動脈障害	IRREGULAR SHAPE OF AORTIC WALL	58	745	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184024-38-24093	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	326	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24409	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA GRADE 3	63		PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-38-24455	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	1088	44	NOT LIKELY	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	心感染	CARDIAC INFECTION	1166		NOT LIKELY	4	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-4-24027	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASED	8	29	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASED	8	29	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-4-24041	WHITE	10 MG/KG	MALE	6■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASE	84	10	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASAT INCREASE	84	28	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-4-24125	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALAT INCREASED	61	6	POSSIBLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASAT INCREASED	61	7	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	神経系障害	NEUROLOGY DISORDER	104		NOT RELATED	5	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-4-24511	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASE	78	5	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASE	82	4	PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASE	78	7	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-40-24212	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	255	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-40-24266	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	63	14	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	肝毒性	LIVER TOXICITY	40	29	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	肺炎	NOSOCOMIAL PNEUMONIA	106	15	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	138	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	BRONCHOSPASM	42	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺炎	PNEUMONITIS PULMONARY	83	18	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-40-24302	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	61	15	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	61	15	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	44	7	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	224	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-42-24267	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	64	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	64	25	POSSIBLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	64	12	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-42-24281	WHITE	10 MG/KG	MALE	63	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED ALT	63	19	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASED AST	63	9	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-43-24365	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	167	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-45-24292	BLACK/AFRICAN AMERICAN	10 MG/KG	MALE	6■	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	193	3	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						心臓障害	上室性頻脈	SVT SYNDROME	67	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	ヘルニア痛	PAIN-HERNIA R GROIN	182	10	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	67	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-47-24265	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	75	14	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	FRACTURE [PATHOLOGICAL]	29		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-47-24269	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	胃腸障害	下痢	DIARRHIA	21	3	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	21	3	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-49-24582	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3■	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	62	15	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	77	3	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	48	5	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	MUCOSITIS	48	5	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-54-24297	WHITE	10 MG/KG	MALE	5■	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	28	4	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-54-24468	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	胃腸障害	腹痛	PAIN ABDOMEN	66	10	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	MALAISE	66	17	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						肝胆道系障害	肝炎	HEPATITIS	66	121	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-54-24556	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	21	11	POSSIBLE	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	63	73	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-55-24064	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DETH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	331	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24087	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT VALUE	61	11	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF AST VALUE	61	11	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	242	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24218	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT VALUE	49	25	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT VALUE	73	8	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF AST VALUE	49	16	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF AST VALUE	64	2	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF AST VALUE	65	7	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	INCREASE OF AST VALUE	71	3	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	158	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024- 55-24278	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	3	免疫系障害	過敏症	ALLERGIC REACTION	175	1	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024- 55-24350	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	代謝および栄 養障害	腫瘍崩壊症候群	TUMOR LYSIS SYNDROME	22	3	NOT LIKELY	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	新生物進行	DETH DUE TO TUMOR PROGRESSION	51	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	31	21	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024- 55-24395	WHITE	10 MG/KG	MALE	6	血液およびリ ンパ系障害	貧血	ANEMIA	20		PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						一般・全身障 害および投与 部位の状態	疲労	FATIGUE	30		POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびボ リーブを含 む）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	30	14	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	43	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24434	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	9■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	新生物進行	DEATH DUE TO TUMOR PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24604	WHITE	10 MG/KG	MALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	106	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	血尿	MACROHEMATURIA	-10	14	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-55-24673	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳虚血	CNS CEREBROVASCULAR ISCHEMIA	29		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						血管障害	高血圧	HYPERTENSION	29	12	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-56-24039	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	6■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT ENLARGEMENT	82	9	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST ENLARGEMENT	82	9	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	337	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-56-24111	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	9	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	82	22	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-56-24221	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	117	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-59-24113	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	224	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-59-24277	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	33	13	CERTAIN	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	大腸炎	COLITIS	45	8	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT LEVEL INCREASED	62	8	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST LEVEL INCREASED	62	5	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-59-24636	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT LEVEL INCREASED	66	13	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST LEVEL INCREASED	66	6	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-6-24014	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	RIGORS	64	2	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	64	2	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT (SGPT)	65	12	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST, SGOT	65	12	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	血中ビリルビン増加	RAISED BILIRUBIN	65	14	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	64	2	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-62-24681	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT INCREASING	43	58	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST INCREASING	43	58	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-64-24102	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	59	肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	AUTOIMMUNE REACTION/HEPATITIS	62	24	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-64-24146	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	59	肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	AUTOIMMUNE REACTION/HEPATITIS	64	16	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-64-24257	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	AUTOIMMUNE HEPATITIS	42	22	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-7-24235	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	胃腸障害	悪心	NAUSEA	42	1	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	42	2	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	RIGOR	42	2	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	42	2	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	43	197	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	43	70	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血管障害	低血圧	HYPOTENSION	42	2	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-7-24410	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	7	2	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	7	2	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	81	22	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-7-24662	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	胃腸障害	悪心	NAUSEA	44	4	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	44	4	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	44	4	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	8	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-70-24040	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF ALT	65	15	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	INCREASE OF AST	65	15	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	230	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-72-24077	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	肝胆道系障害	肝毒性	HEPATIC TOXICITY	64	9	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-72-24148	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPAENIA	45	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	15	13	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	15	8	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	22	3	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-72-24610	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPAENIA	50	1	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	51	4	PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITTING	20	4	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	異常高熱	HYPERPYREXIA	21	5	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	肛門膿瘍	PERIANAL ABCESS	89	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	失神	SYNCOPE	50	1	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-73-24177	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	2	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	24	8	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHOEA	38		CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	24	5	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	BILATERAL LEG OEDEMA	38		NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	60	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-74-24559	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	FRACTURE RIB #10 (PATHOLOGICAL)	23		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	40	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-75-24213	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	FEBRILE NEUTROPENIA	13	16	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-75-24369	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	167	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	EPILEPTIC INSULT DUE TO BRAIN METASTASIS	126	2	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-75-24423	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED LIVER TESTS ALT	78	23	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED LIVER TESTS AST	78	23	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-76-24020	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	21	1	POSSIBLE	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	関節炎	ARTHRITIS	47	3	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						神経系障害	頭痛	HEADACHE	21	1	POSSIBLE	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-76-24063	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALAT ELEVATED LIVER FUNCTION (CYTOLYSIS+CRO LESTASTIC) PROBABLY INDUCED BY DACARBAZINE	68	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ASAT	68	26	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	血中ビリルビン増加	ELEVATED BILIRUBIN	68	10	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-76-24150	WHITE	10 MG/KG	MALE	31	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	62		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	62	13	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT INCREASED	62		POSSIBLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						臨床検査	体重減少	WEIGHT LOSS	62		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	74		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24198	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALAT	64	9	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ASAT	64	7	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-76-24349	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	42	8	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALAT INCREASED	42	17	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASAT INCREASED	42	17	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	血中ビリルビン増加	BILIRUBIN ELEVATED	42	17	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT INCREASE	42	38	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-76-24370	WHITE	10 MG/KG	MALE	21	胃腸障害	嘔吐	VOMITING	25	16	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	INCREASE PAIN LOMBAR	112	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-76-24570	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	31	臨床検査	ヘモグロビン減少	HEMOGLOBIN DECREASE	23	2	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	24	50	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24613	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	21	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	170	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	悪性胸水	MALIGNANT PLEURAL EFFUSION	21	19	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-76-24642	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	135	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOPENIA (DECREASED PLATELETS)	124	1	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	278	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-78-24393	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	肝胆道系障害	肝不全	DTIC (DACARBACINE) INDUCED TOXIC LIVER FAILURE	48		PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	51	34	NOT LIKELY	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	33	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-82-24065	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	免疫系障害	サルコイドーシス	SARCOIDOSIS	75	94	PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺サルコイドーシス	PULMONARY SARCOIDOSIS	70	99	PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-83-24285	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA GRADE IV	24	40	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-83-24313	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	LYMPHOPENIA	506	2	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	LYMPHOPENIA	507	2	PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						傷害、中毒および処置合併症	過量投与	DACARBAZINE OVERDOSE	505	29	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-84-24059	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	眼障害	硝子体出血	VITREOUS HEMORRHAGE	1		NOT LIKELY	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	22	14	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-84-24079	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	87		POSSIBLE	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	腹水	ASCITES			NOT LIKELY	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						肝胆道系障害	肝機能異常	LIVER DYSFUNCTION	44		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						臨床検査	耐糖能上昇	GTT ELEVATION	44	58	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	86		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	100	2	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-84-24421	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	4■	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	74	4	POSSIBLE	4	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						胃腸障害	下痢	DIARRHEA	31	3	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	峯径部感染	RIGHT INGUINAL LOCAL INFECTION	17	7	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						感染症および寄生虫症	峯径部感染	RIGHT INGUINAL LOCAL INFECTION	5	10	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	腫瘍出血	HEMATOMA (RIGHT INGUINAL TUMOR)	4	3	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PU16 PLEURAL EFUSION	78		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-84-24577	WHITE	10 MG/KG	MALE	4■	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	126	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	PAC INFECTION (CENTRAL CATHETER INFECTION)	34	3	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-84-24672	WHITE	10 MG/KG	MALE	7■	一般・全身障害および投与部位の状態	高熱	HYPERTHERMIA	8		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	8	7	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24099	WHITE	10 MG/KG	MALE	9	肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	AUTOIMMUNE HEPATITIS	21	17	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	大葉性肺炎	LOBAR PNEUMONIA	16	9	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	254	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24541	WHITE	10 MG/KG	MALE	7	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	13	9	PROBABLE	4	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	FEVER BLISTERS	13	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	SEVERE PAIN RIGHT ARM	13	9	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	21	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24575	WHITE	10 MG/KG	MALE	5	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	BONE PAIN	22	14	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-86-24679	WHITE	10 MG/KG	MALE	3	肝胆道系障害	肝毒性	HEPATOTOXICITY	43	5	PROBABLE	4	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-87-24457	WHITE	10 MG/KG	MALE	4	感染症および寄生虫症	大葉性肺炎	RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA	6	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	84	9	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	84	9	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-88-24116	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	110	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-88-24487	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGPT	67	19	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED SGOT	67	8	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-89-24518	WHITE	10 MG/KG	MALE	51	筋骨格系および結合組織障害	腋窩腫瘍	AXILLARY MASS	113	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-89-24580	WHITE	10 MG/KG	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-9-24617	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT ELEVATION	65	7	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST ELEVATION	65	2	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-90-24509	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	423	11	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	471	25	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	EXACERBATION COPD	506	11	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	EXACERBATION COPD/DYSPTNOE	101	11	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	EXACERBATION COPD/DYSPOE	471	25	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	EXACERBATION OF COPD	26	6	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-93-24224	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	注入に伴う反応	ACUTE INFUSION REACTION	64	3	CERTAIN	1	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	注入に伴う反応	INFUSION REACTION	23	5	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	関節痛	PAIN JOINT	23	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN BACK	23	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN MUSCULOSKELETAL BACK	7	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	186	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-93-24238	WHITE	10 MG/KG	MALE	61	胃腸障害	大腸炎	COLITIS	64	3	PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	64	4	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	64	3	PROBABLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-93-24348	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	86	3	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	88	4	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	85	2	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	86	2	CERTAIN	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	87	2	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-93-24515	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	INFECTION WITH NORMAL ANC SKIN HERPES ZOSTER	15	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-93-24639	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	EDEMA	58	3	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	42	4	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT	47	17	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	42	2	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST	45	3	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	58	6	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-95-24155	WHITE	10 MG/KG	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	102	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS INTERRUPTED	DEATH
	CA184024-95-24291	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	71	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	92	2	PROBABLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-95-24347	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	6	4	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT, SGPT ELEVATED	7	18	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST, SGOT ELEVATED	7	3	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	転移	DEVELOPMENT OF SECOND MALIGNANCY	121	59	POSSIBLE	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-95-24661	WHITE	10 MG/KG	FEMALE	61	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT/SGPT	143	3	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED ALT/SGPT	147	21	PROBABLE	1	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	HIGH SGPT	80	6	POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	HIGH SGPT	85	15	POSSIBLE	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ELEVATED AST/SGOT	143	3	PROBABLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HIGH SGOT	80	3	POSSIBLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HIGH SGOT	82	2	POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	HIGH SGOT	83	4	POSSIBLE	1	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
PLACEBO + DACARBAZINE	CA184024-1-24263	WHITE	PLACEBO	MALE	3■	一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	WORSENING OF UNDERLYING CONDITION	86	19	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	104		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-1-24306	WHITE	PLACEBO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	32	25	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-10-24021	WHITE	PLACEBO	FEMALE	5■	胃腸障害	イレウス	ILEUS	26	10	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	64		NOT RELATED		DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-10-24665	WHITE	PLACEBO	MALE	5■	心臓障害	心嚢液貯留	PERICARD EFFUSION	24		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	24		NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-104-24601	WHITE	PLACEBO	MALE	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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	335	10	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-115-24237	WHITE	PLACEBO	MALE	6■	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	WEAKNESS	90	25	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	138	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-115-24612	WHITE	PLACE B0	MALE	4■	胃腸障害	悪心	NAUSEA	24		POSSIBLE	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	24		POSSIBLE	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	66	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-118-24551	WHITE	PLACE B0	MALE	4■	感染症および寄生虫症	肺炎	PNEUMONIA	8		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						感染症および寄生虫症	敗血症	SEPSIS	23		NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	腫瘍出血	TUMORAL BLEEDING	7		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	23		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-12-24024	WHITE	PLACE B0	FEMALE	4■	神経系障害	痙攣	SEIZURE	296	7	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-12-24247	WHITE	PLACE B0	MALE	3■	代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	47	4	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	154	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-12-24258	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	250	10	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-12-24440	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	8	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-12-24470	WHITE	PLACE BO	MALE	59	胃腸障害	悪心	NAUSEA	65	12	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	65	12	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-123-24201	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	236	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-125-24086	WHITE	PLACE BO	MALE	59	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	192	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-13-24331	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	LEUCOPENIA	120	6	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOPENIA	106	20	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						神経系障害	てんかん	EPILEPSY EPISODE	65	5	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-13-24416	WHITE	PLACEBO	MALE	71	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）	肝の悪性新生物	LIVER CARCINOMA	451		NOT LIKELY	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-14-24454	WHITE	PLACEBO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-14-24638	WHITE	PLACEBO	MALE	61	傷害、中毒および処置合併症	転倒	ACROMIOCLAVICULAR JOINT CLOSED DISLOCATION AFTER PAT FELL DOWN AS HE WAS RIDING A HORSE	377	12	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-14-24651	WHITE	PLACEBO	FEMALE	41	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	PAIN	43	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	79		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	皮膚転移	CUTANEOUS METASTASIS	69	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	転移性悪性黒色腫	CUTANEOUS/SUBCUTANEOUS MELANOMA METASTASIS ON THE CAPILLITINEA AND RIGHT AXILLA	43	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-141-24149	WHITE	PLACE BO	FEMALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	188	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-141-24171	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN: MUSCULOSKELETAL BACK	173	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	358	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-141-24215	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	119	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-145-24091	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	血管障害	低血圧	HYPOTENSION	148	2	CERTAIN	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-149-24591	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	BRONCHOPNEUMONIA	58	1	NOT RELATED	5	NONE	RESOLVED
						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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	44		NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-15-24362	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	688	9	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-154-24144	WHITE	PLACE BO	FEMALE	6■	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPHILS (NEUTROPENIA)	42	4	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	PLATELETS DECREASED (THROMBOCYTOPE NIA)	42	7	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-154-24248	WHITE	PLACE BO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	57	56	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24012	WHITE	PLACE BO	FEMALE	7■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	742	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-155-24029	WHITE	PLACE BO	MALE	5■	心臓障害	心筋梗塞	CARDIAC ISCHEMIA / INFRACTION	1241	8	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	蜂巣炎	CELLULITIS	170	9	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	脳新生物	BRAIN TUMOR	295	8	NOT RELATED	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-155-24532	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4■	胃腸障害	下痢	DIARRHEA	21	6	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	高カルシウム血症	HYPERCALCEMIA	21	6	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	36	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-155-24678	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	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）	中枢神経系転移	BRAIN METASTASIS	47	25	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-156-24374	WHITE	PLACE BO	MALE	61	心臓障害	左室機能不全	(L) VENTRICULAR DYSFUNCTION	186		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	186		NOT LIKELY	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	BILATERAL PLEURAL EFFUSIONS	186		NOT LIKELY	2	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-16-24426	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	168	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						血管障害	静脈炎	BILATERAL PHLEBITIS	71	8	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-161-24017	WHITE	PLACE BO	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	DISEASE PROGRESSION	114	16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						血管障害	血栓性静脈炎	THROMBOPHLEBITIS	42	24	POSSIBLE	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-164-24161	WHITE	PLACE BO	MALE	51	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	PAIN	27		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	38	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-164-24164	WHITE	PLACE BO	MALE	61	胃腸障害	腹水	ASCITES	28	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹水	ASCITES	37	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹水	ASCITES	51	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	63		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	63	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						腎および尿路障害	腎不全	RENAL FAILURE	63		NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-164-24345	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	183	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	PAIN-HEAD BRAIN METS	163		NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						神経系障害	脳神経障害	NEUROPATHY CRANIAL	163		NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-164-24417	WHITE	PLACE BO	FEMALE	68	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH (DYSPNEA)	41	17	NOT RELATED	4	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM	42	16	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-164-24449	WHITE	PLACE B0	FEMALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	43	8	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-164-24666	WHITE	PLACE B0	MALE	5■	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	21	8	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-177-24156	WHITE	PLACE B0	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	47	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	RIGHT PLEURAL EFFUSION	5	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-190-24202	WHITE	PLACE B0	FEMALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	319	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24299	WHITE	PLACE B0	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	560	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-190-24471	WHITE	PLACE B0	MALE	4■	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	PAIN LUMBAR	20	4	NOT LIKELY	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	20	54	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-191-24119	WHITE	PLACE B0	MALE	5■	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	43		NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	MUSCULOSKELETAL EXTREMITY LIMB PAIN	43		NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	59	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-191-24491	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	12	15	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN	12	15	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	65		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	57	7	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-194-24414	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4■	胃腸障害	腹水	ASCITES	105	3	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	133	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-2-24385	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	心臓障害	心房粗動	ATRIAL FLUTTER	53		NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	59	38	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-20-24500	WHITE	PLACE B0	MALE	3■	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	INFECTION OF SKIN-CELLULITIS	-18	17	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	26	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-207-24586	WHITE	PLACE B0	MALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	125	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	L PULMONARY EMBOLUS	97	6	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						血管障害	深部静脈血栓症	L LOWER EXTREMITY DVT	97	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-218-24216	WHITE	PLACE B0	FEMALE	3■	神経系障害	失神寸前の状態	VASOVAGAL EPISODE	204	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-218-24356	WHITE	PLACE B0	MALE	7■	肝胆道系障害	急性胆嚢炎	CHOLECYSTITIS ACUTE	235	11	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-218-24404	WHITE	PLACE B0	MALE	6■	腎および尿路障害	腎炎	MEMBRANEOUS NEPHRITIS	128	109	POSSIBLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						腎および尿路障害	蛋白尿	PROTEINURIA	88		POSSIBLE	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-218-24562	WHITE	PLACE B0	MALE	2■	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	FEBRILE THROMBOPENIA	116	17	NOT LIKELY		NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-218-24643	WHITE	PLACE B0	FEMALE	4■	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	50	12	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹痛	PAIN ABDOMINAL	-10	22	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	GENERAL PAIN	15	12	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						免疫系障害	過敏症	ALLERGY OTHER	-3	1	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	骨痛	RACHIS PAIN	-10	22	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	63	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-218-24676	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	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）	毛様細胞白血病	HAIRY CELL LEUKEMIA	177		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-221-24239	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	238	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	頭蓋内出血	INTERCRANIAL HEMORRHAGE	224	3	NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-221-24316	WHITE	PLACE BO	MALE	61	胃腸障害	吐血	HEMATEMESIS	164		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	164	6	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	嘔吐	VOMITING	164	6	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	169	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	構語障害	SLURRED SPEECH	164	6	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	不全片麻痺	HEMIPARESIS	164	6	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-221-24327	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO PROGRESSION OF MELANOMA	132	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						神経系障害	不全片麻痺	RIGHT UPPER EXTREMITY WEAKNESS	85	16	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						神経系障害	会話障害	SPEECH IMPAIRMENT	85	16	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-221-24406	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	276	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳出血	INTERCEREBRAL HEMORRHAGE	136	6	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						精神障害	精神状態変化	MENTAL STATUS CHANGES	143	9	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-221-24467	WHITE	PLACE BO	FEMALE	8■	傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	R LEG FRACTURE OF MEDIAL FEMORAL CONDYLE	119	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	MUSCLE WEAKNESS	119	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	191	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	痙攣	SEIZURE	144	5	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-23-24332	WHITE	PLACE BO	MALE	9■	傷害、中毒および処置合併症	手首関節骨折	FRACTURED LEFT WRIST	512	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	骨髄異形成症候群	MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME	1158		NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	UNKNOWN

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-23-24377	WHITE	PLACE BO	MALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	56	31	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	51		NOT LIKELY	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	RIGHT PLEURAL EFFUSION	51		NOT LIKELY	3	DRUG WAS INTERRUPTED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-23-24538	WHITE	PLACE BO	MALE	3■	胃腸障害	吐血	HAEMATEMESIS	113	1	NOT LIKELY	1	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	創傷感染	WOUND INFECTION-AXILLA	463	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-231-24318	WHITE	PLACE BO	MALE	7■	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	SUDDEN DEATH	147	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-238-24534	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	898	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-24-24428	WHITE	PLACE BO	FEMALE	4■	胃腸障害	上腹部痛	EPIGASTRIC PAIN	11	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	FLANK PAIN (BILATERAL)	11	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	42		NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-240-24526	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	中枢神経系転移	BRAIN METS (DISEASE PROGRESSION)	142	18	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	DEATH (FROM BRAIN METASTASIS)	181	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳出血	BRAIN LESION HEMORRHAGE	146	14	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						血管障害	上大静脈閉塞	SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME	170	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-240-24531	WHITE	PLACE BO	MALE	6■	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）	転移性悪性黒色腫	PROGRESSION OF MELANOMA TO BRAIN	106	27	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-240-24588	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	345	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-240-24645	WHITE	PLACE BO	FEMALE	8■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-26-24493	WHITE	PLACE BO	MALE	3■	傷害、中毒および処置合併症	上腕骨骨折	HUMERUS FRACTURE RIGHT	98	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-28-24205	WHITE	PLACE B0	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	3	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-30-24437	WHITE	PLACE B0	MALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	219		NOT RELATED	3	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-30-24469	WHITE	PLACE B0	FEMALE	3	心臓障害	心室性頻脈	VENTRICULAR TACHYCARDIA	55	7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頸部骨折	FRACTURE L NECK OF FEMUR	83	14	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	62	6	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-30-24486	WHITE	PLACE B0	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	47	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH	39		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸膜痛	PLEURITIC PAIN	3	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-33-24230	WHITE	PLACE B0	MALE	7	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	120	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-36-24057	WHITE	PLACE B0	MALE	3	胃腸障害	胃腸出血	GASTROINTESTINAL BLEEDING	22	6	POSSIBLE	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-37-24242	WHITE	PLACE B0	MALE	31	筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	WEAKNESS R LEG	56		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	161	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24355	WHITE	PLACE B0	MALE	61	胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	13	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	13		NOT RELATED	1	NONE	DID NOT RESOLVE
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	13		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	PYREXIA	13	6	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
						傷害、中毒および処置合併症	鎖骨骨折	FRACTURE R CLAVICLE	33	6	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	35		NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-37-24481	WHITE	PLACE B0	MALE	41	神経系障害	痙攣	SEIZURE	221	3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-37-24619	WHITE	PLACE B0	MALE	61	感染症および寄生虫症	直腸膿瘍	BUTTOCK ABSCESS ISCHIARECTAL ABSCESS	863	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-38-24023	WHITE	PLACE B0	FEMALE	61	臨床検査	血小板数減少	PLATELETS DECREASED	122	33	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	173	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24028	WHITE	PLACE BO	MALE	51	胃腸障害	腹水	ASCITES	56		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	末梢性運動ニューロパチー	NEUROPATHY MOTOR	62		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-38-24061	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	210	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-38-24197	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	神経系障害	失神	SYNCOPE	60	1	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-39-24271	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	75	214	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	288	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-39-24589	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	78	211	NOT RELATED	2	NONE	DEATH
	CA184024-4-24013	WHITE	PLACE BO	MALE	71	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	ASTHENIA	132	8	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						神経系障害	坐骨神経痛	SCIATICA LEFT LEG PAIN	9	13	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-4-24058	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	19	4	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	22	3	NOT LIKELY	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	46	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOPENIA	46	7	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-4-24219	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	37		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	便秘	CONSTIPATION	30	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	65		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	65	3	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	BLEEDING (HEMOPTYSIS)	16	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-4-24396	WHITE	PLACE BO	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	67	133	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-40-24163	WHITE	PLACEBO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脊髄圧迫	MEDULLAR COMPRESSION	-3	16	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY INSUFFICIENCY	65		NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-40-24253	WHITE	PLACEBO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	74	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	中枢神経系転移	CNS DISEASE PROG-CEREBRAL METASTASES WITH EDEMA. L OCCIPITOPARIETAL & L TEMPORAL. FACIAL PARESIA	53	18	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-42-24376	WHITE	PLACEBO	FEMALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	17	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-43-24268	WHITE	PLACEBO	FEMALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	77	26	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-43-24412	WHITE	PLACE BO	FEMALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	321	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-45-24206	WHITE	PLACE BO	MALE	81	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	26	2	PROBABLE	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	28	15	PROBABLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-45-24294	WHITE	PLACE BO	MALE	81	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	122	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-47-24187	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	精神障害	自殺既遂	SUICIDE	31	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-47-24241	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	新生物進行	TUMOR PROGRESSION	110	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-47-24670	WHITE	PLACE BO	FEMALE	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	85	11	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-54-24137	WHITE	PLACE BO	MALE	41	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	LUNG EMBOLISM	55	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24050	WHITE	PLACE BO	FEMALE	21	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）	新生物進行	DEATH DUE TO TUMOR PROGRESSION	420	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24104	WHITE	PLACE BO	MALE	51	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	336	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-55-24122	WHITE	PLACE BO	MALE	71	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	15	1	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	15	10	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	22	9	POSSIBLE	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	DEATH DUE TO MULTIORGAN FAILURE	77	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	腎感染	NECROTIC SUPPURATIVE NEPHRITIS			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						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）	直腸癌	CANCER OF RECTUM	23	55	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
	CA184024-55-24274	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	424	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-55-24317	WHITE	PLACE BO	FEMALE	41	血液およびリンパ系障害	貧血	ANEMIA	40	5	NOT LIKELY	2	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	白血球減少症	LEUCOPENIA	44	4	CERTAIN	3	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	40	5	CERTAIN	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED, WITH SEQUELA
						血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA	44	4	CERTAIN	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	308	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-56-24094	WHITE	PLACEBO	MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	30	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-56-24625	WHITE	PLACEBO	FEMALE	6	胃腸障害	悪心	NAUSEA	59	3	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						感染症および寄生虫症	肺炎	PLEUROPNEUMONIA	33	13	NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	235	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-59-24056	WHITE	PLACEBO	MALE	4	胃腸障害	腹水	ASCITIS	10	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						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）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION (PREVIOUSLY REPORTED DEATH)	44	1	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-6-24006	WHITE	PLACEBO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	506	8	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-6-24322	WHITE	PLACEBO	MALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	317	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-62-24401	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性黒色腫	DEATH DUE TO MELANOMA PROGRESSION	117	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-64-24131	WHITE	PLACE BO	FEMALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	34	1	NOT LIKELY	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-7-24358	WHITE	PLACE BO	FEMALE	5■	胃腸障害	小腸閉塞	? SMALL BOWEL OBSTRUCTION	78	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						胃腸障害	小腸閉塞	QUESTION BOWEL OBSTRUCTION (SMALL BOWEL)	57	8	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						臨床検査	ヘモグロビン減少	HAEMOGLOBIN (DECREASED)	78	1	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	57	8	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						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）	転移性悪性黒色腫	DISEASE PROGRESSION-METASTATIC MELANOMA	102	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-7-24615	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	58	5	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-7-24656	WHITE	PLACE BO	MALE	3■	血管障害	静脈穿刺不良	VASCULAR (OTHER) POOR VENOUS ACCESS	1	2	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-72-24060	WHITE	PLACE BO	MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	77	203	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-72-24103	WHITE	PLACE BO	FEMALE	6■	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED ALT	85	6	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	RAISED AST	85	3	POSSIBLE	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-72-24288	WHITE	PLACE BO	FEMALE	5■	胃腸障害	悪心	NAUSEA	25	8	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	悪心	NAUSEA	32	12	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	32	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	71	3	PROBABLE	2	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	70	4	POSSIBLE	1	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER WITHOUT NEUTROPENIA	25	6	PROBABLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-72-24308	WHITE	PLACE BO	MALE	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）	喉頭新生物	SUPRAGLOTIC TUMOUR	177	65	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-73-24598	WHITE	PLACE BO	MALE	5■	血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA	57	3	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA	177		POSSIBLE	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						血液およびリンパ系障害	貧血	ANAEMIA GRADE 3 H6 73	22	3	POSSIBLE	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
						胃腸障害	腹水	ABDOMINAL ASCITES	57	6	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						胃腸障害	腹水	ABDOMINAL ASCITES	132	8	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	腹水	ASCITES ++	177		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	179		NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24022	WHITE	PLACE BO	MALE	9	神経系障害	脳出血	CEREBRAL HAEMORRAGE	60	59	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-76-24082	WHITE	PLACE BO	MALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	417	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24227	WHITE	PLACE BO	MALE	8	臨床検査	血小板数減少	DECREASED PLATELETS	280	1	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-76-24284	WHITE	PLACE BO	FEMALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	112	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-76-24525	WHITE	PLACE BO	MALE	9	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	236	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-77-24229	WHITE	PLACE BO	MALE	6	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	115	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						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）	皮膚転移	METASTATIC SKIN LESIONS	74	2	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-78-24307	WHITE	PLACE B0	MALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	120	7	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	126	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-81-24514	WHITE	PLACE B0	FEMALE	61	傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頸部骨折	RIGHT FEMORAL NECK FRACTURE	81	5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-82-24129	WHITE	PLACE B0	MALE	31	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	124	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-83-24286	WHITE	PLACE B0	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	397	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24118	WHITE	PLACE B0	FEMALE	51	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	114	1	NOT LIKELY	5	NONE	DEATH
						血管障害	出血	HEMORRHAGE	104		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-84-24130	WHITE	PLACE B0	MALE	41	血液およびリンパ系障害	白血球増加症	HYPERLEUCOCYTOSIS	93		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						心臓障害	洞性頻脈	SINUS TACHYCARDIA	97		NOT LIKELY	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						胃腸障害	腹痛	ABDOMINAL PAIN	39	6	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED
						一般・全身障害および投与部位の状態	高熱	HYPERTHERMIA	97	5	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT ELEVATION	42		NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	140	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-84-24170	WHITE	PLACE B0	FEMALE	8	胃腸障害	胃腸管閉塞	GI 29 OBSTRUCTION GI	48	7	NOT RELATED	4	NONE	DEATH
						感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	HYPERTHEMIA DUE TO CENTRAL CATHETER INFECTION	41		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	54		NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-84-24472	WHITE	PLACE B0	MALE	8	心臓障害	心筋梗塞	MYOCARDIAL INFARCTION	106	11	NOT LIKELY	4	NONE	RESOLVED
	CA184024-86-24293	WHITE	PLACE B0	MALE	4	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	176	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脳出血	INTRA CEREBRAL HAEMORRHAGE	73	3	NOT LIKELY	3	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-86-24303	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	215	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-86-24547	WHITE	PLACE BO	MALE	71	胃腸障害	悪心	NAUSEA	54		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE	54		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA	54		NOT LIKELY	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	57		NOT LIKELY	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	69	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-87-24176	WHITE	PLACE BO	MALE	51	肝胆道系障害	肝不全	LIVER FAILURE	59		NOT RELATED	2	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	50	28	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
	CA184024-87-24587	WHITE	PLACE BO	MALE	71	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	88	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-88-24112	WHITE	PLACE BO	MALE	41	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	262	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNEA	22	8	NOT RELATED	3	DRUG WAS INTERRUPTED	RESOLVED
	CA184024-90-24484	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	21	21	PROBABLE	1	NONE	RESOLVED
						筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	PAIN RIGHT SHOULDER	21	9	NOT LIKELY	2	NONE	RESOLVED
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	104	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	DYSPNOE	64		NOT LIKELY	2	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION	69		NOT RELATED	1	DRUG WAS DISCONTINUED	DID NOT RESOLVE
	CA184024-93-24226	WHITE	PLACE BO	FEMALE	81	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	FEVER	22	2	POSSIBLE	2	NONE	RESOLVED
	CA184024-93-24255	WHITE	PLACE BO	MALE	71	胃腸障害	胃出血	GASTRIC BLEEDING	288	2	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						胃腸障害	上部消化管出血	HEMORRHAGE-UPPER GI	367	1	NOT LIKELY	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
						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）	移行上皮癌	UROTHELIAL CARCINOMA	251	4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						神経系障害	脳虚血	CNS, CEREBROVASCULAR ISCHEMIA	371	6	NOT RELATED	5	DRUG WAS DISCONTINUED	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	ASPIRATION	367	10	NOT RELATED	4	DRUG WAS DISCONTINUED	RESOLVED
	CA184024-93-24368	WHITE	PLACE BO	FEMALE	31	代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION			NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-93-24650	WHITE	PLACE BO	FEMALE	61	胃腸障害	嚥下障害	DYSPHAGIA	113	40	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血中クレアチニン増加	CREATININE INCREASED	113	40	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						臨床検査	血小板数減少	PLATELETS DECREASED	113	40	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED
						代謝および栄養障害	脱水	DEHYDRATION	113	40	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
						精神障害	錯乱状態	CONFUSION	113	40	NOT RELATED	1	NONE	RESOLVED
	CA184024-95-24217	WHITE	PLACE BO	MALE	71	胃腸障害	腹部膨満	ABDOMINAL DISTENTION	187	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						筋骨格系および結合組織障害	背部痛	LOWER BACK PAIN	187	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	222	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						精神障害	精神状態変化	ALTERED MENTAL STATUS	187	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED
						腎および尿路障害	尿閉	URINARY RETENTION	187	4	NOT RELATED	2	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-95-24324	WHITE	PLACE BO	MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	105	1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
NOT TREATED	CA184024-117-24571	WHITE		MALE	51	感染症および寄生虫症	敗血症	SEPTICEMY			NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						腎および尿路障害	急性腎不全	ACUTE RENAL FAILURE		8	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
	CA184024-135-24008	WHITE		MALE	61	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	NEUTROPENIA SECONDARY TO CHEMOTHERAPY			NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						血液およびリンパ系障害	血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA SECONDARY TO CHEMOTHERAPY			NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-135-24188	WHITE		MALE	5■	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	SHORTNESS OF BREATH		35	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM		4	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						血管障害	血栓症	ACUTE THROMBOTIC EVENT		11	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-15-24088	WHITE		MALE	6■	胃腸障害	腹水	ASCITES		9	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-164-24145	WHITE		MALE	6■	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-194-24684	WHITE		MALE	7■	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	BACK PAIN		7	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-37-24207	WHITE		MALE	4■	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		4	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	脊髄圧迫	SPINAL CORD COMPRESSION			NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-49-24628	WHITE		MALE	5■	神経系障害	痙攣	CONVULSION		8	NOT RELATED	4	NONE	RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE			NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-49-24629	WHITE		MALE	8	胃腸障害	嘔吐	VOMIT		16	NOT RELATED	3	NONE	DEATH
						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）	髄膜転移	MENINGEAL CARCINOMATOSIS		16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						神経系障害	頭痛	HEADACHE		16	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
	CA184024-82-24068	WHITE		FEMALE	8	血液およびリンパ系障害	貧血	ACUTE ANEMIA		5	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						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）	転移性悪性黒色腫	PLEURAL METASTASIS OF MELANOMA		10	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED
	CA184024-83-24576	WHITE		FEMALE	9	傷害、中毒および処置合併症	寛骨臼骨折	FRACTURE OF LEFT ACETABULUM		35	NOT RELATED	2		RESOLVED, WITH SEQUELA
	CA184024-89-24653	WHITE		MALE	3	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脊椎転移	(BILATERAL) PARALYSIS DUE TO SPINAL CORD METASTASES			NOT RELATED	4	NONE	DID NOT RESOLVE
	CA184024-9-24446	WHITE		MALE	8	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	FATIGUE			NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						代謝および栄養障害	食欲減退	ANOREXIA			NOT RELATED	3	NONE	DID NOT RESOLVE
						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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Adverse Event (SOC)	Adverse Event (PT)	Adverse Event (CRF)	Onset Study Day	AE Duration (Days)	AE Relationship	AE Intensity	AE Action	SAE Outcome
	CA184024-95-24367	WHITE		MALE	61	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）	悪性新生物進行	MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION		1	NOT RELATED	5	NONE	DEATH
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	血胸	BLOODY EFFUSION (PLEURAL)		4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	PLEURAL EFFUSION		4	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA
						呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	PULMONARY OTHER (PULMONARY EMBOLISM)		3	NOT RELATED	3	NONE	RESOLVED, WITH SEQUELA

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 2

Appendix A.3.1B:
Hematology During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Hemoglobin	N = 136	N = 513
Grade 0	76 (55.9)	238 (46.4)
Grade 1	48 (35.3)	193 (37.6)
Grade 2	12 (8.8)	70 (13.6)
Grade 3	0	11 (2.1)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	60 (44.1)	275 (53.6)
Grade 3-4	0	12 (2.3)
WBC	N = 136	N = 513
Grade 0	128 (94.1)	492 (95.9)
Grade 1	5 (3.7)	12 (2.3)
Grade 2	1 (0.7)	7 (1.4)
Grade 3	2 (1.5)	0
Grade 4	0	2 (0.4)
Grade 1-4	8 (5.9)	21 (4.1)
Grade 3-4	2 (1.5)	2 (0.4)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DATE: 2015

RUN DATE: 2015

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 2

Appendix A.3.1B:
Hematology During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Absolute Neutrophil Count	N = 136	N = 513
Grade 0	128 (94.1)	488 (95.1)
Grade 1	5 (3.7)	13 (2.5)
Grade 2	2 (1.5)	6 (1.2)
Grade 3	0	4 (0.8)
Grade 4	1 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1-4	8 (5.9)	25 (4.9)
Grade 3-4	1 (0.7)	6 (1.2)
Platelet Count	N = 136	N = 510
Grade 0	114 (83.8)	480 (94.1)
Grade 1	22 (16.2)	24 (4.7)
Grade 2	0	4 (0.8)
Grade 3	0	1 (0.2)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	22 (16.2)	30 (5.9)
Grade 3-4	0	2 (0.4)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after
induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 2

Appendix A.3.1A:
Hematology During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Hemoglobin	N = 53	N = 596
Grade 0	27 (50.9)	287 (48.2)
Grade 1	22 (41.5)	219 (36.7)
Grade 2	4 (7.5)	78 (13.1)
Grade 3	0	11 (1.8)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	26 (49.1)	309 (51.8)
Grade 3-4	0	12 (2.0)
WBC	N = 53	N = 596
Grade 0	45 (84.9)	575 (96.5)
Grade 1	5 (9.4)	12 (2.0)
Grade 2	1 (1.9)	7 (1.2)
Grade 3	2 (3.8)	0
Grade 4	0	2 (0.3)
Grade 1-4	8 (15.1)	21 (3.5)
Grade 3-4	2 (3.8)	2 (0.3)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 2

Appendix A.3.1A:
Hematology During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Absolute Neutrophil Count	N = 53	N = 596
Grade 0	47 (88.7)	569 (95.5)
Grade 1	4 (7.5)	14 (2.3)
Grade 2	1 (1.9)	7 (1.2)
Grade 3	0	4 (0.7)
Grade 4	1 (1.9)	2 (0.3)
Grade 1-4	6 (11.3)	27 (4.5)
Grade 3-4	1 (1.9)	6 (1.0)
Platelet Count	N = 53	N = 593
Grade 0	43 (81.1)	551 (92.9)
Grade 1	10 (18.9)	36 (6.1)
Grade 2	0	4 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.2)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	10 (18.9)	42 (7.1)
Grade 3-4	0	2 (0.3)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DATE: 2015

RUN DATE: 2015

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 2

Appendix A.3.3B:
Liver Function During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
ALT	N = 135	N = 513
Grade 0	115 (85.2)	409 (79.7)
Grade 1	14 (10.4)	84 (16.4)
Grade 2	2 (1.5)	13 (2.5)
Grade 3	4 (3.0)	6 (1.2)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	20 (14.8)	104 (20.3)
Grade 3-4	4 (3.0)	7 (1.4)
AST	N = 135	N = 513
Grade 0	113 (83.7)	390 (76.0)
Grade 1	18 (13.3)	98 (19.1)
Grade 2	2 (1.5)	17 (3.3)
Grade 3	2 (1.5)	7 (1.4)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	22 (16.3)	123 (24.0)
Grade 3-4	2 (1.5)	8 (1.6)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DATE: 2015

RUN DATE: 2015

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 2 OF 2

Appendix A.3.3B:
Liver Function During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Total Bilirubin	N = 135	N = 514
Grade 0	126 (93.3)	481 (93.6)
Grade 1	7 (5.2)	15 (2.9)
Grade 2	1 (0.7)	13 (2.5)
Grade 3	1 (0.7)	4 (0.8)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	9 (6.7)	33 (6.4)
Grade 3-4	1 (0.7)	5 (1.0)
Alkaline Phosphatase	N = 135	N = 514
Grade 0	98 (72.6)	363 (70.6)
Grade 1	31 (23.0)	108 (21.0)
Grade 2	5 (3.7)	27 (5.3)
Grade 3	1 (0.7)	16 (3.1)
Grade 4	0	0
Grade 1-4	37 (27.4)	151 (29.4)
Grade 3-4	1 (0.7)	16 (3.1)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DATE: [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 2

Appendix A.3.3A:
Liver Function During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
ALT	N = 52	N = 596
Grade 0	43 (82.7)	481 (80.7)
Grade 1	5 (9.6)	93 (15.6)
Grade 2	1 (1.9)	14 (2.3)
Grade 3	3 (5.8)	7 (1.2)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	9 (17.3)	115 (19.3)
Grade 3-4	3 (5.8)	8 (1.3)
AST	N = 52	N = 596
Grade 0	43 (82.7)	460 (77.2)
Grade 1	6 (11.5)	110 (18.5)
Grade 2	1 (1.9)	18 (3.0)
Grade 3	2 (3.8)	7 (1.2)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	9 (17.3)	136 (22.8)
Grade 3-4	2 (3.8)	8 (1.3)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08,-20,CA184004,022

PAGE: 2 OF 2

Appendix A.3.3A:
Liver Function During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Total Bilirubin	N = 52	N = 597
Grade 0	49 (94.2)	558 (93.5)
Grade 1	1 (1.9)	21 (3.5)
Grade 2	1 (1.9)	13 (2.2)
Grade 3	1 (1.9)	4 (0.7)
Grade 4	0	1 (0.2)
Grade 1-4	3 (5.8)	39 (6.5)
Grade 3-4	1 (1.9)	5 (0.8)
Alkaline Phosphatase	N = 52	N = 597
Grade 0	38 (73.1)	423 (70.9)
Grade 1	13 (25.0)	126 (21.1)
Grade 2	0	32 (5.4)
Grade 3	1 (1.9)	16 (2.7)
Grade 4	0	0
Grade 1-4	14 (26.9)	174 (29.1)
Grade 3-4	1 (1.9)	16 (2.7)

CTC Version 3.0

The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test. Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.

Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012

PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20

RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08, -20, CA184004, 022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.3.7B:
Renal Function During Induction by Prior Chemotherapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY NAIVE N = 141	3 MG/KG IPILIMUMAB CHEMOTHERAPY PRE-TREATED N = 555
Creatinine	N = 135	N = 514
Grade 0	121 (89.6)	457 (88.9)
Grade 1	11 (8.1)	46 (8.9)
Grade 2	2 (1.5)	9 (1.8)
Grade 3	1 (0.7)	2 (0.4)
Grade 4	0	0
Grade 1-4	14 (10.4)	57 (11.1)
Grade 3-4	1 (0.7)	2 (0.4)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after
induction end date or day before re-induction/maintenance start date.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: MDX010-08,-20,CA184004,022

PAGE: 1 OF 1

Appendix A.3.7A:
Renal Function During Induction by Prior Systemic Anti-Cancer Therapy - Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)	
	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY UNTREATED N = 55	3 MG/KG IPILIMUMAB PREVIOUSLY TREATED N = 641
Creatinine	N = 52	N = 597
Grade 0	45 (86.5)	533 (89.3)
Grade 1	7 (13.5)	50 (8.4)
Grade 2	0	11 (1.8)
Grade 3	0	3 (0.5)
Grade 4	0	0
Grade 1-4	7 (13.5)	64 (10.7)
Grade 3-4	0	3 (0.5)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results during induction are results reported after induction start date and within the earliest of 70 days after
induction end date or day before re-induction/maintenance start date.
Includes 3 mg/kg ipilimumab monotherapy from studies MDX010-08, MDX010-20, CA184004 and CA184022.
Includes 3 mg/kg ipilimumab + gp100 from study MDX010-20 and 3 mg/kg ipilimumab + DTIC from study MDX010-08.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/000/stable/blinded/analysis/SCS_2012
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v01.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 05

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 3

Table S.7.1:
On-Study Hematology Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
WBC	N = 20
Grade 0	19 (95.0)
Grade 1	1 (5.0)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 1-4	1 (5.0)
Grade 3-4	0
Absolute Neutrophil Count	N = 20
Grade 0	19 (95.0)
Grade 1	1 (5.0)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 1-4	1 (5.0)
Grade 3-4	0

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 2 OF 3

Table S.7.1:
On-Study Hematology Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Platelet Count	N = 20
Grade 0	16 (80.0)
Grade 1	2 (10.0)
Grade 2	1 (5.0)
Grade 3	1 (5.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	4 (20.0)
Grade 3-4	1 (5.0)
Hemoglobin	N = 20
Grade 0	5 (25.0)
Grade 1	8 (40.0)
Grade 2	5 (25.0)
Grade 3	2 (10.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	15 (75.0)
Grade 3-4	2 (10.0)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 3 OF 3

Table S.7.1:
On-Study Hematology Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Lymphocytes (absolute)	N = 20
Grade 0	7 (35.0)
Grade 1	6 (30.0)
Grade 2	4 (20.0)
Grade 3	2 (10.0)
Grade 4	1 (5.0)
Grade 1-4	13 (65.0)
Grade 3-4	3 (15.0)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 2

Table S.7.2.2:
On-Study Liver Function Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
ALT	N = 20
Grade 0	9 (45.0)
Grade 1	5 (25.0)
Grade 2	5 (25.0)
Grade 3	1 (5.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	11 (55.0)
Grade 3-4	1 (5.0)
AST	N = 20
Grade 0	10 (50.0)
Grade 1	5 (25.0)
Grade 2	2 (10.0)
Grade 3	3 (15.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	10 (50.0)
Grade 3-4	3 (15.0)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdcn/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdcn/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 2 OF 2

Table S.7.2.2:
On-Study Liver Function Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Total Bilirubin	N = 20
Grade 0	17 (85.0)
Grade 1	1 (5.0)
Grade 2	1 (5.0)
Grade 3	1 (5.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	3 (15.0)
Grade 3-4	1 (5.0)
Alkaline Phosphatase	N = 20
Grade 0	10 (50.0)
Grade 1	8 (40.0)
Grade 2	1 (5.0)
Grade 3	1 (5.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	10 (50.0)
Grade 3-4	1 (5.0)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

PROTOCOL: CA184396

PAGE: 1 OF 1

Table S.7.3.2:
On-Study Renal Function Using US Conventional Unit - All Treated Subjects

LABORATORY TEST NAME WORST CTC GRADE	NUMBER OF SUBJECTS (%)
	3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20
Creatinine	N = 20
Grade 0	15 (75.0)
Grade 1	4 (20.0)
Grade 2	0
Grade 3	1 (5.0)
Grade 4	0
Grade 1-4	5 (25.0)
Grade 3-4	1 (5.0)

CTC Version 3.0
The percentage is based on the number of subjects with laboratory results during induction recorded for a given laboratory test.
Laboratory results are results reported after induction start date and within 90 days after induction end date.

LIBRARY: /wwbdc/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis
PROGRAM SOURCE: /wwbdc/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rt-lb-labsum-v02.sas

EXTRACT DA [REDACTED] 20
RUN DATE: [REDACTED] 1 31

人種別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治療薬投与例）

	Race	MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	White	123	119 (96.7)	357	351 (98.3)	125	122 (97.6)	110	107 (97.3)
	Black	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)	1	1 (100.0)	-	-
	Asian	-	-	-	-	-	-	1	1 (100.0)
	Hispanic	7	7 (100.0)	18	18 (100.0)	5	5 (100.0)	-	-
	Other	-	-	2	2 (100.0)	1	0	-	-
Grade 3-5 Treatment-related AE	White	123	30 (24.4)	357	63 (17.6)	125	16 (12.8)	110	17 (15.5)
	Black	1	0	3	0	1	0	-	-
	Asian	-	-	-	-	-	-	1	0
	Hispanic	7	0	18	3 (16.7)	5	0	-	-
	Other	-	-	2	1 (50.0)	1	0	-	-
irAE	White	123	73 (59.3)	357	209 (58.5)	125	40 (32.0)	110	67 (60.9)
	Black	1	1 (100.0)	3	1 (33.3)	1	0	-	-
	Asian	-	-	-	-	-	-	1	1 (100.0)
	Hispanic	7	4 (57.1)	18	6 (33.3)	5	2 (40.0)	-	-
	Other	-	-	2	0	1	0	-	-
Death	White	123	25 (20.3)	357	79 (22.1)	125	35 (28.0)	110	26 (23.6)
	Black	1	0	3	0	1	0	-	-
	Asian	-	-	-	-	-	-	1	0
	Hispanic	7	2 (28.6)	18	3 (16.7)	5	1 (20.0)	-	-
	Other	-	-	2	0	1	0	-	-

Source: SCS 2010、Appendix 5.1.A1～5.1.A4、5.14.A1～5.14.A4、5.27.A1～5.27.A4、5.131.A1～5.131.A4

年齢別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治療薬投与例）

	Age	MDX010-20						CA184004 /CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	<65	92	88 (95.7)	278	273 (98.2)	93	90 (96.8)	76	74 (97.4)
	≥65	39	39 (100.0)	102	101 (99.0)	39	38 (97.4)	35	34 (97.1)
Grade 3-5 Treatment-related AE	<65	92	20 (21.7)	278	48 (17.3)	93	11 (11.8)	76	10 (13.2)
	≥65	39	10 (25.6)	102	19 (18.6)	39	5 (12.8)	35	7 (20.0)
irAE	<65	92	57 (62.0)	278	163 (58.6)	93	34 (36.6)	76	46 (60.5)
	≥65	39	21 (53.8)	102	53 (52.0)	39	8 (20.5)	35	22 (62.9)
Death	<65	92	16 (17.4)	278	62 (22.3)	93	26 (28.0)	76	18 (23.7)
	≥65	39	11 (28.2)	102	20 (19.6)	39	10 (25.6)	35	8 (22.9)

Source: SCS 2010、Appendix 5.2.A1～5.2.A4、5.15.A1～5.15.A4、5.33.A1～5.33.A4、5.132.A1～5.132.A4

体重別安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

	Weight	MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	<80 kg	62	62 (100.0)	190	189 (99.5)	80	77 (96.3)	55	53 (96.4)
	≥80 kg	69	65 (94.2)	190	185 (97.4)	52	51 (98.1)	56	55 (98.2)
Grade 3-5 Treatment-related AE	<80 kg	62	10 (16.1)	190	32 (16.8)	80	6 (7.5)	55	7 (12.7)
	≥80 kg	69	20 (29.0)	190	35 (18.4)	52	10 (19.2)	56	10 (17.9)
irAE	<80 kg	62	40 (64.5)	190	105 (55.3)	80	26 (32.5)	55	34 (61.8)
	≥80 kg	69	38 (55.1)	190	111 (58.4)	52	16 (30.8)	56	34 (60.7)
Death	<80 kg	62	14 (22.6)	190	42 (22.1)	80	22 (27.5)	55	12 (21.8)
	≥80 kg	69	13 (18.8)	190	40 (21.1)	52	14 (26.9)	56	14 (25.0)

Source: SCS 2010、Appendix 5.6.A1～5.6.A4、5.19.A1～5.19.A4、5.57.A1～5.57.A4、5.136.A1～5.136.A4

性別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

	Gender	MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	Male	79	75 (94.9)	230	225 (97.8)	71	70 (98.6)	75	73 (97.3)
	Female	52	52 (100.0)	150	149 (99.3)	61	58 (95.1)	36	35 (97.2)
Grade 3-5 Treatment-related AE	Male	79	20 (25.3)	230	37 (16.1)	71	12 (16.9)	75	13 (17.3)
	Female	52	10 (19.2)	150	30 (20.0)	61	4 (6.6)	36	4 (11.1)
irAE	Male	79	42 (53.2)	230	125 (54.3)	71	21 (29.6)	75	43 (57.3)
	Female	52	36 (69.2)	150	91 (60.7)	61	21 (34.4)	36	25 (69.4)
Death	Male	79	20 (25.3)	230	49 (21.3)	71	20 (28.2)	75	18 (24.0)
	Female	52	7 (13.5)	150	33 (22.0)	61	16 (26.2)	36	8 (22.2)

Source: SCS 2010、Appendix 5.3.A1～5.3.A4、5.16.A1～5.16.A4、5.39.A1～5.39.A4、5.133.A1～5.133.A4

女性被験者における年齢別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の
統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

		MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	Female <50	21	21 (100.0)	57	56 (98.2)	19	18 (94.7)	9	9 (100.0)
	Female ≥50	31	31 (100.0)	93	93 (100.0)	42	40 (95.2)	27	26 (96.3)
Grade 3-5 Treatment-related AE	Female <50	21	3 (14.3)	57	13 (22.8)	19	1 (5.3)	9	1 (11.1)
	Female ≥50	31	7 (22.6)	93	17 (18.3)	42	3 (7.1)	27	3 (11.1)
irAE	Female <50	21	14 (66.7)	57	31 (54.4)	19	7 (36.8)	9	8 (88.9)
	Female ≥50	31	22 (71.0)	93	60 (64.5)	42	14 (33.3)	27	17 (63.0)
Death	Female <50	21	3 (14.3)	57	15 (26.3)	19	7 (36.8)	9	3 (33.3)
	Female ≥50	31	4 (12.9)	93	18 (19.4)	42	9 (21.4)	27	5 (18.5)

Source: SCS 2010、Appendix 5.4.A1～5.4.A4、5.17.A1～5.17.A4、5.45.A1～5.45.A4、5.134.A1～5.134.A4

腫瘍量別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：
治験薬投与例）

		MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
	Tumor burden	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	No Tumor Burden	-	-	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	6	6 (100.0)
	≤25 of SPD	33	31 (93.9)	95	94 (98.9)	33	32 (97.0)	27	26 (96.3)
	>25 - ≤50 of SPD	33	32 (97.0)	95	95 (100.0)	33	33 (100.0)	26	25 (96.2)
	>50 - ≤75 of SPD	33	32 (97.0)	95	93 (97.9)	33	32 (97.0)	26	25 (96.2)
	>75 of SPD	32	32 (100.0)	94	91 (96.8)	32	30 (93.8)	26	26 (100.0)
Grade 3-5 Treatment-related AE	No Tumor Burden	-	-	1	1 (100.0)	1	0	6	0
	≤25 of SPD	33	9 (27.3)	95	17 (17.9)	33	3 (9.1)	27	7 (25.9)
	>25 - ≤50 of SPD	33	6 (18.2)	95	15 (15.8)	33	2 (6.1)	26	3 (11.5)
	>50 - ≤75 of SPD	33	9 (27.3)	95	18 (18.9)	33	4 (12.1)	26	1 (3.8)
	>75 of SPD	32	6 (18.8)	94	16 (17.0)	32	7 (21.9)	26	6 (23.1)
irAE	No Tumor Burden	-	-	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	6	4 (66.7)
	≤25 of SPD	33	23 (69.7)	95	56 (58.9)	33	14 (42.4)	27	21 (77.8)
	>25 - ≤50 of SPD	33	24 (72.7)	95	56 (58.9)	33	8 (24.2)	26	17 (65.4)
	>50 - ≤75 of SPD	33	16 (48.5)	95	63 (66.3)	33	13 (39.4)	26	15 (57.7)
	>75 of SPD	32	15 (46.9)	94	40 (42.6)	32	6 (18.8)	26	11 (42.3)
Death	No Tumor Burden	-	-	1	0	1	0	6	0
	≤25 of SPD	33	2 (6.1)	95	12 (12.6)	33	6 (18.2)	27	1 (3.7)
	>25 - ≤50 of SPD	33	5 (15.2)	95	11 (11.6)	33	6 (18.2)	26	4 (15.4)
	>50 - ≤75 of SPD	33	8 (24.2)	95	16 (16.8)	33	9 (27.3)	26	6 (23.1)
	>75 of SPD	32	12 (37.5)	94	43 (45.7)	32	15 (46.9)	26	15 (57.7)

Source: SCS 2010、Appendix 5.5.A1～5.5.A4、5.18.A1～5.18.A4、5.51.A1～5.51.A4、5.135.A1～5.135.A4

ベースライン時の M 分類別の安全性の要約 (MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の
統合 3 mg/kg 群 : 治験薬投与例)

	M-stage	MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	M0	1	1 (100.0)	5	5 (100.0)	3	3 (100.0)	4	4 (100.0)
	M1a	14	12 (85.7)	37	34 (91.9)	11	11 (100.0)	23	23 (100.0)
	M1b	21	21 (100.0)	72	72 (100.0)	24	23 (95.8)	27	26 (96.3)
	M1c	95	93 (97.9)	266	263 (98.9)	94	91 (96.8)	57	55 (96.5)
Grade 3-5 Treatment-related AE	M0	1	1 (100.0)	5	0	3	0	4	0
	M1a	14	3 (21.4)	37	4 (10.8)	11	1 (9.1)	23	4 (17.4)
	M1b	21	4 (19.0)	72	14 (19.4)	24	1 (4.2)	27	4 (14.8)
	M1c	95	22 (23.2)	266	49 (18.4)	94	14 (14.9)	57	9 (15.8)
irAE	M0	1	1 (100.0)	5	3 (60.0)	3	3 (100.0)	4	2 (50.0)
	M1a	14	11 (78.6)	37	17 (45.9)	11	4 (36.4)	23	17 (73.9)
	M1b	21	12 (57.1)	72	46 (63.9)	24	4 (16.7)	27	18 (66.7)
	M1c	95	54 (56.8)	266	150 (56.4)	94	31 (33.0)	57	31 (54.4)
Death	M0	1	0	5	1 (20.0)	3	0	4	2 (50.0)
	M1a	14	1 (7.1)	37	4 (10.8)	11	1 (9.1)	23	4 (17.4)
	M1b	21	2 (9.5)	72	5 (6.9)	24	3 (12.5)	27	4 (14.8)
	M1c	95	24 (25.3)	266	72 (27.1)	94	32 (34.0)	57	16 (28.1)

Source: SCS 2010、Appendix 5.7.A1～5.7.A4、5.20.A1～5.20.A4、5.63.A1～5.63.A4、5.137.A1～5.137.A4

治験薬投与回数別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

	Number of Doses	MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	1	10	9 (90.0)	30	27 (90.0)	7	6 (85.7)	6	6 (100.0)
	2	16	16 (100.0)	56	56 (100.0)	26	24 (92.3)	11	11 (100.0)
	3	17	17 (100.0)	52	52 (100.0)	21	21 (100.0)	16	15 (93.8)
	4	88	85 (96.6)	242	239 (98.8)	78	77 (98.7)	78	76 (97.4)
Grade 3-5 Treatment-related AE	1	10	4 (40.0)	30	6 (20.0)	7	1 (14.3)	6	1 (16.7)
	2	16	3 (18.8)	56	15 (26.8)	26	6 (23.1)	11	7 (63.6)
	3	17	9 (52.9)	52	10 (19.2)	21	3 (14.3)	16	3 (18.8)
	4	88	14 (15.9)	242	36 (14.9)	78	6 (7.7)	78	6 (7.7)
irAE	1	10	3 (30.0)	30	9 (30.0)	7	0	6	2 (33.3)
	2	16	6 (37.5)	56	26 (46.4)	26	4 (15.4)	11	6 (54.5)
	3	17	13 (76.5)	52	29 (55.8)	21	8 (38.1)	16	9 (56.3)
	4	88	56 (63.6)	242	152 (62.8)	78	30 (38.5)	78	51 (65.4)
Death	1	10	6 (60.0)	30	23 (76.7)	7	5 (71.4)	6	4 (66.7)
	2	16	11 (68.8)	56	25 (44.6)	26	10 (38.5)	11	8 (72.7)
	3	17	4 (23.5)	52	18 (34.6)	21	9 (42.9)	16	7 (43.8)
	4	88	6 (6.8)	242	16 (6.6)	78	12 (15.4)	78	7 (9.0)

Source: SCS 2010、Appendix 5.11.A1～5.11.A4、5.24.A1～5.24.A4、5.87.A1～5.87.A4、5.141.A1～5.141.A4

免疫療法の治療歴別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

		MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	Prior Immunotherapy Yes	50	48 (96.0)	184	179 (97.3)	71	69 (97.2)	61	60 (98.4)
	Prior Immunotherapy No	81	79 (97.5)	196	195 (99.5)	61	59 (96.7)	50	48 (96.0)
	Prior IL-2 Yes	30	28 (93.3)	84	82 (97.6)	33	32 (97.0)	35	34 (97.1)
	Prior IL-2 No	101	99 (98.0)	296	292 (98.6)	99	96 (97.0)	76	74 (97.4)
Grade 3-5 Treatment-related AE	Prior Immunotherapy Yes	50	7 (14.0)	184	28 (15.2)	71	10 (14.1)	61	6 (9.8)
	Prior Immunotherapy No	81	23 (28.4)	196	39 (19.9)	61	6 (9.8)	50	11 (22.0)
	Prior IL-2 Yes	30	3 (10.0)	84	11 (13.1)	33	5 (15.2)	35	2 (5.7)
	Prior IL-2 No	101	27 (26.7)	296	56 (18.9)	99	11 (11.1)	76	15 (19.7)
irAE	Prior Immunotherapy Yes	50	30 (60.0)	184	100 (54.3)	71	21 (29.6)	61	35 (57.4)
	Prior Immunotherapy No	81	48 (59.3)	196	116 (59.2)	61	21 (34.4)	50	33 (66.0)
	Prior IL-2 Yes	30	22 (73.3)	84	49 (58.3)	33	12 (36.4)	35	19 (54.3)
	Prior IL-2 No	101	56 (55.4)	296	167 (56.4)	99	30 (30.3)	76	49 (64.5)
	Prior Alpha Interferon Yes	39	22 (56.4)	154	84 (54.5)	58	17 (29.3)	43	22 (51.2)
	Prior Alpha interferon No	92	56 (60.9)	226	132 (58.4)	74	25 (33.8)	68	46 (67.6)
Death	Prior Immunotherapy Yes	50	8 (16.0)	184	37 (20.1)	71	19 (26.8)	61	14 (23.0)
	Prior Immunotherapy No	81	19 (23.5)	196	45 (23.0)	61	17 (27.9)	50	12 (24.0)
	Prior IL-2 Yes	30	2 (6.7)	84	16 (19.0)	33	9 (27.3)	35	9 (25.7)
	Prior IL-2 No	101	25 (24.8)	296	66 (22.3)	99	27 (27.3)	76	17 (22.4)

Source: SCS 2010、Appendix 5.8.A1～5.8.A4、5.9.A1～5.9.A4、5.21.A1～5.21.A4、5.22.A1～5.22.A4、5.69.A1～5.69.A4、5.75.A1～5.75.A4、5.105.A1～5.105.A4、5.138.A1～5.138.A4、5.139.A1～5.139.A4

DTIC 治療歴別の安全性の要約 (MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群 : 治験薬投与例)

			MDX010-20	
			3 mg/kg Ipi containing group	
			N	n (%)
Any irAE	Any Grade	Prior DTIC Yes	305	170 (55.7)
		Prior DTIC No	206	130 (63.1)
	Grade 3-5	Prior DTIC Yes	305	41 (13.4)
		Prior DTIC No	206	19 (9.2)
GI irAE	Any Grade	Prior DTIC Yes	305	90 (29.5)
		Prior DTIC No	206	65 (31.6)
	Grade 3-5	Prior DTIC Yes	305	22 (7.2)
		Prior DTIC No	206	10 (4.9)
Skin irAE	Any Grade	Prior DTIC Yes	305	110 (36.1)
		Prior DTIC No	206	94 (45.6)
	Grade 3-5	Prior DTIC Yes	305	5 (1.6)
		Prior DTIC No	206	5 (2.4)
Liver irAE	Any Grade	Prior DTIC Yes	305	9 (3.0)
		Prior DTIC No	206	3 (1.5)
	Grade 3-5	Prior DTIC Yes	305	4 (1.3)
		Prior DTIC No	206	1 (0.5)
Endocrine irAE	Any Grade	Prior DTIC Yes	305	14 (4.6)
		Prior DTIC No	206	9 (4.4)
	Grade 3-5	Prior DTIC Yes	305	7 (2.3)
		Prior DTIC No	206	2 (1.0)

Source: SCS 2012、Appendix A.5.1、A.5.6、A.5.11、A.5.16、A.5.21、A.5.26、A.5.31、A.5.36、A.5.41、A.5.46

化学療法の治療歴別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群：治療薬投与例）

			MDX010-20	
			3 mg/kg Ipi containing group	
			N	n (%)
Any irAE	Any Grade	Prior Chemotherapy Yes	467	269 (57.6)
		Prior Chemotherapy No	44	31 (70.5)
	Grade 3-5	Prior Chemotherapy Yes	467	58 (12.4)
		Prior Chemotherapy No	44	2 (4.5)
GI irAE	Any Grade	Prior Chemotherapy Yes	467	138 (29.6)
		Prior Chemotherapy No	44	17 (38.6)
	Grade 3-5	Prior Chemotherapy Yes	467	30 (6.4)
		Prior Chemotherapy No	44	2 (4.5)
Skin irAE	Any Grade	Prior Chemotherapy Yes	467	183 (39.2)
		Prior Chemotherapy No	44	21 (47.7)
	Grade 3-5	Prior Chemotherapy Yes	467	10 (2.1)
		Prior Chemotherapy No	44	0
Liver irAE	Any Grade	Prior Chemotherapy Yes	467	11 (2.4)
		Prior Chemotherapy No	44	1 (2.3)
	Grade 3-5	Prior Chemotherapy Yes	467	5 (1.1)
		Prior Chemotherapy No	44	0
Endocrine irAE	Any Grade	Prior Chemotherapy Yes	467	23 (4.9)
		Prior Chemotherapy No	44	0
	Grade 3-5	Prior Chemotherapy Yes	467	9 (1.9)
		Prior Chemotherapy No	44	0

Source: SCS 2012、Appendix A.5.2、A.5.7、A.5.12、A.5.17、A.5.22、A.5.27、A.5.32、A.5.37、A.5.42、A.5.47

治療のライン数別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群：治験薬投与例）

			MDX010-20	
			3 mg/kg Ipi containing group	
			N	n (%)
Any irAE	Any Grade	Study drugs as second line	238	151 (63.4)
		Study drugs as third+ line	273	149 (54.6)
	Grade 3-5	Study drugs as second line	238	30 (12.6)
		Study drugs as third+ line	273	30 (11.0)
GI irAE	Any Grade	Study drugs as second line	238	74 (31.1)
		Study drugs as third+ line	273	81 (29.7)
	Grade 3-5	Study drugs as second line	238	16 (6.7)
		Study drugs as third+ line	273	16 (5.9)
Skin irAE	Any Grade	Study drugs as second line	238	115 (48.3)
		Study drugs as third+ line	273	89 (32.6)
	Grade 3-5	Study drugs as second line	238	6 (2.5)
		Study drugs as third+ line	273	4 (1.5)
Liver irAE	Any Grade	Study drugs as second line	238	8 (3.4)
		Study drugs as third+ line	273	4 (1.5)
	Grade 3-5	Study drugs as second line	238	3 (1.3)
		Study drugs as third+ line	273	2 (0.7)
Endocrine irAE	Any Grade	Study drugs as second line	238	9 (3.8)
		Study drugs as third+ line	273	14 (5.1)
	Grade 3-5	Study drugs as second line	238	4 (1.7)
		Study drugs as third+ line	273	5 (1.8)

Source: SCS 2012、Appendix A.5.4、A.5.9、A.5.14、A.5.19、A.5.24、A.5.29、A.5.34、A.5.39、A.5.44、A.5.49

前治療薬の数別の安全性の要約（MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群：治験薬
投与例）

			MDX010-20	
			3 mg/kg Ipi containing group	
			N	n (%)
Any irAE	Any Grade	1	180	121 (67.2)
		>1	331	179 (54.1)
	Grade 3-5	1	180	23 (12.8)
		>1	331	37 (11.2)
GI irAE	Any Grade	1	180	60 (33.3)
		>1	331	95 (28.7)
	Grade 3-5	1	180	11 (6.1)
		>1	331	21 (6.3)
Skin irAE	Any Grade	1	180	91 (50.6)
		>1	331	113 (34.1)
	Grade 3-5	1	180	6 (3.3)
		>1	331	4 (1.2)
Liver irAE	Any Grade	1	180	5 (2.8)
		>1	331	7 (2.1)
	Grade 3-5	1	180	3 (1.7)
		>1	331	2 (0.6)
Endocrine irAE	Any Grade	1	180	7 (3.9)
		>1	331	16 (4.8)
	Grade 3-5	1	180	3 (1.7)
		>1	331	6 (1.8)

Source: SCS 2012、Appendix A.5.5、A.5.10、A.5.15、A.5.20、A.5.25、A.5.30、A.5.35、A.5.40、A.5.45、A.5.50

地域別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治療薬投与例）

		MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	Africa	1	1 (100.0)	10	10 (100.0)	2	2 (100.0)	2	2 (100.0)
	Europe	48	48 (100.0)	144	143 (99.3)	52	51 (98.1)	57	55 (96.5)
	North America	71	67 (94.4)	197	194 (98.5)	66	64 (97.0)	46	45 (97.8)
	South America	11	11 (100.0)	29	27 (93.1)	12	11 (91.7)	5	5 (100.0)
	Australia	-	-	-	-	-	-	1	1 (100.0)
Grade 3-5 Treatment-related AE	Africa	1	1 (100.0)	10	1 (10.0)	2	0	2	0
	Europe	48	14 (29.2)	144	33 (22.9)	52	7 (13.5)	57	11 (19.3)
	North America	71	14 (19.7)	197	29 (14.7)	66	7 (10.6)	46	5 (10.9)
	South America	11	1 (9.1)	29	4 (13.8)	12	2 (16.7)	5	1 (20.0)
	Australia	-	-	-	-	-	-	1	0
irAE	Africa	1	1 (100.0)	10	5 (50.0)	2	0	2	2 (100.0)
	Europe	48	26 (54.2)	144	84 (58.3)	52	15 (28.8)	57	32 (56.1)
	North America	71	46 (64.8)	197	118 (59.9)	66	25 (37.9)	46	30 (65.2)
	South America	11	5 (45.5)	29	9 (31.0)	12	2 (16.7)	5	3 (60.0)
	Australia	-	-	-	-	-	-	1	1 (100.0)
Death	Africa	1	0	10	1 (10.0)	2	1 (50.0)	2	1 (50.0)
	Europe	48	8 (16.7)	144	31 (21.5)	52	18 (34.6)	57	9 (15.8)
	North America	71	14 (19.7)	197	45 (22.8)	66	16 (24.2)	46	13 (28.3)
	South America	11	5 (45.5)	29	5 (17.2)	12	1 (8.3)	5	2 (40.0)
	Australia	-	-	-	-	-	-	1	1 (100.0)

Source: SCS 2010、Appendix 5.12.A1～5.12.A4、5.25.A1～5.25.A4、5.93.A1～5.93.A4、5.142.A1～5.142.A4

麻薬性鎮痛薬併用状況別の安全性の要約（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例）

		MDX010-20						CA184004/ CA184022	
		3 mg/kg Ipi		3 mg/kg Ipi + gp100		gp100		pooled 3 mg/kg Ipi	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Any AE	Narcotic Use Yes	69	68 (98.6)	211	210 (99.5)	78	77 (98.7)	50	50 (100.0)
	Narcotic Use No	62	59 (95.2)	169	164 (97.0)	54	51 (94.4)	61	58 (95.1)
Grade 3-5 Treatment-related AE	Narcotic Use Yes	69	18 (26.1)	211	36 (17.1)	78	13 (16.7)	50	13 (26.0)
	Narcotic Use No	62	12 (19.4)	169	31 (18.3)	54	3 (5.6)	61	4 (6.6)
irAE	Narcotic Use Yes	69	40 (58.0)	211	117 (55.5)	78	24 (30.8)	50	29 (58.0)
	Narcotic Use No	62	38 (61.3)	169	99 (58.6)	54	18 (33.3)	61	39 (63.9)
Death	Narcotic Use Yes	69	20 (29.0)	211	70 (33.2)	78	31 (39.7)	50	22 (44.0)
	Narcotic Use No	62	7 (11.3)	169	12 (7.1)	54	5 (9.3)	61	4 (6.6)

Source: SCS 2010、Appendix 5.13.A1～5.13.A4、5.26.A1～5.26.A4、5.99.A1～5.99.A4、5.143.A1～5.143.A4

市販後における重篤な副作用
(1900 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 24 日)

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
血液およびリンパ系障害	貧血	22	1
	悪性疾患下の貧血	1	0
	自己免疫性血小板減少症	2	0
	血液障害	0	1
	骨髄機能不全	1	1
	凝血異常	0	1
	播種性血管内凝固	1	0
	好酸球増加症	0	0
	発熱性好中球減少症	1	0
	溶血	1	0
	溶血性貧血	4	1
	貪食細胞性組織球症	1	0
	凝固低下状態	1	0
	特発性血小板減少性紫斑病	3	0
	鉄欠乏性貧血	1	0
	白血球増加症	1	0
	白血球減少症	0	1
	リンパ節炎	0	0
	リンパ節症	9	0
	縦隔リンパ節腫脹	1	0
	リンパ球増加症	0	0
	リンパ球減少症	1	1
	好中球減少症	7	3
	汎血球減少症	3	2
	脾腫	3	0
	血小板減少症	12	0
	血小板増加症	1	0
血液およびリンパ系障害		77	12
心臓障害	急性心筋梗塞	1	1
	狭心症	2	0
	不整脈	2	0
	心房細動	12	2
	徐脈	1	0
	心停止	6	0
	心障害	1	3
	心不全	3	0
	うっ血性心不全	2	0
	心肺停止	3	2
	心筋症	1	0
	心肺不全	1	0
	心毒性	0	1

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	心血管障害	2	2
	チアノーゼ	2	0
	心臓内腫瘍	1	0
	心筋線維症	1	0
	心筋梗塞	7	2
	心筋炎	3	0
	動悸	0	0
	心嚢液貯留	6	0
	心膜炎	2	0
	洞性頻脈	2	0
	ストレス心筋症	2	0
	頻脈	3	0
	心室性頻脈	1	0
心臓障害		67	13
先天性、家族性および遺伝性障害	遺伝子突然変異	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害		1	0
耳および迷路障害	難聴	5	0
	両耳難聴	1	0
	片耳難聴	0	1
	耳痛	1	1
	聴覚障害	1	0
	聴力低下	0	0
	耳硬化症	1	0
	耳鳴	1	0
	回転性めまい	1	1
耳および迷路障害		11	3
内分泌障害	アジソン病	2	0
	副腎障害	2	1
	副腎出血	1	0
	副腎機能不全	17	5
	副腎抑制	0	0
	急性副腎皮質機能不全	6	0
	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1	0
	自己免疫性甲状腺炎	4	2
	クッシング症候群	1	0
	尿崩症	4	0
	内分泌障害	8	9
	甲状腺腫	2	0
	高プロラクチン血症	1	0
	甲状腺機能亢進症	7	0
	性腺機能低下	5	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	下垂体炎	89	21
	下垂体機能低下症	23	3
	視床下部一下垂体障害	3	2
	甲状腺機能低下症	8	4
	抗利尿ホルモン不適合分泌	3	0
	リンパ球性下垂体炎	1	1
	下垂体肥大	1	1
	下垂体出血	0	1
	原発性甲状腺機能低下症	1	0
	続発性副腎皮質機能不全	7	0
	甲状腺障害	2	5
	甲状腺炎	4	0
	甲状腺中毒クリーゼ	1	0
内分泌障害		204	55
眼障害	眼瞼痙攣	0	0
	失明	2	0
	片側失明	1	1
	脈絡膜血管新生	1	0
	結膜充血	0	0
	結膜炎	3	1
	複視	1	0
	眼乾燥	0	0
	眼瞼紅斑	0	0
	外眼筋障害	2	0
	眼脂	0	0
	眼の障害	0	0
	眼の炎症	0	0
	眼刺激	0	0
	眼痛	0	0
	眼そう痒症	0	0
	眼部腫脹	0	0
	眼瞼機能障害	0	0
	眼瞼浮腫	0	0
	眼の異物感	0	0
	虹彩毛様体炎	1	0
	虹彩炎	3	1
	流涙増加	0	0
	黄斑線維症	1	0
	黄斑浮腫	1	0
	近視	1	0
	眼部不快感	0	0
	眼充血	1	0
	眼筋麻痺	1	0
	動揺視	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	視神経乳頭浮腫	1	0
	羞明	1	0
	光視症	0	0
	網膜剥離	1	0
	網膜浮腫	1	0
	網膜症	1	0
	トロサ・ハント症候群	1	0
	ブドウ膜炎	8	3
	霧視	3	1
	視力低下	1	0
	視力障害	4	1
	硝子体浮遊物	0	0
眼障害		42	8
胃腸障害	腹部不快感	2	0
	腹部膨満	2	1
	腹痛	20	8
	下腹部痛	2	1
	上腹部痛	6	2
	腹部圧痛	1	0
	腹壁血腫	1	0
	肛門の炎症	0	0
	肛門直腸不快感	0	0
	嚥下不能	0	1
	アフタ性口内炎	0	0
	腹水	10	1
	口唇のひび割れ	0	0
	大腸炎	258	106
	虚血性大腸炎	1	0
	潰瘍性大腸炎	11	0
	便秘	8	1
	クローン病	1	0
	便意切迫	0	0
	下痢	189	118
	血性下痢	7	2
	口内乾燥	0	0
	十二指腸潰瘍	1	0
	穿孔性十二指腸潰瘍	1	0
	消化不良	0	0
	嚥下障害	4	0
	小腸炎	1	1
	腸ヘルニア	0	1
	腸炎	49	2
	出血性腸炎	14	0
	おくび	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	糞塊	2	0
	変色便	1	0
	鼓腸	0	0
	食中毒	0	0
	排便回数増加	4	0
	機能性胃腸障害	0	1
	胃出血	2	0
	出血性胃潰瘍	3	0
	胃炎	4	3
	胃腸障害	7	10
	胃腸出血	13	0
	胃腸の炎症	1	2
	消化管壊死	2	0
	消化管穿孔	5	6
	胃腸毒性	2	6
	胃腸潰瘍	1	0
	胃食道逆流性疾患	1	0
	歯肉増殖	0	0
	吐血	3	1
	血便排泄	7	1
	痔核	1	0
	胃酸過多	0	0
	回腸炎	2	0
	イレウス	5	0
	麻痺性イレウス	3	0
	腸出血	2	0
	腸管粘膜肥厚	1	0
	腸閉塞	3	1
	腸管穿孔	46	11
	腸重積症	3	0
	空腸穿孔	2	0
	大腸潰瘍	1	1
	大腸穿孔	20	3
	口唇腫脹	0	0
	弛緩歯	0	0
	機械的イレウス	1	0
	巨大結腸	5	1
	メレナ	3	0
	口腔内潰瘍形成	0	0
	粘液便	0	0
	悪心	29	17
	壊死性大腸炎	1	0
	食道穿孔	0	1
	食道炎	3	0
	口腔障害	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	口腔粘膜水疱形成	0	0
	口腔内痛	0	0
	脾臓障害	1	0
	脾機能不全	1	0
	脾腫瘍	1	0
	脾炎	5	0
	消化性潰瘍	1	0
	腹膜出血	2	0
	腸壁気腫症	1	0
	気腹	1	0
	直腸炎	0	1
	直腸出血	6	3
	直腸ポリープ	1	0
	レッチング	1	0
	歯の知覚過敏	0	0
	S 状結腸炎	2	0
	小腸閉塞	1	1
	小腸穿孔	2	0
	口内炎	1	0
	亜イレウス	2	0
	舌腫脹	1	1
	舌変色	0	0
	舌障害	0	0
	舌浮腫	0	0
	舌潰瘍	0	0
	歯の障害	0	1
	上部消化管出血	2	1
	嘔吐	27	14
胃腸障害		837	332
一般・全身障害および投与 部位の状態	歩行不能	1	0
	有害事象	14	13
	無力症	25	6
	カテーテル留置部位紅斑	0	0
	カテーテル留置部位腫脹	0	0
	胸部不快感	0	0
	胸痛	8	0
	悪寒	6	4
	死亡	235	100
	不快感	0	0
	薬効不十分	0	2
	薬物相互作用	0	0
	薬物不耐性	0	0
	溢出	2	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	疲労	21	31
	異常感	0	0
	冷感	0	0
	熱感	1	0
	歩行障害	2	0
	全身健康状態低下	19	8
	全身性浮腫	4	0
	肉芽腫	2	0
	宿酔	0	0
	ヘルニア	0	0
	閉塞性ヘルニア	1	0
	異常高熱	1	0
	低体温	1	1
	製品の誤った保存	0	0
	炎症	5	2
	インフルエンザ様疾患	1	1
	注入部位血管外漏出	0	0
	注入部位腫脹	0	0
	注射部位漏出	0	0
	易刺激性	0	0
	局所腫脹	2	0
	限局性浮腫	0	0
	足のもつれ	0	0
	倦怠感	4	1
	腫瘤	0	0
	粘膜の炎症	2	0
	多臓器不全	7	1
	小結節	1	0
	非心臓性胸痛	1	0
	浮腫	9	0
	末梢性浮腫	7	1
	疼痛	9	8
	活動状態低下	2	0
	製品品質の問題	0	0
	発熱	26	15
	分泌物分泌	0	0
	不活発	0	0
	腫脹	1	1
	終末期状態	1	0
	治療効果減弱	2	17
	口渇	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		423	212
肝胆道系障害	急性肝不全	4	1

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	自己免疫性肝炎	14	6
	胆管狭窄	1	0
	バッドキアリ症候群	1	0
	慢性胆嚢炎	0	1
	胆石症	2	1
	薬物性肝障害	3	0
	胆嚢障害	1	1
	肝不全	15	4
	肝機能異常	2	3
	肝壊死	1	0
	肝臓痛	0	1
	脂肪肝	2	0
	肝炎	31	24
	急性肝炎	3	0
	劇症肝炎	1	0
	中毒性肝炎	1	0
	肝細胞損傷	5	1
	肝腫大	2	0
	肝腎不全	2	0
	肝腎症候群	2	0
	肝毒性	18	8
	高ビリルビン血症	3	1
	高トランスアミナーゼ血症	4	0
	黄疸	2	0
	肝障害	0	3
	肝臓紫斑病	1	0
	胆管穿孔	1	0
	門脈血栓症	1	0
肝胆道系障害		123	55
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1	2
	アナフィラキシーショック	1	1
	自己免疫障害	2	5
	サイトカイン放出症候群	1	1
	移植片対宿主病	1	0
	過敏症	3	5
	免疫系障害	1	5
	免疫抑制	1	0
	サルコイドーシス	4	0
免疫系障害		15	19
感染症および寄生虫症	腹部膿瘍	1	0
	腹部敗血症	1	0
	腸管膿瘍	0	1
	急性 B 型肝炎	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	副腎炎	1	0
	アメーバ症	0	1
	アメーバ性大腸炎	1	0
	肛門膿瘍	0	1
	細菌性関節炎	0	1
	異型肺炎	1	0
	細菌性敗血症	1	0
	気管支炎	3	1
	気管支肺炎	4	0
	カンピロバクター胃腸炎	1	0
	カテーテル留置部位感染	0	0
	蜂巣炎	6	1
	クロストリジウム感染	2	0
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3	0
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2	0
	膀胱炎	1	1
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1
	皮膚皮下組織炎	1	0
	医療機器関連敗血症	1	0
	感染性下痢	2	0
	憩室炎	5	1
	耳感染	0	0
	エンテロバクター性敗血症	1	0
	腸球菌感染	1	0
	眼瞼せつ	0	0
	毛包炎	0	0
	真菌血症	1	0
	真菌感染	1	0
	せつ	0	0
	胃腸炎	1	1
	真菌性消化管感染	0	1
	消化管感染	1	0
	膵膵部膿瘍	1	0
	ヘルペス性食道炎	1	0
	単純ヘルペス	1	0
	带状疱疹	7	0
	感染	6	5
	インフルエンザ	0	0
	腎感染	0	1
	クレブシエラ感染	1	0
	下気道感染	2	1
	肺感染	1	0
	髄膜炎	3	0
	無菌性髄膜炎	2	0
	ウイルス性髄膜炎	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	鼻咽頭炎	0	0
	食道カンジダ症	1	0
	精巣炎	1	0
	中耳炎	1	0
	腹膜炎	8	0
	細菌性腹膜炎	1	0
	肺炎球菌感染	1	0
	肺炎	29	5
	クレブシエラ菌性肺炎	0	1
	前立腺感染	1	0
	偽膜性大腸炎	3	0
	シュードモナス感染	1	0
	肺敗血症	1	0
	腎盂腎炎	1	0
	膿疱性皮疹	0	0
	気道感染	2	1
	鼻炎	1	0
	敗血症	19	4
	敗血症性ショック	3	0
	副鼻腔炎	2	0
	皮膚感染	2	0
	ブドウ球菌性菌血症	0	1
	ブドウ球菌感染	3	0
	菌感染	0	0
	上気道感染	0	0
	尿路感染	8	4
	尿路性敗血症	1	0
	ウイルス感染	1	0
	外陰部腔カンジダ症	1	0
	創傷感染	0	0
感染症および寄生虫症		162	34
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	0	0
	麻酔による気道合併症	1	0
	腕神経叢損傷	1	0
	投薬過誤につながる状況または情報	0	0
	挫傷	1	0
	薬剤誤投与	0	0
	投薬欠落	0	0
	父親経由の曝露	0	0
	転倒	8	1
	大腿骨頸部骨折	1	0
	大腿骨骨折	2	0
	不適切な投与計画での薬剤の使用	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	誤用量投与	0	0
	医薬品の誤った保存	0	0
	注入に伴う反応	12	5
	裂傷	1	0
	下肢骨折	1	0
	投薬過誤	0	0
	過量投与	0	0
	放射線損傷	0	0
	放射線壊死	3	0
	放射線皮膚損傷	1	0
	肋骨骨折	1	0
	交通事故	2	0
	引っかけ傷	0	0
	脊椎骨折	3	0
	脾破裂	1	0
	硬膜下血腫	1	0
	各種物質毒性	1	0
	上肢骨折	0	1
	創部分泌	1	0
	誤薬投与	0	0
	薬剤使用過程における誤った技法	0	0
傷害、中毒および処置合併症		42	7
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	2
	アミラーゼ増加	3	0
	抗核抗体増加	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	2
	血中アルブミン減少	2	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0
	血中ビリルビン増加	8	0
	血中コレステロール減少	0	0
	血中コルチコトロピン減少	0	0
	血中コルチコトロピン増加	0	0
	血中コルチゾール異常	0	0
	血中コルチゾール減少	3	0
	血中コルチゾール増加	1	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0
	血中クレアチニン増加	0	0
	血中電解質減少	0	1
	血中卵胞刺激ホルモン異常	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	血中卵胞刺激ホルモン増加	0	0
	血中ブドウ糖異常	2	1
	血中ブドウ糖減少	1	0
	血中ブドウ糖増加	3	0
	血中インスリン増加	0	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0
	血中黄体形成ホルモン異常	0	0
	血中マグネシウム減少	0	0
	血中カリウム減少	0	0
	血中カリウム増加	0	1
	血圧低下	2	1
	拡張期血圧上昇	0	0
	血圧上昇	3	0
	血中ナトリウム異常	0	0
	血中ナトリウム減少	4	0
	血中テストステロン減少	0	0
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	11	0
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	0
	血中トリグリセリド増加	0	0
	尿中血陽性	0	0
	身長減少	0	0
	体温上昇	1	0
	C-反応性蛋白増加	2	0
	心筋酵素増加	1	0
	クロストリジウム検査陽性	0	1
	尿中遊離コルチゾール増加	0	0
	好酸球数増加	1	0
	全血球数減少	0	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0
	全身健康状態異常	5	0
	ヘモグロビン減少	9	3
	心拍数異常	1	0
	心拍数増加	1	0
	肝酵素異常	0	1
	肝酵素上昇	15	3
	炎症マーカー上昇	0	1
	国際標準比増加	1	0
	臨床検査異常	0	0
	リパーゼ増加	2	0
	肝機能検査	1	0
	肝機能検査異常	14	8
	低比重リポ蛋白増加	0	0
	リンパ球数減少	0	1
	好中球数増加	0	0
	エストラジオール減少	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	酸素飽和度低下	1	0
	腓酵素増加	4	0
	便寄生虫検査陽性	0	0
	血小板数減少	5	0
	尿中蛋白陽性	1	0
	赤血球数減少	1	0
	腎機能検査異常	0	0
	網状赤血球数増加	0	0
	尿比重異常	0	0
	レンサ球菌検査陽性	1	0
	甲状腺機能検査異常	2	0
	サイロキシン減少	0	0
	遊離サイロキシン減少	3	0
	サイロキシン増加	0	0
	トランスアミナーゼ上昇	11	0
	トリヨードチロニン減少	1	0
	遊離トリヨードチロニン減少	1	0
	トロポニン増加	0	0
	尿検査異常	0	0
	尿浸透圧低下	0	0
	尿量減少	1	0
	尿中カリウム増加	0	0
	尿中ナトリウム増加	0	0
	体重減少	12	3
	体重増加	0	0
	白血球数減少	1	0
	白血球数増加	4	0
臨床検査		161	30
代謝および栄養障害	食欲減退	16	4
	脱水	28	12
	糖尿病	2	0
	コントロール不良の糖尿病	1	0
	糖尿病性ケトアシドーシス	1	0
	電解質低下	0	1
	電解質失調	2	2
	成長障害	3	1
	体液貯留	0	0
	食物不耐性	0	0
	フルクトース不耐症	0	0
	痛風	1	0
	高アミラーゼ血症	0	0
	高カルシウム血症	0	1
	高血糖	4	0
	高カリウム血症	2	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	高ナトリウム血症	0	0
	高尿酸血症	0	0
	低アルブミン血症	1	1
	低カルシウム血症	1	0
	低血糖症	1	0
	低カリウム血症	5	0
	低ナトリウム血症	12	1
	過小食	3	0
	低リン酸血症	1	0
	鉄欠乏	1	0
	栄養障害	1	1
	乏渴感症	0	1
	多飲症	0	0
	腫瘍崩壊症候群	2	1
	1 型糖尿病	1	0
	体重変動	0	0
代謝および栄養障害		89	26
筋骨格系および結合組織 障害	関節痛	4	4
	関節炎	5	2
	関節障害	0	0
	腋窩腫瘍	2	0
	背部痛	9	2
	骨痛	1	0
	線維筋痛	1	0
	側腹部痛	3	0
	痛風性関節炎	0	0
	肩胛部痛	1	0
	肥厚性骨関節障害	1	0
	肩胛部腫瘍	1	0
	関節滲出液	0	0
	関節硬直	0	0
	運動性低下	2	0
	筋萎縮	0	0
	筋痙縮	4	0
	筋サルコイドーシス	1	0
	筋力低下	17	1
	筋骨格系胸痛	1	0
	筋骨格痛	3	0
	筋骨格硬直	0	0
	筋肉痛	3	2
	ミオパチー	4	0
	筋炎	4	0
	頸部腫瘍	0	1

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	頸部痛	0	0
	骨炎	1	1
	変形性関節症	1	0
	四肢痛	4	1
	多発性関節炎	1	0
	横紋筋融解症	0	1
	リウマチ性障害	0	0
	関節リウマチ	2	0
	重感	0	0
	脊椎痛	0	0
	滑膜炎	1	0
筋骨格系および結合組織 障害		77	15
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)	腹部新生物	1	0
	血管肉腫	1	0
	芽球細胞増殖	2	0
	脳新生物	2	1
	脳の良性新生物	1	0
	中枢神経系リンパ腫	1	0
	慢性リンパ性白血病	1	0
	肝新生物	1	0
	良性単クローン性高 γ グロブリン血症	1	0
	感染性新生物	2	0
	頭蓋内腫瘍出血	7	1
	ケラトアカントーマ	0	1
	大顆粒性リンパ球増多症	1	0
	白血病	1	0
	肺の悪性新生物	0	1
	リンパ腫	1	0
	悪性黒色腫	1	0
	悪性新生物進行	591	204
	悪性胸水	0	1
	再発黒色腫	1	0
	腹腔内転移	1	0
	腹壁転移	1	0
	骨転移	2	0
	中枢神経系転移	60	8
	眼転移	2	0
	肝転移	10	1
	肺転移	11	1
	リンパ節転移	1	0
	下垂体転移	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	胸膜転移	1	0
	後腹膜転移	1	0
	皮膚転移	3	0
	小腸転移	1	0
	軟部組織転移	1	0
	脊椎転移	1	0
	転移	3	1
	遠隔転移を伴うリンパ腫	0	1
	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1	1
	骨髄異形成症候群	1	0
	新生物	1	2
	新生物進行	1	0
	新生物腫脹	1	0
	非ホジキンリンパ腫	1	0
	中咽頭扁平上皮癌	1	0
	腭癌	1	0
	肉腫	1	0
	脂漏性角化症	0	0
	皮膚癌	0	2
	再発小細胞肺癌	1	0
	悪性度不明の脾臓新生物	1	0
	扁平上皮癌	0	1
	T 細胞性リンパ腫	1	0
	腫瘍出血	5	2
	腫瘍疼痛	2	0
	腫瘍穿孔	1	0
	腫瘍の潰瘍形成	0	0
良性、悪性および詳細不明 の新生物(嚢胞およびポリ ーブを含む)		736	229
神経系障害	味覚消失	0	0
	意識変容状態	1	0
	健忘	2	0
	無嗅覚	0	0
	失語症	2	1
	くも膜炎	2	0
	運動失調	1	0
	平衡障害	2	0
	脳腫瘍	1	0
	脳浮腫	4	1
	灼熱感	0	0
	手根管症候群	0	0
	中枢神経系病変	1	0
	大脳障害	0	1

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	脳血腫	1	0
	脳出血	10	2
	脳虚血	2	0
	脳血管発作	5	1
	認知障害	1	1
	昏睡	4	0
	肝性昏睡	2	0
	痙攣	15	3
	脳神経障害	1	0
	認知症	0	1
	脱髄性多発ニューロパチー	1	1
	両麻痺	1	0
	浮動性めまい	5	3
	構語障害	2	0
	味覚異常	0	0
	起立障害	1	0
	塞栓性脳卒中	1	0
	脳炎	3	1
	脳症	2	1
	てんかん	3	0
	顔面不全麻痺	1	0
	ギラン・バレー症候群	3	0
	頭蓋内出血	4	0
	出血性卒中	1	0
	頭痛	12	5
	不全片麻痺	1	0
	肝性脳症	3	0
	水頭症	1	0
	知覚過敏	0	0
	過眠症	0	0
	感覚鈍麻	4	1
	低血糖昏睡	1	0
	思考散乱	1	0
	頭蓋内圧上昇	1	0
	虚血性脳卒中	1	0
	嗜眠	2	0
	白質脳症	1	0
	意識消失	4	1
	記憶障害	1	0
	髄膜症	2	0
	精神的機能障害	0	0
	前兆を伴う片頭痛	0	0
	不全単麻痺	1	0
	単麻痺	1	0
	運動機能障害	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	運動障害	0	0
	多発性硬化症再発	1	0
	重症筋無力症	1	0
	神経系障害	2	0
	神経痛	1	1
	神経炎	1	0
	神経学的症状	3	1
	末梢性ニューロパチー	19	1
	神経毒性	0	1
	正常圧水頭症	1	0
	眼振	2	0
	視神経炎	2	0
	錯感覚	3	0
	麻痺	2	0
	不全麻痺	1	0
	嗅覚錯誤	0	0
	末梢性運動ニューロパチー	3	1
	末梢性感覚運動ニューロパチー	1	0
	末梢性感覚ニューロパチー	3	0
	腓骨神経麻痺	1	0
	小発作てんかん	1	0
	睡眠の質低下	0	0
	可逆性後白質脳症症候群	2	0
	四肢麻痺	1	0
	坐骨神経痛	1	0
	感覚障害	1	0
	感覚消失	1	0
	単純部分発作	1	0
	傾眠	2	0
	会話障害	2	0
	脊髄圧迫	2	0
	てんかん重積状態	1	0
	失神	3	0
	一過性脳虚血発作	1	0
	振戦	3	0
	第 7 脳神経麻痺	6	2
	第 6 脳神経障害	1	0
	第 6 脳神経麻痺	2	0
	血管性脳症	2	0
	声帯麻痺	1	0
神経系障害		204	31
妊娠、産褥および周産期の 状態	胎児死亡	1	0
	妊娠	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
妊娠、産褥および周産期の状態		1	0
精神障害	感情障害	0	0
	激越	0	0
	不安	2	0
	無感情	0	0
	著明なストレスを伴う短期精神病性障害	1	0
	カトニー	2	0
	錯乱状態	9	3
	譫妄	3	0
	妄想	1	0
	抑うつ気分	0	0
	うつ病	3	2
	失見当識	2	0
	摂食障害	0	0
	情動障害	1	0
	幻覚	2	0
	せっかち	0	0
	不眠症	0	0
	気力低下	0	0
	躁病	2	0
	精神障害	1	0
	身体疾患による精神障害	1	0
	精神状態変化	3	1
	気分変化	1	0
	パニック発作	1	0
	パニック障害	0	0
	人格変化	1	0
	精神病性障害	1	0
	落ち着きのなさ	0	0
	睡眠障害	0	0
	ねごと	0	0
	自殺行為	1	0
	自殺念慮	1	0
精神障害		39	6
腎および尿路障害	着色尿	0	0
	出血性膀胱炎	1	0
	排尿困難	0	1
	糸球体腎炎	1	0
	血尿	2	0
	失禁	0	0
	排尿回数減少	0	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	腎炎	4	0
	自己免疫性腎炎	2	0
	ネフローゼ症候群	2	0
	頻尿	1	0
	多尿	0	0
	腎動脈狭窄症	1	0
	腎仙痛	0	0
	腎不全	25	0
	急性腎不全	16	4
	腎機能障害	1	2
	腎尿細管壊死	2	0
	尿細管間質性腎炎	5	0
腎および尿路障害		63	7
生殖系および乳房障害	無月経	1	0
	良性前立腺肥大症	1	0
	月経困難症	0	0
	女性生殖器瘻	2	0
	陰嚢浮腫	1	0
	膣出血	1	0
	外陰膣そう痒症	0	0
生殖系および乳房障害		6	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	2	0
	急性呼吸不全	2	0
	胞隔炎	0	1
	喘息	0	1
	無気肺	1	0
	慢性閉塞性肺疾患	3	0
	咳嗽	4	0
	発声障害	1	0
	呼吸困難	15	4
	労作性呼吸困難	1	0
	鼻出血	1	0
	喀血	8	0
	低酸素症	0	1
	上気道分泌増加	0	0
	喉頭浮腫	0	1
	肺障害	2	1
	肺浸潤	3	0
	鼻部不快感	0	0
	鼻中隔穿孔	1	1
	閉塞性気道障害	1	0
	器質化肺炎	4	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	口腔咽頭不快感	0	0
	口腔咽頭痛	1	0
	咽頭浮腫	0	0
	胸水	15	2
	胸腔内出血	1	0
	胸膜炎	1	0
	誤嚥性肺炎	1	1
	肺臓炎	19	4
	気胸	0	1
	湿性咳嗽	0	0
	肺胞出血	1	0
	肺塞栓症	11	4
	肺肉芽腫	1	1
	肺出血	3	0
	肺高血圧症	1	0
	肺腫瘍	3	1
	肺水腫	1	0
	肺サルコイドーシス	1	0
	肺毒性	0	1
	呼吸停止	1	0
	呼吸障害	0	0
	呼吸窮迫	2	1
	呼吸不全	17	3
	気道の炎症	1	0
	鼻漏	0	1
	副鼻腔障害	0	0
	副鼻腔ポリープ	1	0
	咽喉刺激感	0	0
	喘鳴	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		131	31
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0	0
	日光性角化症	1	0
	急性熱性好中球性皮膚症	1	0
	脱毛症	0	0
	円形脱毛症	0	0
	汎発性脱毛症	1	0
	水疱	3	0
	褥瘡性潰瘍	2	0
	皮膚炎	7	8
	ざ瘡様皮膚炎	0	0
	アレルギー性皮膚炎	1	0
	水疱性皮膚炎	1	0
	剥脱性皮膚炎	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	皮膚筋炎	0	1
	薬疹	1	0
	皮膚乾燥	0	0
	湿疹	0	0
	表皮壊死	0	1
	紅斑	3	0
	結節性紅斑	2	0
	皮膚肉芽腫	1	0
	毛質異常	0	0
	多汗症	2	1
	過角化	0	0
	白血球破碎性血管炎	1	0
	白斑	1	0
	扁平苔癬	0	0
	斑	0	0
	爪変色	0	0
	爪の障害	0	0
	寝汗	2	0
	手掌紅斑	1	0
	点状出血	1	0
	光線過敏性反応	0	1
	色素沈着障害	0	0
	痒疹	0	0
	そう痒症	17	2
	全身性そう痒症	1	1
	乾癬	1	0
	発疹	43	49
	紅斑性皮疹	0	0
	全身性皮疹	7	3
	斑状皮疹	1	0
	斑状丘疹状皮疹	2	1
	丘疹性皮疹	3	0
	そう痒性皮疹	5	3
	小水疱性皮疹	0	0
	皮膚灼熱感	0	1
	皮膚変色	0	0
	皮膚障害	0	0
	皮膚剥脱	0	0
	皮膚肥厚	0	0
	皮膚色素減少	0	0
	皮膚刺激	0	0
	皮膚病変	3	0
	皮膚腫瘍	0	0
	皮膚壊死	1	0
	皮膚反応	2	1

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	皮膚腫脹	0	0
	皮膚毒性	1	2
	皮膚潰瘍	1	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	3	0
	顔面腫脹	1	1
	中毒性表皮壊死融解症	3	0
	中毒性皮疹	1	0
	蕁麻疹	3	0
	慢性蕁麻疹	0	0
	尋常性白斑	3	2
	黄色皮膚	0	0
皮膚および皮下組織障害		135	79
社会環境	タバコ使用者	0	0
社会環境		0	0
外科および内科処置	足切断	1	0
	入院	1	0
	適応外使用	1	0
	疼痛管理	1	0
	外科手術	1	1
	抜歯	0	0
	輸血	1	0
外科および内科処置		6	1
血管障害	動脈瘤	1	0
	循環虚脱	2	0
	深部静脈血栓症	10	2
	四肢壊死	1	0
	潮紅	0	1
	出血	4	1
	ほてり	0	0
	高血圧	3	1
	低血圧	18	6
	血液量減少性ショック	2	0
	リンパ浮腫	1	0
	起立性低血圧	0	0
	蒼白	1	0
	静脈炎	1	0
	レイノー現象	1	0
	ショック	2	1
	側頭動脈炎	3	0
	血栓症	8	1
	血管炎	3	0
	大静脈血栓症	1	0

		Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature	Non- Interventional Post Marketing Study
System Organ Class	Preferred Term	Cumulative	Cumulative
	静脈血栓症	1	0
	四肢静脈血栓症	1	0
血管障害		64	13
		3716	1218

Run Date: Sunday, April 13, 2014 16:06

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

ブリストル・マイヤーズ株式会社

参考文献

2.7.1 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.1、5 項】を参照のこと。

2.7.2 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.2、6 項】を参照のこと。

2.7.3 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.3、7 項】を参照のこと。

2.7.4 で引用した参考文献

【モジュール 2.7.4、8 項】を参照のこと。