

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヤーボイ点滴静注液50mg
[一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 9 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 19 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50mg
- [一 般 名] イピリムマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 9 月 19 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (10mL) 中にイピリムマブ (遺伝子組換え) 50mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本 質] イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。
Ipilimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Ipilimumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ipilimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構 造]

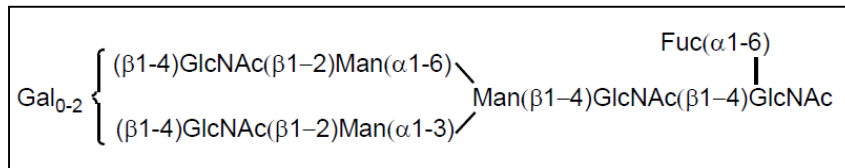
```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GAFSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNE YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC
```

軽鎖

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF
 ISYDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG
 WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
 CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
 TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
 重鎖

分子内ジスルフィド結合：実線
 分子間ジスルフィド結合：軽鎖C215－重鎖C221、重鎖C227－重鎖C227、重鎖C230－重鎖C230
 部分的ピログルタミン酸：重鎖Q1
 部分的プロセシング：重鎖K448
 糖鎖結合：重鎖N298

主な糖鎖構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、
 Fuc：フコース

分子式：C₆₄₇₂H₉₉₇₂N₁₇₃₂O₂₀₀₄S₄₀（タンパク部分）
 分子量：約148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(25 薬) 第 300 号、平成 25 年 3 月
 15 日付け薬食審査発 0315 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理
 課長通知)

[担当審査部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 日

[販 売 名] ヤーボイ点滴静注液 50mg
[一 般 名] イピリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 9 月 19 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能な悪性黒色腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患及び infusion reaction については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 2 日

I. 申請品目

[販売名]	ヤーボイ点滴静注液 50mg
[一般名]	イピリムマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 9 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10mL) 中にイピリムマブ (遺伝子組換え) 50mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	切除不能又は転移性悪性黒色腫
[申請時用法・用量]	通常、成人には、イピリムマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 3mg/kg を点滴静注し、3 週間間隔で 4 回投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、米国 Medarex 社 (現 Bristol-Myers Squibb 社、以下、「BMS 社」) により創製された、CD152 (細胞傷害性 T リンパ球細胞抗原-4、以下、「CTLA-4」) に対する免疫グロブリン (以下、「Ig」) G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

本薬は、T 細胞に発現している負 (T 細胞の活性化を抑制的に調節) の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86 (それぞれ B7.1 及び B7.2) 分子との結合を阻害し、腫瘍に対する T 細胞の免疫反応を亢進させること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Medarex 社 (現 BMS 社) により、2009 年 11 月からホルモン不応性の進行前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験 (MDXCTLA4-01 試験)、2009 年 11 月から根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第 I 相試験 (MDXCTLA4-02 試験) が実施された。その後、Medarex 社と BMS 社の共同により、2009 年 11 月から前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした海外第 III 相試験 (MDX010-20 試験) が実施された。

米国及び EU では、MDX010-20 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2010 年 6 月及び 2010 年 5 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2011 年 3 月に「YERVOY (ipilimumab) is indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.」、EU では 2011 年 7 月に「YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy.」を効能・効果として承認された。また、EU では 2012 年 8 月に未治療の悪性黒色腫に関する承認申請が行われ、2013 年 10 月に効能・効果が「YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.」に変更された。

なお、2015 年 2 月時点において、本薬は、悪性黒色腫に対して 51 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、2015 年 11 月から、本薬 10mg/kg とダカルバジン (以下、

「DTIC」)との併用投与による有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験 (CA184202 試験)が実施された。しかしながら、安全性上の問題(「4. (iii) <提出された資料の概略><参考資料> (2) 国内臨床試験」の項参照)から、CA184202 試験が中止され、本薬 10mg/kg と DTIC との併用投与の開発が中止された。その後、申請者により、20 年 月 から、根治切除不能な悪性黒色腫を対象に、本薬 3mg/kg 単独投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験 (CA184396 試験)が実施された。

今般、MDX010-20 試験及び CA184396 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は、2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2012 年 4 月に厚生労働省から申請者に対して開発要請がなされている (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。また、本薬は悪性黒色腫を予定される効能・効果として、2013 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(25 薬)第 300 号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト免疫グロブリンを産生するトランスジェニックマウスをヒト CD152 (細胞傷害性 T リンパ球抗原-4、以下、「CTLA-4」) 発現ハイブリドーマ細胞及び で免疫し、その脾細胞をマウスミエローマ細胞と融合することによりハイブリドーマ細胞株が作製された。当該細胞株から CTLA-4 に対する中和活性を示す抗体の産生能が高いクローンが選択され、当該クローンを基に調製されたヒト重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片、並びにヒト免疫グロブリン (以下、「Ig」) G1 の定常領域を含むプラスミドを用いて、イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を無血清培地でチャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞株に導入し、得られた細胞株から選択された抗体産生能の高いクローンを起源として、マスターセルバンク (以下、「MCB」) 及びワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞 (以下、「CAL」) に対する特性解析 (アイソザイム解析、細胞遺伝学的解析、cDNA 塩基配列分析、ノーザンブロット解析、サザンブロット解析又はコピー数測定) の結果、本薬製造期間中の遺伝的安定性が確認された。

また、MCB、WCB 及び CAL に対して純度試験 (無菌試験、静細菌/静真菌活性試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、*in vivo* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、マウス抗体産生試験、ハムスター抗体産生試験、*in vitro* フォーカスアッセイ、拡張 XC プラークアッセイ、透過型電子顕微鏡観察、ウシウイルス否定試験、ブタパルボウイルス否定試験、逆転写酵素活性試験又は *Mus dunni* 細胞を用いた共培養試験) が実施された。その結果、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、シードバイオリアクター、生産バイオリアクター、ハーベスト、 クロマトグラフィー、ウイルス不活化、 クロマトグラフィー (以下、「」)、 クロマトグラフィー (以下、「」)、

- 製法 B () から製法 B () : 、 、 、 等の変更。
- 製法 B () から製法 C : 、 () 及び ()、 等、 、 、 に用いるクロマトグラフィー、 等の変更。
- 製法 C から製法 C.1 : 等の変更。

これらの製法変更時には品質に関する同等性/同質性評価が実施された。また、 から から に変更された製法 A から製法 B () への変更時には、非臨床試験*による評価が実施され(「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 1) 製法 A から製法 B () への製法変更の影響に関する検討」及び「3. (iii) <提出された資料の概略> (2) 3) サル 3 カ月間間歇反復静脈内投与毒性・生物活性同等性試験」の項参照)、 が変更された製法 B () から製法 C への変更時には、非臨床試験及び臨床試験による評価が実施された(「3. (ii) <提出された資料の概略> (5) 2) 製法 B () から製法 C への製法変更の影響に関する検討」、 「3. (iii) <提出された資料の概略> (7) 9) 製法 B () 又は C の本薬のサル単回静脈内投与毒性試験」及び「4. (i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照)。以上の評価結果から、製法変更前後の同等性/同質性が確認されている。

*: L スケールで製法 B () と同等の製法の本薬が使用された。

5) 特性

①構造

- アミノ酸組成分析、還元トリプシン消化及び Asp-N 消化ペプチドマップ分析、並びにペプチド断片の液体クロマトグラフィータンデム質量分析(以下、「LC-MS/MS」)を用いたアミノ末端(以下、「N 末端」)及びカルボキシル末端(以下、「C 末端」)アミノ酸配列解析により、一次構造が解析された。
- 非還元アルキル化トリプシン及び Lys-C 消化ペプチドマップ分析、遊離チオール分析、超遠心分析沈降速度法、遠紫外円偏光二色性(CD)スペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、並びに水素重水素交換質量分析(HDX-MS)により、高次構造が解析された。
- トリプシン消化ペプチドマップ分析及び液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレーイオン化質量分析(LC-ESI-MS)により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

②物理的・化学的性質

- 質量分析()及び()及びエレクトロスプレーイオン化四重極飛行時間型質量分析(ESI-Q/TOF-MS)により、分子量が確認された。
- 等電点電気泳動(IEF)、イメージングキャピラリー等電点電気泳動(iCIEF)及び CEX により、電荷バリエーションが確認された。
- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)(非還元及び還元)、 () (SDS-PAGE (非還元及び還元)、 () SDS-PAGE (非還元)、キャピラリーSDS 電気泳動(CE-SDS) (非還元及び還元)、サイズ排除クロマトグラフィー(以下、「SEC」)及び () により、サイズバリエーションが確認された。
- 吸光係数及び紫外可視吸収スペクトルが確認された。

③生物学的性質

- 酵素免疫測定(以下、「ELISA」)法により、CTLA-4 に対する結合活性が確認された。
- () による () により、 () が確認された。

- 表面プラズモン共鳴（以下、「SPR」）法により、CTLA-4 に対する解離定数が確認された。
- ELISA 法及び SPR 法により、[redacted] 及び [redacted] との相互作用が解析された。
- [redacted] [redacted] を用いた試験系により、補体依存性細胞傷害（CDC）活性は検出されなかった。
- [redacted] ([redacted]) と [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] を用いた試験系により、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性が確認された。

④ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記①～③の解析結果等に基づき、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] 及び [redacted] が目的物質関連物質として設定された。また、[redacted] 及び [redacted] が目的物質由来不純物として設定され、原薬及び製剤の規格及び試験方法（[redacted]）で管理される。

⑤ 製造工程由来不純物

[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]、HCP、宿主細胞由来 DNA、及びクロマトグラフィー工程に使用される樹脂が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、純度試験（SEC、SDS-PAGE [redacted] [redacted]）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted] [redacted]（ELISA 法）、生物活性（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法（以下、「UV 法」））が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	C.1	4 ロット	5±3℃	36 カ月*	[redacted] 製容器
加速試験			[redacted] ±2℃	[redacted] カ月	
苛酷試験			[redacted] ±5%RH		
			[redacted] ±2℃	[redacted] ±5%RH	
光安定性試験	B ([redacted] L)	1 ロット	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上		[redacted] 製容器（非包装又はアルミ箔包装）

*: [redacted] ロットは [redacted] カ月まで実施、36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験及び苛酷試験（[redacted]℃）では、[redacted] の増加、SDS-PAGE [redacted] [redacted] の減少及び SDS-PAGE [redacted] [redacted] の減少が認められた。苛酷試験（[redacted]℃）では、加速試験及び苛酷試験（[redacted]℃）で認められた変化に加えて、SEC における主ピークの減少も認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。以上より、原薬の有効期間は、[redacted] 製容器を用いて、遮光下、2～8℃で保存するとき、

標準物質は[]から調製され、[]℃以下で保存される。標準物質の安定性は、現時点で[]カ月まで確認されており、保存中の安定性は、最初は[]カ月、その後は[]カ月ごとに確認される。標準物質の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[] []及び[]）、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、純度試験（SEC、SDS-PAGE [] []）、エンドトキシン、[]（[]）、[] ELISA 法）、生物活性（[]）及び定量法（UV 法）が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

新添加剤について

製剤には、新添加剤として、[]mol/L 塩酸溶液、[]mol/L 水酸化ナトリウム溶液及びジエチレントリアミン五酢酸が使用されている。

機構は、以下の①及び②における検討結果から、本製剤における上記添加剤の使用について、特段の問題はないものと判断した。

① 規格及び試験方法並びに安定性について

[]mol/L 塩酸溶液 []mol/L 水酸化ナトリウム溶液及びジエチレントリアミン五酢酸について、提出された資料から、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

② 安全性について

[]mol/L 塩酸溶液 []mol/L 水酸化ナトリウム溶液及びジエチレントリアミン五酢酸について、提出された資料から、今回の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

イピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は CD152（細胞傷害性 T リンパ球抗原-4、以下、「CTLA-4」）に対する免疫グロブリン（以下、「Ig」）G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、マウスの CTLA-4 と交差反応を示さないこと（「<提出された資料の概略> (1) 1 CTLA-4 に対する結合特性」の項参照）から、薬理試験では抗マウス CTLA-4 抗体である 9D9（マウス IgG2b）及び UC10（ハムスター IgG1）も用いられた。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) CTLA-4 に対する結合特性（報告書 930019518、930019520、930021444、930043090、MDX-010-011-R、MDX-010-013-R [すべて参考資料]）

ヒト CTLA-4 とヒト IgG1 サブクラスの Fc 断片との融合タンパクに対する本薬の結合が表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、本薬の解離定数 (K_D) は、 $5.25 \pm 3.62 \text{ nmol/L}$ （平均値±標準偏差、 $n=4$ ）であった。

in vitro で活性化したヒト末梢血由来のリンパ球に対する本薬の結合がフローサイトメトリー（以下、「FCM」）法により検討され、本薬はヒト末梢血由来の活性化リンパ球に結合することが示された。

なお、以下の試験結果等から、本薬はサル CTLA-4 に結合する一方、げっ歯類及びウサギ CTLA-4 に結合しないことが示された。

- マウス及びラット CTLA-4 タンパクをそれぞれ強制発現させたマウス T 細胞ハイブリドーマ BW-mCTLA-4/CD3 ζ 細胞株及び CHO 細胞株に対する本薬の結合は認められな

かった一方、アカゲザル CTLA-4 タンパクを強制発現させたマウス皮膚線維芽由来 L 細胞株に本薬は結合した (FCM 法)。

- *in vitro* で活性化したカニクイザルの末梢血由来の CTLA-4 発現リンパ球に対する本薬の結合が認められたが、ウサギ及びマウスの末梢血由来の CTLA-4 発現リンパ球への本薬の結合は認められなかった (FCM 法)。

2) CTLA-4 と B7.1 及び B7.2 の結合に対する阻害作用 (報告書 MDX-010-008-R)

細胞表面に発現したヒト CTLA-4 タンパクとそのリガンドである B7.1 及び B7.2 タンパクとの結合に対する、本薬の阻害作用が FCM 法により検討された。その結果、本薬は、ヒト CTLA-4 タンパクを強制発現させたマウス T 細胞ハイブリドーマと蛍光標識したヒト B7.1-Fc 断片及び B7.2-Fc 断片融合タンパクとの結合を阻害し、本薬の 50%効果濃度 (EC₅₀) 値はそれぞれ 1.13 及び 1.41nmol/L であった。

3) 免疫系に対する作用 (報告書 930031729、TIB-06-001、報告書 MDX-1106/010-006-R [参考資料]、MDX-1106/010-007-R [参考資料]、930031040 [参考資料])

カニクイザルを用いた以下の検討結果から、本薬による免疫増強作用が確認された。

- サル免疫不全ウイルス (以下、「SIV」) 由来のタンパクにより惹起された活性化 T 細胞の増殖亢進に対して、本薬による増強作用が認められた。
- B 型肝炎ウイルス表面抗原 (以下、「HBsAg」)、ヒト悪性黒色腫由来 SK-mel 細胞株 (以下、「SK-mel 細胞」) 及び T 細胞依存性抗原であるスカシ貝ヘモシアニン (以下、「KLH」) の接種によって惹起される免疫反応が、本薬により増強された (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 2) サル 1 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験」等の項参照)。

また、CTLA-4 は T 細胞を介した免疫反応の抑制性調節因子であり、本薬投与により T 細胞を介した自己免疫性の病態を促進・悪化する可能性が示唆されることから、各種自己免疫性疾患マウスに抗マウス CTLA-4 抗体を投与したときの影響について検討され、以下の①～③のとおりであった。

- ① 正常マウス及び IgG 特異的 Fc 受容体 (以下、「FCγR」) IIb 欠損マウスに、9D9 (0.5mg) を週 2 回 6 週間投与することにより、血清中の抗核抗体 (以下、「ANA」) の増加が認められた。また、FCγR IIb 欠損マウスにおける本薬による ANA 産生量は、正常マウスと比較して、高かった。
- ② 自己免疫性糖尿病モデルマウスである non-obese diabetic (NOD) マウスに 9D9 (0.5mg) 及び抗マウス PD-1 抗体である 4H2 (0.5mg) をそれぞれ単独又は併用で週 2 回計 5 回腹腔内投与し、糖尿病の発症を検討した。その結果、9D9 単独投与では糖尿病の発症は認められなかったが、4H2 単独投与及び併用投与で糖尿病の発症が誘発された。また、併用投与では 4H2 単独投与と比較して、糖尿病発症までの期間が短縮した。
- ③ オキサゾロン誘発大腸炎マウスに UC10 (20 及び 40mg/kg) を 3 日に 1 回計 3 回腹腔内投与することにより、大腸炎の重篤化が認められた。

4) 補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞傷害作用 (報告書 MDX-010-006-R、930025694、STR-131、930023602)

本薬の、CTLA-4 を発現した活性化 T 細胞に対する、補体依存性細胞傷害 (以下、「CDC」) 活性及び抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性が検討され、以下の①～③のとおりであった。

- ① CTLA-4 を発現したヒト末梢血単核細胞 (以下、「PBMC」) 由来活性化 T 細胞をウサギ新生児から採取した補体又はヒト補体存在下で本薬と培養した。その結果、本薬はいずれの補体存在下でも、0.34nmol/L までの濃度で活性化 T 細胞に対する CDC 活性を示さなかった。

- ② 本薬の FC γ R に対する結合性が酵素免疫測定法により検討された。その結果、高親和性受容体 FC γ R I に対する本薬の EC₅₀ 値は 1.8nmol/L であった一方、低親和性受容体の FC γ R II 及び FC γ R III に対する EC₅₀ 値は算出されなかった (EC₅₀ 値 > 5.4 μ mol/L)。
- ③ ヒト PBMC 由来の活性化 T 細胞を標的細胞に、ヒト PBMC をエフェクター細胞に用いた *in vitro* 試験系により、本薬の ADCC 活性が ⁵¹Cr 遊離法で検討された。その結果、検体により、陰性 (1%*未満)、低度 (1~8%*) 又は中程度 (8~55%*) の一貫性のない ADCC 活性を示した。

* : 1%Triton X-100 による細胞傷害活性を 100%としたときの活性。

上記③の結果について、*in vivo* での CTLA-4 の発現誘導を正確に反映していないこと、並びにカニクイザルを用いた反復投与毒性試験及び臨床試験では CTLA-4 発現活性化 T 細胞の減少は認められなかったこと (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 3) サル 3 カ月間間歇反復静脈内投与毒性・生物活性同等性試験」及び「4. (ii) <提出された資料の概略> (7) 薬力学に関する検討」の項参照) から、*in vivo* において CTLA-4 の発現が低いと推察される循環血中の免疫細胞で ADCC 活性が惹起される可能性は低い、と申請者は説明している。

5) 悪性腫瘍に対する作用の検討 (報告書 MDX-010-005-R、930031045 [参考資料]、MDX-1106/010-002-R [参考資料]、MDX-1106/010-003-R [参考資料]、MDX-1106/010-004-R [参考資料]、MDX-1106/010-005-R [参考資料])

①悪性黒色腫

マウス悪性黒色腫由来 B16-F10 細胞株を皮下移植した C57BL/6 マウスを用いて、9D9 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日目として、腫瘍体積が 67mm³ に達した第 8 日目に群分けし、第 8、11、14 及び 17 日目に、9D9 (1 回 10mg/kg) 及び抗マウス PD-1 抗体である 4H2 (1 回 10mg/kg) がそれぞれ単独又は併用で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (マウス IgG1) 群と比較して、9D9 群、4H2 群及び併用投与群のいずれにおいても腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

また、UC10 の単独投与及び抗マウス CD137 抗体との併用投与について、B16-F10 細胞株移植マウスを用いて同様に検討され、腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

②悪性黒色腫以外の悪性腫瘍

マウス線維肉腫由来 SA1/N 細胞株を皮下移植した A/J マウスを用いて、9D9 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日目として、第 1、4、7 及び 11 日目に、9D9 (1 回 0.2 又は 10mg/kg) 及び 4H2 (1 回 10mg/kg) がそれぞれ単独又は併用 (9D9 0.2mg/kg、4H2 10mg/kg) で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、9D9 (10mg/kg) 群及び 4H2 群において、対照 (マウス IgG1) 群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (下表)。また、併用投与群において、4H2 群と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強傾向が認められた。

SA1/N 細胞株を移植したマウスにおける 9D9 の腫瘍増殖抑制作用

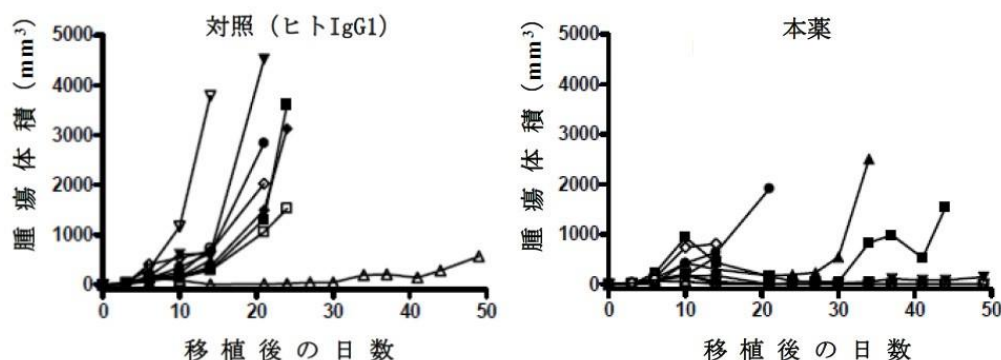
	14 日目の平均腫瘍体積 (mm ³)	14 日目の腫瘍増殖抑制率*1 (%)	40 日目の腫瘍消失生存率*2 (%)
対照 (マウス IgG1)	634	0	0
9D9 (0.2mg/kg)	597	6	0
9D9 (10 mg/kg)	234	63	40*3
4H2 (10mg/kg)	463	27	40*3
併用投与	330	48	80*3、*4

n=10、腫瘍体積が 1,500mm³ に到達した時点又は腫瘍の潰瘍化が認められた時点で測定中止。*1 : (1-薬剤投与群での腫瘍体積平均値/対照群での腫瘍体積平均値) × 100、*2 : 試験終了日に腫瘍が消失し生存していた例数/群分け時の例数 × 100、*3 : 対照群に対して、p<0.05 (log-rank 検定)、*4 : 4H2 単独投与群に対して、p=0.08 (log-rank 検定)

マウス結腸癌由来 CT26 細胞株を皮下移植した BALB/c マウスを用いて、9D9 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を第 0 日目として、腫瘍体積が 64mm³ に達した第 10 日目に群分けし、第 10、14、17 及び 21 日目に、9D9 (10mg/kg) 及び 4H2 (10mg/kg) がそれぞれ単独又は併用 (各 10mg/kg) で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目の時点で、対照 (マウス IgG1 20mg/kg) 群と比較して、4H2 単独群では有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかったが、9D9 単独群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、併用群において、9D9 単独群と比較して、腫瘍増殖抑制作用の有意な増強が認められた。

マウス結腸癌由来 MC38 細胞株を皮下移植した、マウスの CTLA-4 遺伝子を欠損させ、かつヒトの CTLA-4 タンパクを発現させたトランスジェニックマウス (以下、「hCTLA-4 マウス」) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。対照にはヒト IgG1 が用いられた。

移植後 0、3、6 及び 10 日目に本薬及びヒト IgG1 (各 10mg/kg) を腹腔内投与した結果は下図のとおりであり、本薬群 8/10 例に腫瘍増殖抑制作用が認められた。



MC38 細胞株を移植した hCTLA-4 マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
 個体毎の腫瘍体積の推移、n=10、腫瘍体積が 1,500mm³ に到達した時点又は腫瘍の潰瘍化が認められた時点で測定中止。

なお、MC38 細胞株を皮下移植した C57BL/6 マウスを用いた試験においては、9D9 及び 4H2 の単独投与では腫瘍増殖抑制作用は認められなかったが、併用投与により腫瘍増殖抑制作用が認められた。

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本薬 (10mg/kg) 投与による一般状態、体温、呼吸器系、中枢神経系、心血管系及び心電図に及ぼす影響が検討された (「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験 (報告書 TIB-06-001、930031729、TIB-006-001、MDX-010-001-R、SUV00106 [参考資料])

本薬とヒト CD137 に対する免疫調節抗体である BMS-663513 及びヒト PD-1 に対する抗体であるニボルマブ (遺伝子組み換え) (以下、「ニボルマブ」) を併用した場合の薬理活性が、カニクイザルを用いて検討された。

- 本薬と BMS-663513 の併用投与が、SIV DNA 抗原に対する免疫反応に及ぼす影響について検討され、本薬は SIV 特異的な T 細胞の増殖を亢進し、BMS-663513 では SIV 特異的なインターフェロン (以下、「IFN」) γ 産生を増大したが、両作用は併用投与時でも各単独投与時と同程度であった。
- 本薬とニボルマブの併用投与の安全性を検討する毒性試験が実施され、併用投与時の

両抗体の血清中濃度は、それぞれの単独投与時と明らかな差異は認められなかった。本薬に対する抗薬物抗体が投与開始後に検出され、当該抗薬物抗体の発現率（32%）は本薬単独投与の場合（0～17%）と比較して高かった。

なお、SA1/N 細胞株を皮下移植した A/J マウスを用いて、9D9 とデキサメタゾンとの併用について検討されているが、本薬を用いた検討ではないことから、記載を省略する。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬は悪性黒色腫に対して有効性を示す可能性はあると判断した。

本薬の悪性黒色腫に対する有効性について

申請者は、CTLA-4 の機能及び本薬の作用機序について、以下のように説明している。

T 細胞の活性化（T 細胞の増殖、サイトカインの分泌及びエフェクター機能の誘導）は、T 細胞に発現している T 細胞受容体と補助刺激受容体（CD28 及び CTLA-4）からのシグナルによって制御されている。中でも、正の補助刺激受容体である CD28 と負（T 細胞の活性化を抑制的に調節）の補助刺激受容体である CTLA-4 はリガンド（抗原提示細胞に発現する CD80 及び CD86 [それぞれ B7.1 及び B7.2]）を共有しており、CD28 と CTLA-4 のバランスは T 細胞の活性化に強く影響を及ぼす（Nat Rev Immunol 2003; 3: 939-51）。また、抗原提示細胞に発現する B7.1 及び B7.2 に対する CD28 又は CTLA-4 の結合は、CD28 と比較して CTLA-4 が高い親和性を有しており、B7.1 又は B7.2 に CTLA-4 が結合することにより、T 細胞の増殖抑制、サイトカインの発現減少等を誘導する（J Exp Med 1995; 182: 459-65、Immunity 1994; 1: 405-13 等）。

本薬は、ヒト CTLA-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、T 細胞に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞に発現する B7.1 及び B7.2 との結合を阻害することにより、T 細胞による腫瘍免疫反応を亢進させ、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、本薬による制御性 T 細胞の数及び機能の低下も腫瘍増殖抑制作用に寄与することが示唆されている（Cancer Immunol Res 2013; 1: 32-42、J Exp Med 2013; 210: 1695-710 等）。

機構は、マウス CTLA-4 に対する抗体である 9D9 及び UC10 の投与により、マウス悪性黒色腫由来 B16-F10 細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用が認められなかったこと（「<提出された資料の概略>（1）5 悪性腫瘍に対する作用の検討」の項参照）から、上記の本薬の作用機序を踏まえ、悪性黒色腫に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

抗マウス CTLA-4 抗体の腫瘍増殖抑制作用は、腫瘍抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を介することから、移植した細胞株の免疫原性に依存すると考えられ、B16-F10 細胞株は低免疫原性であることが報告されていること（Cancer Res 2000; 60: 5514-21、Curr Opin Genet Dev 2014; 24: 46-51）を考慮すると、B16-F10 細胞株が低免疫原性であるために、当該細胞株の増殖に対する抗マウス CTLA-4 抗体の抑制作用が認められなかったと考える。なお、マウス線維肉腫由来 SA1/N 細胞株及びマウス結腸癌由来 CT26 細胞株は高免疫原性であることが報告されており（J Immunol 2001; 167: 132-9、J Immunother 2013; 36: 477-89）、これらの細胞株に対して、抗マウス CTLA-4 抗体の増殖抑制作用が示されている（「<提出された資料の概略>（1）5 悪性腫瘍に対する作用の検討」の項参照）。

悪性黒色腫に特異的な抗原の接種により、腫瘍免疫反応の増強が認められていること（J Exp Med 1999; 190: 355-66、Cancer Res 2003; 63: 3281-8）、及び一般的に悪性黒色腫は T 細胞反応を誘発する免疫原性の高い腫瘍と考えられていること（Annu Rev Immunol 2006; 24: 175-208、N Engl J Med 2014; 371: 2189-99）も考慮すると、悪性黒色腫に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性について、本薬の作用機序の観点からは、ヒトの悪性黒色腫に対して本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能と考える。ただし、本薬の作用機序として制御性 T 細胞の関与が示唆されており、本薬の有効性に影響を及ぼす因子等について未解明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から重要と考えることから、今後も検討を続け、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、カニクイザルにおいて検討された。

(1) 分析法

1) 本薬の測定法

サル血漿及び血清中の本薬の定量は、固相化したヒト CTLA-4 の Fc 融合タンパク及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）標識したヤギ抗ヒト IgG の F (ab')₂ フラグメントを用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法により行われた。

2) 抗イピリムマブ抗体の測定法

サル血漿及び血清中の抗イピリムマブ抗体の検出は、①固相化した本薬の F (ab')₂ フラグメント及び ALP 標識したヤギ抗ヒト IgG を用いた ELISA 法、又は②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光 (ECL) 法により行われた。

(2) 吸収

雌雄カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬 10mg/kg 単独投与又は本薬 10mg/kg とヒト型抗 CD137 モノクローナル抗体である BMS-663513 100mg/kg との併用投与（以下、「本薬/BMS-663513 群」）により、1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。なお、第 10 日目に T 細胞依存性抗原である KLH 10mg が筋肉内投与されたが、申請者は、当該試験における本薬の PK と KLH を併用しなかった他の試験における本薬の PK との間に明確な差異は認められなかったことから、KLH が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

初回及び 4 回目投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、C_{max} 及び AUC について、明確な性差は認められず、雌雄ともに反復投与による本薬の蓄積が認められた。なお、抗イピリムマブ抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、反復静脈内投与）

投与回	薬剤	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{48h} (µg·h/mL)	AUC _{168h} (µg·h/mL)	T _{1/2} (day)
初回	本薬単独	雄	209±14.9	7,070±622	17,500±1,830	—
		雌	233±25.1	7,220±731	17,700±1,760	—
	本薬/BMS-663513	雄	225±19.3	7,730±1,840	18,800±4,990	—
		雌	212±38.4	6,580±548	16,100±1,470	—
4 回	本薬単独	雄	352±35.7	13,000±1,730	36,800, 36,000* ¹	10.3, 17* ¹
		雌	368±25.6* ²	12,600±2,170* ²	32,000* ³	14.1* ³
	本薬/BMS-663513	雄	351±21.3	12,000±1,610	29,600, 37,300* ¹	5.4, 13.6* ¹
		雌	286±55.3	10,100±2,470	27,800, 21,800* ¹	12.8, 14.8* ¹

平均値±標準偏差、n=5、*1：n=2（個別値）、*2：n=4、*3：n=1（個別値）、—：算出せず

(3) 分布

申請者は、以下の点から、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

- カニクイザルを用いた単回投与試験における本薬の V_{ss} (「(5) 原薬の製造工程の変更が PK に及ぼす影響」の項参照) は、サル血浆容積 (45mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、本薬の血管外への分布は少なく、本薬の組織移行性は低いと考えること。
- 本薬の標的分子である CTLA-4 は、リンパ球に発現することが報告されていること (Immunity 1996; 4: 535-43、Am J Pathol 1998; 152: 963-73、Cancer Immun 2013; 13: 1-14)。
- ヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験において、本薬の交差反応性は、主にリンパ球において認められたこと (「(iii) <提出された資料> (7) 1) ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照)。

また、申請者は、本薬の胎盤通過性について、以下のように説明している。

妊娠カニクイザルに本薬 10 又は 30mg/kg を、妊娠 20~22 日目から分娩まで 3 週間間隔で反復静脈内投与した結果、分娩後 7 日目における出生児/母動物の血清中本薬濃度比は 10 及び 30mg/kg 群でそれぞれ 1.1 及び 1.4 であった。本薬の乳汁中への排泄はほとんどないと考えられること (「(4) 代謝及び排泄」の項参照) から、出生児の血清中に認められた本薬は出生後の乳汁摂取ではなく、出生前の曝露に起因すると考えられた。以上より、本薬は胎盤を通過すると考えられる。

(4) 代謝及び排泄

申請者は、本薬は IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、低分子のペプチドやアミノ酸に分解された後、再利用されると考えられることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について (平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった旨を説明している。

また、申請者は、本薬の乳汁中排泄について、以下のように説明している。

妊娠カニクイザルに本薬 10 及び 30mg/kg を、妊娠 20~22 日目から分娩まで 3 週間間隔で反復静脈内投与した結果、分娩後 3、7 及び 21 日目における乳汁中/血清中本薬濃度比は、10mg/kg 群ではそれぞれ 0.003、0.002 及び 0.004、30mg/kg 群ではそれぞれ 0.002、0.003 及び 0.003 であった。以上より、本薬の乳汁中への排泄は殆どないと考えられる。

(5) 原薬の製造工程の変更が PK に及ぼす影響

開発過程において、原薬の製造工程の変更が 4 回行われている (「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)」の項参照)。当該変更のうち、製法 A から製法 B (■L) 及び製法 B (■L) から製法 C への製法変更が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的として、以下の検討が行われた。

1) 製法 A から製法 B (■L) への製法変更の影響に関する検討

雌雄カニクイザルに、製法 A の本薬 10mg/kg を 4 週間間隔で計 3 回、製法 B (■L) の本薬 0.1、1 又は 10mg/kg を 4 週間間隔で計 3 回反復静脈内投与し、血浆中本薬濃度が検討された。なお、第 1、29 及び 57 日目に HBsAg 及び SK-mel 細胞がそれぞれ筋肉内投与及び皮下投与された。

初回投与時の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、申請者は、製法 B (■L) の本薬 0.1mg/kg 投与群では、すべての採血時点の血浆中本薬濃度が定量下限値 (1.2µg/mL) 付近又は未満であったため、PK パラメータを算出できなかった、と説明して

いる。

製法 A と製法 B (■) との間で、本薬 10mg/kg 投与時の PK に明確な差異は認められなかった。また、いずれの投与群においても、本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。さらに、本薬の C_{max} 及び AUC_t は、製法 B (■) の本薬の 1mg/kg 群と 10mg/kg 群との間で用量比を上回って上昇した。当該理由について、申請者は、CTLA-4 への結合を介した消失経路が飽和した可能性が考えられる、と説明している。

製法 A の本薬 10mg/kg 群 1/6 例で抗イピリムマブ抗体が検出された一方、製法 B (■) の本薬 0.1、1 及び 10mg/kg 群計 18 例では抗イピリムマブ抗体は検出されなかった。製法 A 又は B (■) の本薬 10mg/kg が投与された抗イピリムマブ抗体陰性例 (11 例) の血漿中本薬濃度 (平均値±標準偏差) は、第 29、43、57 及び 71 日目でそれぞれ 14.6 ± 5.48 、 64.6 ± 9.26 、 19.0 ± 5.37 及び $61.3 \pm 17.5 \mu\text{g/mL}$ であった一方、抗イピリムマブ抗体陽性例における第 29、43、57 及び 71 日目の血漿中本薬濃度はいずれも定量下限値 ($1.2 \mu\text{g/mL}$) 未満であった。

製造工程の変更前後の原薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル)

原薬の製法	投与量 (mg/kg)	性別	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_t^{*1} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$T_{1/2}$ (day)	MRT (h)
A	10	雄	459 ±68.7	44,900 ±13,600*2	48,900 ±15,200	0.217 ±0.057	38.3 ±5.76	7.0 ±3.2	184 ±44.5
		雌	420 ±49.1	45,300 ±7,980	48,200 ±10,600	0.214 ±0.043	43.1 ±3.51	7.2 ±2.2	207 ±45.5
B (■)	1	雄	27.6 ±2.97	1,610 ±109*3	—	—	—	—	—
		雌	21.7 ±2.69	1,730 ±519*4	—	—	—	—	—
	10	雄	560 ±97.4	51,600 ±2,630	59,500 ±4,350	0.169 ±0.012	50.0 ±3.69	11.5 ±1.6	298 ±33.9
		雌	503 ±96.6	49,600 ±2,490	53,900 ±1,310	0.186 ±0.005	44.9 ±6.15	8.1 ±1.0	241 ±27.4

平均値±標準偏差、n=3、*1: AUC_{672h} 、*2: 1 例は AUC_{312h} 、*3: AUC_{312h} 、*4: 2 例は AUC_{312h} 、—: 算出せず

2) 製法 B (■) から製法 C への製法変更の影響に関する検討

雌性カニクイザルに製法 B (■) 又は C の本薬 10mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。製法 B (■) の本薬投与群と製法 C の本薬投与群の間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった (下表)。

製法 B (■) の本薬投与群 1/4 例 (第 42 日目)、及び製法 C の本薬投与群 1/4 例 (投与前、並びに第 29、36 及び 42 日目) に抗イピリムマブ抗体が検出されたが、抗イピリムマブ抗体陽性例の血清中本薬濃度は、抗イピリムマブ抗体陰性例の同一採取時点における血清中本薬濃度と同程度であった。

製造工程の変更前後の原薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル)

原薬の製法	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{1,008h}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$T_{1/2}$ (day)	MRT (h)
B (■)	252 ± 13.0	$52,100 \pm 4,810$	$57,500 \pm 4,950$	0.175 ± 0.015	71.7 ± 10.6	12.8 ± 3.0	410 ± 48.8
C	234 ± 29.9	$46,700 \pm 4,630$	$55,200 \pm 12,100$	0.187 ± 0.034	90.2 ± 9.98	15.4 ± 6.1	507 ± 173

平均値±標準偏差、n=4

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の *in vivo* 毒性試験は、カニクイザルの CTLA-4 に対する本薬の結合が認められたこと（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) CTLA-4 に対する結合特性」の項参照）から、カニクイザルを用いて実施された。また、製造方法の異なる本薬（製法 A、B（■■■■L）、B（■■■■L）及び C）が用いられた（2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）における初回投与後の結果を基に、本薬の急性毒性が検討された。いずれの投与量（0.1～30mg/kg）においても、本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 30mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル 2 週間間歇反復静脈内投与毒性試験

カニクイザルに本薬 3（雄 2 例）又は 10mg/kg（雌雄各 2 例）がそれぞれ第 1、4 及び 7 日目に静脈内投与され、第 14 日目に剖検された。試験期間中において、死亡例及び本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 10mg/kg と判断された。

カニクイザルに本薬 3（雄 2 例）又は 30mg/kg（雌雄各 2 例）が第 1、4 及び 7 日目に静脈内投与され、第 14 日目に剖検された。試験期間中に死亡例及び本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 30mg/kg と判断された。

2) サル 1 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 5 例/群）に本薬 10mg/kg 単独投与、本薬 10mg/kg とヒト型抗 CD137 モノクローナル抗体である BMS-663513 100mg/kg との併用投与（以下、「本薬/BMS-663513 群」）及び溶媒対照*1 が、それぞれ 1 週間間隔（以下、「qw」）で計 4 回静脈内投与された。なお、雌雄各 2 例については、最終投与後 9 週間の回復期間が設けられた。また、本試験においては、末梢血リンパ球フェノタイピング、KLH に対する T 細胞依存性抗体産生（以下、「TDAR」）検査及び抗核抗体検査も実施された。

*1: 本薬の溶媒である生理食塩水及び BMS-663513 の溶媒であるプルロニック F68（ポロキサマー188）の 2mg/mL 生理食塩水溶液を含有する 5mmol/L コハク酸ナトリウム緩衝液（pH5）

試験期間中において、死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

TDAR 検査において、本薬単独投与群及び本薬/BMS-663513 群で、KLH に対する抗体産生能の亢進（対照群と比較して、それぞれ 3.9～4.7 倍及び 6.3～7.0 倍）が認められたが、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、KLH に対する抗体産生能の亢進は主として本薬の薬理作用によるものと考えられた。

以上より、本試験における本薬の無毒性量は、本薬単独投与群及び本薬/BMS-663513 群いずれにおいても 10mg/kg と判断された。なお、無毒性量における AUC_{0-168h} は、31.6mg・h/mL であり、投与間隔を 3 週間間隔に換算した場合、ヒトにおける曝露量*2 の約 5.4 倍であった。

*2: 母集団薬物動態解析により推定された日本人悪性黒色腫患者における本薬 3mg/kg 投与時の AUC（3 週間）は 17.5mg・h/mL であった。

3) サル 3 カ月間間歇反復静脈内投与毒性・生物活性同等性試験

カニクイザル（雌雄各 3 例/群）に本薬 0（生理食塩水）、製法 B（■■■■L）の本薬 0.1、1 及び 10mg/kg が 4 週間間隔（以下、「q4w」）で計 3 回、製法 B（■■■■L）の本薬 1mg/kg が qw で計 10 回又は製法 A の本薬 10mg/kg が q4w で計 3 回静脈内投与された。全例に対して第 1、29 及び 57 日目にワクチン抗原として、SK-mel 細胞及び HBsAg がそれぞれ皮下及び筋肉内に投与され、遅延型過敏（以下、「DTH」）反応を評価するため、第 41 又は 44 及び 71 日目にワクチン抗原又は生理食塩水が皮内投与された。本試験においては、DTH 検査、

ワクチン抗原に対する TDAR 検査、末梢血リンパ球フェノタイピング（活性化 T 細胞サブセット）、HBsAg 又はポリクローナルスーパー抗原（*Staphylococcus* エンテロトキシン B）によりサル末梢血 CD8 陽性 T 細胞が *in vitro* で産生することが知られているサイトカイン（腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）- α 及びインターフェロン（以下、「IFN」）- γ ）の細胞内染色も実施された。

試験期間中に死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

製法 B（ \blacksquare L）の本薬において、10mg/kg（q4w）投与群及び 1mg/kg（qw）投与群で HBsAg に対する DTH 反応の亢進、TDAR 検査では、10mg/kg（q4w）投与群で SK-mel 細胞に対する抗体産生能の亢進並びに 10mg/kg（q4w）投与群及び 1mg/kg（qw 及び q4w）投与群で HBsAg に対する抗体産生能の亢進、10mg/kg（q4w）投与群及び 1mg/kg（qw）投与群で抗原特異的サイトカイン（TNF- α 及び IFN- γ ）産生が認められた。製法 A の本薬（10mg/kg（q4w）投与）において、HBsAg に対する DTH 反応の亢進、TDAR 検査では、SK-mel 細胞及び HBsAg に対する抗体産生能の亢進、並びに抗原特異的サイトカイン（TNF- α 及び IFN- γ ）産生が認められた。

以上より、両製法間で製法 A 及び B（ \blacksquare L）の本薬の DTH 反応、TDAR 反応及び毒性プロファイルは同等であった。製法 A 及び B（ \blacksquare L）いずれの投与群においても毒性学的に意義のある変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は両製法いずれも 10mg/kg と判断された。なお、無毒性量における製法 A 及び B（ \blacksquare L）の平均曝露量 AUC_{inf} は 52.6mg \cdot h/mL であり、投与間隔を 3 週間に換算した場合、ヒトにおける曝露量*の約 2.3 倍であった。

*：母集団薬物動態解析により推定された日本人悪性黒色腫患者における本薬 3mg/kg 投与時の AUC（3 週間）は 17.5mg \cdot h/mL であった。

4) サル 6 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験

カニクイザルに本薬 0（雌雄各 2 例、生理食塩水）又は 10mg/kg（雌雄各 5 例）が q4w で計 5 回静脈内投与され、本薬が投与された一部の動物（雌雄各 3 例）では、本薬投与と同じスケジュールでワクチン抗原として SK-mel 細胞が皮下投与された（以下、「ワクチン併用投与群」）。また、カニクイザル（雌雄各 2 例）に生理食塩水及び SK-mel 細胞が q4w で計 5 回、それぞれ静脈内及び皮下に投与された（以下、「ワクチン単独投与群」）。本試験では、末梢血リンパ球フェノタイピング、SK-mel 細胞に対する TDAR 検査、ワクチン単独投与群及びワクチン併用投与群に対しては、3 種の抗原（SK-mel 細胞、樹状細胞、SK-mel 細胞で抗原提示した樹状細胞）に対する DTH 検査も実施された。

試験期間中に死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

ワクチン併用投与群でワクチン皮下投与部位の軽微な紅斑又は浮腫が認められた。DTH 検査では、ワクチン単独投与群及びワクチン併用投与群で SK-mel 細胞に対する反応亢進、ワクチン併用投与群で SK-mel 細胞で抗原提示した樹状細胞及び樹状細胞に対する反応亢進が認められ、ワクチン単独投与群と比較してワクチン併用投与群で、認められた DTH 反応は概ね強かった。TDAR 検査では、ワクチン単独投与群の 1/6 例及びワクチン併用投与群の 5/6 例で SK-mel 細胞に対する抗体産生能の亢進が認められた。ワクチン単独投与群と比較してワクチン併用投与群で認められた DTH 反応及び抗体産生能は概ね強かった。

抗原特異的 TDAR の亢進及び皮内投与した抗原に対する DTH 反応の亢進は、本薬の薬理作用を反映しており、免疫細胞の非特異的な活性化を示唆する変化は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 10mg/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、細胞膜を透過して DNA 及び他の染色体成分に直接作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は根治切除不能な悪性黒色腫の治療を目的とした医薬品であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験(カニクイザルにおける拡張型の出生前及び出生後の発生に関する試験)

妊娠カニクイザル(19~20例/群)に本薬0(溶媒対照:生理食塩水)、10及び30mg/kgが妊娠20~22日から分娩まで、3週間に1回静脈内投与され、胚・胎児並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響が検討された。本試験では、母動物及び出生児においてリンパ球フェノタイピング、血清中Ig濃度測定及び抗核抗体測定が実施された。また、出生児においては、HBsAg及び破傷風毒素に対するTDAR検査も実施された。

母動物では、10mg/kg以上の群で、妊娠125~127日の投与72時間後に血清中IgG量の増加、30mg/kg群で腎臓の糸球体症(好酸性物質の蓄積を伴う糸球体の肥大及び歪み)、糸球体周囲の単核細胞浸潤及び甲状腺の濾胞縮小又は消失を伴う単核細胞性炎症が認められた。

胚・胎児及び出生児では、10mg/kg以上の群で妊娠の第3三半期(妊娠101日以降)の胎児死亡率の増加、出生児の早期死亡、TDAR検査によるHBsAg及び破傷風毒素に対する抗体産生能の亢進、30mg/kg群で早産、出生時体重の低下、妊娠167日に出生した1例で左側腎臓及び尿管の片側性欠損、並びに未熟児として出生した1例で無開口尿道、尿路閉塞及び陰嚢皮下の浮腫が認められた。妊娠第3三半期の死亡胎児及び出生後早期に死亡した動物では、羊水の吸入等の非特異的な毒性所見が認められた。出生児の行動及び免疫機能に対する影響は認められなかった。なお、母動物及び出生児の血清中の本薬濃度(「(ii) <提出された資料の概略> (3) 分布」の項参照)から、妊娠第3三半期における胎児の曝露量は母動物と同等であったことが示唆される、と申請者は説明している。

母動物で甲状腺の毒性所見が認められたものの、当該所見は、①本薬の他の毒性試験では認められず(「(2) 反復投与毒性試験」の項参照)、本試験の1例にのみ認められたこと、②自然発生病変として報告されている(Toxicol Pathol 2007; 35: 296-9)こと等から、毒性学的意義は乏しいと判断され、母動物の一般状態に関する無毒性量は30mg/kgと判断された。一方、胎児発生に関する無毒性量は決定できなかった。なお、妊娠125~127日の母動物の無毒性量における曝露量(AUC_t)は146mg・h/mLであり、臨床曝露量*の8.3倍であった。

*: 母集団薬物動態解析により推定された日本人悪性黒色腫患者における本薬3mg/kg投与時のAUC(3週間)は17.5mg・h/mLであった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、臨床投与濃度と同等の本薬を投与したサルにおける反復静脈内投与試験(「(2) 反復投与毒性試験」の項参照)において、本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験

ヒト正常組織切片を用いて、蛍光標識した製法A及びB(■L)の本薬の交差反応性が免疫組織化学染色法により検討された。

製法Aの本薬の交差反応性試験の結果、扁桃腺及び血液塗抹標本の少数のリンパ球並びに結腸粘膜下リンパ節において陽性反応が認められた。胎盤結合組織において、陽性反応は認められなかった。製法B(■L)の本薬の交差反応性試験の結果、扁桃腺、大腸、食道、小腸、胃、肺、腎臓、肝臓及び血液塗抹標本の少数のリンパ球に陽性反応が認められた。

当該試験で認められた交差反応性は、これまでに報告されているヒト組織におけるCTLA-4受容体の免疫組織学的分布(Immunity 1996; 4: 535-43, Am J Pathol 1998; 152: 963-73)と概ね一致しており、予期しない交差反応性は認められなかった。

2) マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト正常組織切片を用いて、ビオチン標識した本薬の交差反応性が免疫組織化学染色法により検討され、以下の結果が得られた。

- カニクイザル及びヒト組織において、消化管、リンパ系組織及び皮膚内のリンパ球並びに胎盤の結合組織に陽性反応が認められた。カニクイザル組織では、卵巣の結合組織においても陽性反応が認められた。
- マウス及びラットのリンパ節及び脾臓並びにウサギのリンパ節、脾臓及び扁桃腺に陽性反応は認められなかった。

また、申請者は、CTLA-4 タンパクのヒト胎盤線維芽細胞における発現が報告されているものの、その機能については明らかでなく (Mol Hum Reprod 1999; 5: 84-7)、本薬が胎盤結合組織へ結合した際の影響は不明である旨を説明している。

3) ヒト末梢血単核細胞を用いた *in vitro* 細胞増殖及びサイトカイン放出試験 (参考資料、非 GLP 試験)

PBMC に本薬単独 (乾燥固定法 0.016~50 μ g/well、抗体結合法 0.08~250 μ g/mL) 又は本薬と BMS-663513 との併用 (両抗体とも乾燥固定法 0.016~50 μ g/well、抗体結合法 0.08~250 μ g/mL) を添加し、66 時間培養後にトリチウム標識チミジンと反応させ、液体シンチレーションカウンターを用いて細胞増殖が評価された。また、抗体結合法 (本薬 2 μ g/mL) の検体を用いて、本薬単独又は本薬と BMS-663513 との併用の添加 24 時間後に bead based multiplex assay により PBMC からの各種サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 並びにインターロイキン (以下、「IL」) -2、4、5、6、8 及び 12) の産生が測定された。

本薬単独の乾燥固定法の 0.4 μ g/well 及び抗体結合法の 2.0 μ g/mL で PBMC の軽微な増殖反応が認められた。増殖反応が認められた上記用量の本薬と BMS-663513 との併用において、本薬単独と比較して、増殖反応は同程度又は小さかった。本薬単独及び本薬と BMS-663513 との併用の抗体結合法の 2.0 μ g/mL において、IL-2、6 及び 8 並びに TNF- α の軽微な産生が認められた。本薬と BMS-663513 との併用において、サイトカイン放出の誘導に影響は認められなかった。

4) ヒト末梢血細胞を用いたサイトカイン放出試験 (参考資料、非 GLP 試験)

ヒト末梢血細胞に本薬 (10 及び 100 μ g/mL) 単独、ニボルマブ (10 及び 100 μ g/mL) 単独、又は本薬とニボルマブとの併用 (両抗体とも 10 及び 100 μ g/mL) を添加し、4 及び 24 時間後にサイトカインサイトメトリビーズ法により各種サイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 並びに IL-2、4、6 及び 10) の産生が測定された。その結果、本薬単独、ニボルマブ単独及び本薬とニボルマブとの併用において、当該サイトカイン産生作用は認められなかった。

5) ニボルマブとの併用投与によるカニクイザル 1 カ月間間歇静脈内併用投与毒性試験 (参考資料、GLP 試験)

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に本薬とニボルマブ (本薬/ニボルマブの用量として①0/0 (生理食塩水)、②3/10 及び③10/50mg/kg) が qw で計 4 回静脈内投与され、雌雄各 2 例については、最終投与後 4 週間の回復期間が設定された。本試験では、末梢血リンパ球フェノタイプング、KLH に対する TDAR 検査も実施された。

試験期間中に本薬投与に関連する死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

3/10 及び 10/50mg/kg 群で、液状便、脾臓重量の増加、胸腺重量の減少、アルブミンの減少、グロブリン及び好中球数の増加、骨盤リンパ節の拡張を伴う大腸粘膜固有層におけるびまん性リンパ形質細胞性炎症、脾臓のリンパ濾胞の大きさ及び数の増加、脾臓のリンパ濾胞の辺縁帯の拡張、脾臓及びリンパ節の胚中心の大きさ及び細胞数の減少、並びに KLH に対する抗体産生能の亢進、10/50mg/kg 群で、摂餌量及び体重の減少、大腸粘膜上皮の変性・再生、大腸粘膜下組織におけるリンパ球、組織球及び好中球性炎症、リンパ系器官における濾

胞の崩壊、外套帯の不整、濾胞全体のリンパ球の成熟化、胚中心の胚中心芽球及びリンパ球の減少、並びにリンパ球サブセットの変動が認められた。なお、4週間の回復期間後にすべての所見に回復傾向が認められた。

申請者は、消化管毒性について、本薬単独（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）と比較して本薬とニボルマブとの併用で発現率が高かったことから、本薬とニボルマブとの併用投与により毒性が増強される可能性がある、と説明している。

6) サル2カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験（参考資料、非GLP試験）

カニクイザル（雌雄各2例/群）に respiratory syncytial virus (RSV) 特異的ヒトアイソタイプ適合 IgG 抗体（陰性対照）10mg/kg 又は本薬 10mg/kg が第1及び29日目に静脈内投与され、免疫賦活物質 CpG オリゴ核酸添加又は非添加のワクチン抗原 HBsAg が第2及び30日目に筋肉内投与された。本試験においては、HBsAg に対する TDAR 検査、末梢血リンパ球フェノタイピング、HBsAg によりサル末梢血 T 細胞が *in vitro* で産生することが知られているサイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2）の細胞内サイトカイン染色も実施された。

試験期間中に死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。

TDAR 検査では、本薬/免疫賦活物質非添加ワクチン投与群、本薬/免疫賦活物質添加ワクチン投与群、及び陰性対照抗体/免疫賦活物質添加ワクチン投与群で HBsAg に対する抗体産生能の亢進が認められた。本薬投与群で免疫賦活物質の添加にかかわらず TDAR 反応が同等であったことから、本薬と免疫賦活物質との併用投与による相加又は相乗効果はない、と申請者は説明している。抗原特異的サイトカイン（IFN- γ 、TNF- α 及び IL-2）産生は、本薬/免疫賦活物質非添加ワクチン投与群、本薬/免疫賦活物質添加ワクチン投与群、陰性対照抗体/免疫賦活物質非添加ワクチン投与群及び陰性対照抗体/免疫賦活物質添加ワクチン投与群に認められ、陰性対照群と比較して本薬又は免疫賦活物質を投与した群で当該所見の発現率が高かった。

以上より、本薬投与による HBsAg に対する TDAR の亢進及び *ex vivo* における免疫賦活物質と同様の抗原特異的 T 細胞活性化は本薬の薬理作用による変化と考えられた。また、非特異的な免疫細胞の活性化を示唆する変化は認められなかった。

7) サル3カ月間間歇反復静脈内投与探索的毒性・生物活性試験（参考資料、非GLP試験）

試験の第1段階として、カニクイザル（雌雄各3例/群）に本薬 0（生理食塩水）又は本薬 10mg/kg が q4w で計3回静脈内投与され、第1、29及び57日目に HBsAg、及び SK-mel 細胞が、第1及び29日目に T 細胞非依存的抗原である dinitrophenyl（以下、「DNP」）-ficoll がそれぞれ筋肉内、皮下及び皮内に投与され、DTH 検査が実施された。

試験の第2段階として、第1段階の生存例に本薬 0（生理食塩水）又は本薬 10mg/kg が第140日目に静脈内に単回再投与された。本試験では、DTH 検査、ワクチン抗原に対する TDAR 検査、末梢血リンパ球フェノタイピング、脾臓・鼠径リンパ節・腸管（大腸）上皮白血球分類検査、末梢白血球及び脾細胞染色（CTLA-4 及び FoxP3（制御性 T 細胞評価））、並びに TNF- α 及び IFN- γ の細胞内染色も実施された。第154日目に全例が剖検された。

本薬投与群 1/6 例で、状態悪化による切迫屠殺が認められた。当該個体では、持続性の下痢、食欲不振、体重減少、死戦期の浅呼吸、脱水、血圧、心拍数及び体温の低下、赤血球数増加、白血球数減少、高窒素血症、血中ナトリウム、塩素、カルシウム、コレステロール、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ、総タンパク、グロブリン及びアルブミンの減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、尿素窒素、無機リン及びカリウムの増加、大腸に緑色液状便の貯留、結腸に多巣性の粘膜黒色化、副腎の暗褐色化、胸腺及び脾臓の小型化、肺の赤色化、投与部位の紅斑、結腸から直腸における急性又は亜急性の炎症、陰窩の膿瘍及びびらん、腎糸球体の混合細胞浸潤、糸球体メサンギウムの肥厚等が認められた。大腸及び腎糸球体の炎症性変化について、当該所見は、本薬の臨床試験においても認められていること（「4. (iii) <提出された資料の概略><参考資料> (3) 1) 海外第II相

試験」及び「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 下痢・大腸炎・消化管穿孔」の項参照) から、本薬の薬理作用との関連が示唆された、と申請者は説明している。

本薬投与群の生存動物では、第1段階で、HBsAg に対する DTH 反応の亢進、TDAR 検査で SK-mel 及び HBsAg に対する抗体産生能の亢進、第2段階で末梢血 CD4 セントラルメモリーT 細胞サブセットの増加が認められた。

8) サル 4 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雄 4 例雌 2 例/群) に本薬と BMS-663513 (本薬/BMS-663513 の用量として①0/0 (生理食塩水)、②0/10、③10/0 及び④10/10mg/kg) が第 4、9、30、32、58、60、86 及び 88 日目に静脈内投与された。また、ワクチン抗原として、SIV 由来タンパクを発現するプラスミド DNA が第 1、2、29、30、57、58、85 及び 86 日目に筋肉内投与された。さらに、陰性対照群として、カニクイザル (雌雄各 3 例) に上記と同じスケジュールで、生理食塩水及び 0.25% bupivacaine 水溶液がそれぞれ、静脈内又は筋肉内投与された。

試験期間中に死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。10/0mg/kg 群の 1/6 例で、本薬の第 58 日目の投与時に infusion reaction が疑われるチアノーゼ、糸様脈及び心音の減弱が認められ、ショック症状に対する処置を行った。当該個体に対して、第 211 日目 (infusion reaction 様症状発現の約 5 カ月後) に投与速度を一定に制御して再投与されたが、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

10/10mg/kg 群の 1/6 例では、鼠径部の皮膚炎、発疹、末梢リンパ節周囲の腫脹、皮膚炎症部位の真皮層下部の血管周囲浮腫並びにリンパ球、マクロファージ及び肥満細胞の浸潤を伴う表皮の肥厚、並びに核増殖抗原 Ki67 陽性細胞の増加が認められた。

申請者は、①10/0mg/kg 群で認められた infusion reaction 様症状及び②本薬と BMS-663513 との併用投与による毒性の増強について、以下のように説明している。

①の発生機序として急速投与等が関与している可能性が考えられ、本薬の CTLA-4 への結合の直接的な影響によるものではないと考える。また、②が起こる可能性は否定できないものの、本試験及びサル 1 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験 (「(2) 2) サル 1 カ月間間歇反復静脈内投与毒性試験」の項参照) において、②を示唆する所見は認められなかった。

9) 製法 B (L) 又は C の本薬のサル単回静脈内投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雌 4 例/群) に製法 B (L) 又は C の本薬 10mg/kg が単回静脈内投与された。いずれの投与群においても、試験期間中に死亡又は切迫屠殺例及び本薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の使用について、承認申請時に提出された添付文書 (案) において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨が注意喚起されていたことから、当該設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の標的分子の胎盤での発現 (「<提出された資料の概略> (7) 2) マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照)、下記の公表論文等を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本薬を使用した場合には、妊娠の維持及び出生後の発達へ影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。

- 妊娠維持及び受胎産物のアロ抗原に対する母体の免疫寛容において、制御性 T 細胞が関与している (Mol Hum Reprod 2004; 10: 347-53)。
- CTLA-4 ノックアウトマウスにおいて致死的なリンパ球増殖症が認められる (Immunity 1995; 3: 541-7、Science 1995; 270: 985-8)。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の胎盤移行性（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）、本薬投与による催奇形性、流産等のリスクについて、添付文書で十分に注意喚起した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬を使用する機会を提供することが可能と考える。

- 悪性黒色腫は予後不良の疾患であること。また、悪性黒色腫に対する治療選択肢は極めて限られていること。
- 生殖発生毒性試験において認められた妊娠第 3 三半期の胎児死亡及び出生後早期の死亡について（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）、胎児及び出生児の死亡が認められた母動物の胎盤及び臍帯、並びに流産及び出生後早期に死亡した胎児の病理学的検査の結果、本薬の薬理作用と関連する所見は認められなかったこと。
- 生殖発生毒性試験において、出生児で左側腎臓及び尿管の片側性欠損、並びに無開口尿道、尿路閉塞及び陰嚢皮下の浮腫が認められている（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）ものの、下記の点等を考慮すると、奇形の発現と本薬との関連は低いと考えられること。
 - 哺乳類の器官形成において、CTLA-4 の関与を示唆する報告はなく、本薬の曝露が胎児の器官形成に直接的な影響を引き起こす可能性は低いと考えること。
 - 生殖発生毒性試験で認められた腎臓の片側性欠損及び無開口尿道の奇形所見は、それぞれヒト及びカニクイザルにおいて低頻度の自然発生所見として知られていること。
 - CTLA-4 ノックアウトマウスの報告 (Immunity 1995; 3: 541-7、Science 1995; 270: 985-8) において、奇形所見は認められていないこと。
 - 妊娠したヒトにおける母体 IgG の胎盤通過は、主に胎児性 Fc 受容体への結合によること、並びに妊娠第 1 三半期における IgG の胎盤移行は非常に小さく、妊娠第 2 及び 3 三半期に有意に増加すること (Crit Rev Toxicol 2012; 42: 185-210) から、ヒトの器官形成期における胎児への本薬の曝露は、母体の曝露と比較して非常に少ないと考えられること。
 - 生殖発生毒性試験（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）において、催奇形性が認められなかった投与量である 10mg/kg における母動物の最大曝露量 (AUC) は 70.1mg·h/mL であり、カニクイザルとヒトの組織に対する本薬の標的結合親和性（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) CTLA-4 に対する結合特性」の項参照）の差異を考慮した*1 上で臨床曝露量*2 と比較したとき、曝露量比は約 2.2 倍であること。
 - サル胎盤において、CTLA-4 と本薬の結合が確認されているが（「<提出された資料の概略> (7) 2) マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験」の項参照）、胎児及び出生児の死亡が認められた母動物の胎盤及び臍帯の病理学的検査において、本薬投与に関連する毒性所見は認められなかったこと（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。
 - *1: カニクイザルとヒトの標的結合親和性の比 (0.55) を乗じた場合、母動物の推定最大曝露量 (AUC) は 38.6mg·h/mL であった。
 - *2: 母集団薬物動態解析により推定された日本人悪性黒色腫患者における本薬 3mg/kg 投与時の AUC (3 週間) は 17.5mg·h/mL であった。

なお、本薬の臨床試験及び海外における製造販売後（2015年2月13日現在）において、妊娠中に本薬が投与された患者は14例報告されており、当該患者の妊娠転帰は、転帰不明7例、人工妊娠中絶4例、患者死亡、正常な新生児の出産及び呼吸器症状の異常を認めた新生児の出産各1例であった。出生時に呼吸器症状の異常を認めた1例について、出生後114日時点において異常は認められていないことが報告されている。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与に際しては、本薬投与が胎児に及ぼす影響を考慮し、下記の対応が申請者によりなされる必要があると考える。

- 医療上の有益性と危険性を判断するための本薬の情報として、本薬を用いた胚・胎児発生毒性試験の成績等について、資材等により医療現場に適切に情報提供すること。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与に先立ち、本薬以外の治療選択肢についても検討するとともに、本薬を投与する際には、患者又はその家族に対して、本薬投与による催奇形性、流産等のリスクについての説明が行われ、また、患者又はその家族が当該説明を十分に理解した上で本薬が投与されるよう、当該患者向けの資材を適切に作成する等して、情報提供及び注意喚起を周知徹底すること。
- 本薬が妊婦に投与された場合の妊婦及び新生児の転帰について、製造販売後調査等により適切に情報収集するとともに、新たな情報が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供すること。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) イピリムマブ（遺伝子組換え）の測定法

ヒト血漿及び血清中のイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の定量は、固相化したCD152（ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、以下、「CTLA-4」）のFc融合タンパク及び
[REDACTED] 標識した [REDACTED]
[REDACTED] を用いた酵素免疫測定（以下、「ELISA」）法（定量下限は、血漿及び血清でそれぞれ1.2及び0.4～0.8µg/mL）により行われた。

2) 抗イピリムマブ抗体の測定法

抗イピリムマブ抗体（①ヒト血漿中及び②ヒト血清中）及び抗イピリムマブ中和抗体（③ヒト血清中）の定量は、それぞれ以下の測定法により行われた。なお、①の方法1及び2については、確認アッセイを実施しておらず、偽陽性を含む可能性がある、と申請者は説明している。

① ヒト血漿中の抗イピリムマブ抗体の定量：

- 方法1：固相化した本薬のF(ab')₂フラグメント及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いたELISA法（測定法番号： [REDACTED]）。
- 方法2：固相化した本薬、 [REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] を用いたブリッジングELISA法（測定法番号： [REDACTED]）。
- 方法3：固相化した [REDACTED]、 [REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した本薬を用いた電気化学発光測定（以下、「ECL」）法（検出感度：78.1ng/mL）（測定法番号： [REDACTED]）。

② ヒト血清中の抗イピリムマブ抗体の定量：

- 方法1：固相化した [REDACTED]、 [REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した本薬を用いたECL法（検出感度：37.5ng/mL）（測定法番号： [REDACTED]）。

- 方法2: 固相抽出及び酸解離法による前処理により試料中の本薬と抗イピリムマブ抗体を分離した後、方法1と同様の方法で測定する ECL 法(検出感度:62.5ng/mL)(測定法番号: [REDACTED])。
- ③ ヒト血清中の抗イピリムマブ中和抗体の定量:
- 方法1: 固相化したヒト CTLA-4 の Fc 融合タンパク [REDACTED] 標識した [REDACTED] [REDACTED] 及び本薬を用いた ECL 法(検出感度: 12,500ng/mL)。
 - 方法2: CTLA-4 を過剰発現させ、 [REDACTED] が関与するプロモーターの制御下で [REDACTED] [REDACTED] 細胞株、 [REDACTED] [REDACTED] 細胞株及び本薬を用いた測定法(検出感度: 3,800ng/mL)。

(2) 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた(「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)」の項参照)。今般の承認申請において提出された臨床試験で使用された製剤は下表のとおりであった。なお、申請製剤は製法 C.1 とされている。

各臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	試験名
A	海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験) 及び海外第 II 相試験 (MDX010-08 試験)
B ([REDACTED]L)	海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験) 及び海外第 III 相試験 (MDX010-20 試験)
B ([REDACTED]L)	海外第 I 相試験 (CA184078 試験及び CA184087 試験)、海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び CA184041 試験)、海外第 III 相試験 (MDX010-20 試験及び CA184024 試験)
C	国内第 I 相試験 (CA184113 試験) 及び海外第 I 相試験 (CA184087 試験)
C.1	国内第 II 相試験 (CA184396 試験) 及び国内第 II 相試験 (CA184202 試験)

申請者は、以下の理由から、原薬及び製剤の製造工程の変更は本薬の薬物動態(以下、「PK」)に影響を及ぼさないと考える、と説明している。

- 製法 A から製法 C.1 に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、それぞれの製法の変更前後で原薬は同等/同質であると判断されていること(「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)」の項参照)。
- CA184087 試験における製法 B ([REDACTED]L) の本薬投与時と製法 C の本薬投与時の PK パラメータの比較した結果、製法 B ([REDACTED]L) と製法 C の本薬投与時の C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比(製法 C/製法 B ([REDACTED]L))は生物学的同等性(以下、「BE」)の判定基準(0.80~1.25)を満たしたこと(「(3) 海外第 I 相試験」の項参照)。
- ①MDX010-15 試験における製法 A の本薬 3.0mg/kg 投与時と製法 B ([REDACTED]L) の本薬 2.8mg/kg 投与時の PK パラメータの比較(「(ii) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照)、及び②MDX010-15 試験における製法 B ([REDACTED]L) の本薬 10mg/kg 投与時、CA184008 試験における製法 B ([REDACTED]L) の本薬 10mg/kg 投与時等の PK パラメータの比較(「(ii) <提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」及び「(ii) <提出された資料の概略> (3) 海外第 II 相試験」の項参照)から、製法 A と製法 B ([REDACTED]L) との間及び製法 B ([REDACTED]) と製法 B ([REDACTED]L) との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかったこと。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : CA184087 試験<20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月~20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月>)

根治切除不能(Stage III又はIV、以下、同様)な悪性黒色腫患者 99 例(PK 解析対象は 75 例)を対象に、製法 B ([REDACTED]L) 及び製法 C の本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、製法 B ([REDACTED]L) 又は製法 C の本薬 10mg/kg

を3週間間隔で4回静脈内投与し、その後は12週間間隔で反復静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された（下表）。

本薬の初回投与時における C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比（製法 C/製法 B（ L）） [90%信頼区間（以下、「CI」）] はそれぞれ 0.99 [0.90, 1.10] 及び 0.99 [0.88, 1.13] であり、BE の判定基準（0.80~1.25）を満たした。

ベースライン及び本薬投与後の両方で抗イピリムマブ抗体の測定が行われた患者のうち、本薬投与後に抗イピリムマブ抗体が検出された患者は 2/70 例（2.9%）であったが、いずれの患者においても中和抗体は検出されなかった。

製法 B（ L）及び製法 C の本薬の PK パラメータ

原薬の製法	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^{*1} (h)	AUC_{21d} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}^{*2}$ (day)	CL^{*2} (mL/h)	V_{ss}^{*2} (L)
B（ L）	37	253 ^{*3} (29)	2.0 ^{*3} (1.4, 6.0)	40,374 ^{*4} (25)	15.5±6.9 ^{*4}	13.6±6.1 ^{*4}	6.2±1.3 ^{*4}
C	38	251 (24)	2.5 (1.4, 6.0)	40,086 ^{*5} (29)	15.2±8.7 ^{*5}	14.2±7.6 ^{*5}	6.3±2.0 ^{*5}

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：算術平均±標準偏差、*3：n=36、*4：n=33、*5：n=36

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

固形癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬と他の薬剤との併用投与時について検討された。

（1）国内第 I 相試験（5.3.5.2.2：CA184113 試験<20 年 月~20 年 月>）

切除不能な進行非小細胞肺癌患者 15 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、本薬とパクリタキセル（以下、「PTX」）及びカルボプラチン（以下、「CBDCA」）（以下、「PTX/CBDCA」）との併用投与時における本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験は、導入期及び維持期から構成された。用法・用量は、導入期（24 週まで）では、3 週間を 1 サイクルとして、第 1~6 サイクルの第 1 日目に PTX 1 回 175mg/m² 及び CBDCA（ AUC 6mg·min/mL 相当量）を静脈内投与し、第 3~6 サイクルの第 1 日目に本薬 3 又は 10mg/kg を静脈内投与、維持期（24 週以降）では、本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を 12 週間間隔で反復静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。初回投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬 3 及び 10mg/kg 投与時の血清中本薬濃度は、用量に伴って増加した。本薬の V_{ss} は、ヒト血漿容積（約 3L）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較してわずかに高値を示した。なお、本薬、PTX 及び CBDCA の間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している（「(4) 薬物相互作用試験」の項参照）。

抗イピリムマブ抗体の測定が行われた 12 例において、抗イピリムマブ抗体の発現は認められなかった。なお、中和抗体は測定されなかった。

初回投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^{*1} (h)	AUC_{21d} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}^{*2}$ (day)	CL^{*2} (mL/h)	V_{ss}^{*2} (L)
3	72.8 (12)	2.8 (1.4, 4.1)	12,632 (12)	13.3±3.6	12.1±2.1	5.0±0.9
10	201 (21)	4.0 (1.5, 23.8)	36,489 (21)	11.3±2.8	14.8±3.7	5.5±1.2

幾何平均値（変動係数%）、n=6、*1：中央値（範囲）、*2：算術平均値±標準偏差

（2）海外第 I 相試験（5.3.3.2.1：MDX010-15 試験<20 年 月~20 年 月>）

根治切除不能な悪性黒色腫患者 88 例（PK 解析対象は 78 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、①製法 A の本薬 1 回 3mg/kg を第 1、57 及び 85 日目に静脈内投与、②製法 B（ L）の本薬 1 回 2.8 又は 5mg/kg を第 1、57 及び 85 日目に静脈内投与、③製法 B（ L）の本薬 1 回 7.5、10、15 及び 20mg/kg

を単回静脈内投与、並びに④製法 B () の本薬 10mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。

本薬単回投与時及び反復投与の初回投与時では、検討された用量範囲 (2.8~20mg/kg) において、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比を下回って増加する傾向が認められた。当該理由は明らかではない、と申請者は説明している。また、初回投与時に対する、2.8 及び 3mg/kg 投与群の第 57 日目、5mg/kg 投与群の第 85 日目並びに 10mg/kg 投与群の第 64 日目の AUC_{21d} に基づく累積係数は、それぞれ 1.26、1.49、1.40 及び 1.47 であった。

本薬単回投与時の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} *1 (h)	AUC _{21d} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{1/2} *2 (day)	CL*2 (mL/h)	V _{ss} *2 (L)
7.5	6	292 (23.1)	2.0 (1.5, 2.5)	44,853 (22)	70,847 (19.4)	16.1±6.7	8.9±2.1	4.7±1.1
10	7	300 (24.4)	2.0 (1.5, 7.0)	37,706 (24)	60,099 (43.0)	15.3±8.3	15.7±6.2	6.7±2.3
15	6	440 (7.47)	3.3 (1.5, 22.0)	67,107 (11)	98,325 (22.8)	16.5±6.0	13.6±2.2	6.2±1.9
20	11	533 (32.8)	3.0 (1.4, 5.5)	64,808 (23)	78,258 (46.4)	12.4±8.3	21.9±11.5	6.1±1.8

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 算術平均±標準偏差

本薬の反復投与時の PK パラメータ

投与日	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} *1 (h)	AUC _{21d} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{1/2} *2 (day)	CL*2 (mL/h)	V _{ss} *2 (L)
1	2.8	13	79.9 (23.6)	2.5 (1.5, 5.5)	12,081 (44)	19,583 (74.2)	16.0±9.5	12.8±6.8	5.5±2.1
	3.0	12	84.5 (38.2)	1.75 (1.5, 4.0)	12,383 (32)	19,596 (67.7)	17.3±11.0	13.8±8.1	5.9±1.6
	5.0	10	162 (27.9)	3.5 (1.5, 5.5)	26,875 (23)	42,337 (31.9)	16.0±10.9	11.6±5.2	5.4±1.9
57	2.8	7	108 (38.3)	2.5 (1.3, 4.0)	15,206 (30)	—	11.3±2.7*3	—	—
	3.0	5	103 (67.9)	3.0 (1.5, 24.0)	18,396 (33)	—	13.4±9.4*4	—	—
	5.0	3	213 (59.9)	2.0 (1.7, 4.8)	32,136 (15)	—	11.8*5	—	—
64	10	13	441 (35.6)	2.5 (1.3, 48.0)	55,433 (36)	—	15.0±9.4*6	—	—
85	2.8	4	257 (50.7)	2.3 (1.3, 4.0)	25,707 (42)	—	29.2, 19.8*7	—	—
	3.0	2	96.7, 184	2.5, 5.0	27,581*5	—	2.9, 18.6	—	—
	5.0	3	237 (32.0)	2.5 (1.6, 5.5)	37,670 (30)	—	17.6, 16.0*7	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*2: 算術平均±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*3: n=6、*4: n=4、*5: n=1、*6: n=12、*7: n=2

(3) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2.3 : CA184008 試験<20 年 月~20 年 月>)

前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 155 例 (PK 解析対象は 5 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本試験は、導入期及び維持期から構成された。用法・用量は、導入期では、本薬 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内投与、維持期では、本薬 1 回 10mg/kg を 12 週間間隔で反復静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された (下表)。

初回投与時に対する 3 回目投与時の AUC_{21d} に基づく累積係数は 1.46 であった。ベースライン及び本薬投与後の両方で抗イピリムマブ抗体の測定が行われた患者のうち、本薬投与後に抗イピリムマブ抗体が検出された患者は 1/142 例 (0.7%) であった。なお、中和抗体は検討されたいずれの患者においても陰性であった。

本薬の PK パラメータ

投与回 (回)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} *1 (h)	AUC _{21d} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{1/2} *2 (day)	CL*2 (mL/h)	V _{ss} *2 (L)
1	200 (16)	1.6 (1.6, 1.7)	36,110 (24)	45,547 (32)	8.9±2.1	16.2±3.1	5.0±0.5
3	251 (24)	1.6 (1.5, 1.6)	52,713 (17)	—	16.9±7.1	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、n=4、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: 算術平均値±標準偏差

(4) 薬物相互作用試験

海外第 I 相試験 (5.3.4.2.3 : CA184078 試験<20 年 月~20 年 月>)

前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者 59 例 (PK 解析対象は 59 例) を対象に、本薬と PTX/CBDCA 又はダカルバジン (以下、「DTIC」) との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、①第 1 日目に PTX 1 回 175mg/m² 及び CBDCA (AUC 6mg・min/mL 相当量)、第 1 サイクルの第 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与、②第 1 日目に DTIC 1 回 850mg/m²、第 1 サイクルは第 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与、並びに③第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与することとされた。

本薬単独投与時及び各薬剤併用投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。本薬単独投与時に対する PTX/CBDCA との併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.93 [0.77, 1.14] 及び 0.87 [0.69, 1.09] であり、本薬単独投与時に対する DTIC との併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.98 [0.80, 1.21] 及び 0.92 [0.76, 1.11] であった。

ベースライン及び本薬投与後の両方で抗イピリムマブ抗体の測定が行われた患者のうち、抗イピリムマブ抗体が検出された患者は 4/56 例 (7.1%) であった。なお、中和抗体は測定されたいずれの患者においても陰性であった。

本薬の PK パラメータ

	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} *1 (h)	AUC _{21d} (µg・h/mL)	T _{1/2} *2 (day)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)
本薬単独	12	251 (34)	1.6 (1.5, 4.0)	54,040 (28)	15.3±4.6	10.2 (44)	5.1 (29)
PTX/CBDCA 併用	14	235 (29)	1.5 (1.5, 24.0)	46,925 (36)	13.9±7.5	11.6 (50)	5.1 (25)
DTIC 併用	14	247 (35)	4.0 (1.5, 24.6)	49,569 (25)	13.4±4.5	11.2 (34)	4.9 (21)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 平均値±標準偏差

また、各薬剤単独投与時及び本薬併用投与時の PTX、DTIC 及び DTIC の主要代謝物である 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド (以下、「AIC」) の PK パラメータは下表のとおりであった。なお、CBDCA の主な排泄経路は腎排泄であること (Cancer Res 1984; 44: 1693-7、Nagoya J Med Sci 2014; 76: 1-9)、及び本薬は腎排泄されないと考えられること (「(10) 腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響」の項参照) を考慮すると、本薬と CBDCA との間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられることから、本試験において CBDCA の PK は検討しなかった、と申請者は説明している。

PTX/CBDCA 投与時に対する本薬併用投与時の PTX の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.96 [0.79, 1.17] 及び 1.07 [0.95, 1.20] であった。また、DTIC 単独投与時に対する本薬併用投与時の DTIC の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.85, 1.24] 及び 0.91 [0.76, 1.10] であり、AIC の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [0.97, 1.15] 及び 0.97 [0.89, 1.06] であった。

PTX、DTIC 及び AIC の PK パラメータ

測定対象	測定日 (日)	n	C _{max} (µg/mL)	T _{max} *1 (h)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	T _{1/2} *2 (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
PTX	1	20	3.4 (23)	3.0 (2.9, 4.3)	12.4 (24)	10.3±1.6	27.9 (28)	—
	43*3	14	3.2 (26)	3.0 (1.5, 9.5)	13.4 (24)	10.4±2.7	25.4 (26)	206 (31)
DTIC	1	19	18.2 (37)	1.0 (1.0, 2.8) *4	47.4 (68)	2.1±0.9	34.3 (52)	—
	43*3	16	18.6 (30)	1.0 (1.0, 1.1) *5	41.1 (55)	2.1±0.9	37.1 (49)	108 (31)
AIC	1	19	3.6 (36)	1.0 (1.0, 2.8)	17.7 (26) *4	2.2±1.0*4	91.7 (28)	—
	43*3	17	4.0 (40)	1.0 (1.0, 2.5) *6	17.4 (36) *6	2.2±0.8*6	88.8 (37)	343 (47)

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: 平均値±標準偏差、*3: 本薬併用時、*4: n=18、*5: n=15、*6: n=16

以上より、申請者は、本薬と PTX/CBDCA 又は DTIC との間で、薬物動態学的薬物相互作用

用が生じる可能性は低いと考える、と説明している。

(5) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

根治切除不能な悪性黒色腫患者 82 例 (PK 解析対象は 79 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化試験 (CA184004 試験) において、本薬が QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。用法・用量は、導入期では、本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を 3 週間間隔で 4 回静脈内投与、維持期では、本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を 12 週間間隔で反復静脈内投与することとされた。

Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔 (以下、「QTcF」) のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) の最大値 [90%CI] (msec) は、3mg/kg 投与群では第 64 日目の投与開始後 150 分で 4.00[-4.12, 12.1]、10mg/kg 投与群では第 64 日目の投与開始後 90 分で 4.68[-0.27, 9.64] であった。3mg/kg 群 2/34 例及び 10mg/kg 群 5/38 例において、Bazett 法を用いて補正した QT 間隔 (以下、「QTcB」) について、本薬の投与後に 450msec を上回る延長が認められたが、QTcB 延長はすべて Grade 1 であった。なお、当該 7 例のうち、本薬の投与後に 450msec を上回る QTcF の延長が認められたのは 3mg/kg 投与群の 1 例のみであった。3 及び 10mg/kg 投与群において、QTcB のベースラインからの変化量が 60msec を上回る患者は認められなかった。

以上より、申請者は、本薬 3 及び 10mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与した際に、本薬は QTc 間隔に対して臨床上問題となる影響を及ぼさないと考える、と説明している。

(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外第 I 相試験 (CA184078 試験)、海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) の計 6 試験で得られた本薬の PK データ (785 例、3,200 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM ver.7.1.2) を用いた母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL に対する共変量として、年齢、体重、性別、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」)、推定糸球体濾過量 (以下、「eGFR」)、DTIC の併用の有無、米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification (以下、「NCI-ODWG」) に基づく肝機能分類、免疫原性、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (以下、「ECOG PS」)、及び抗悪性腫瘍剤による前治療の有無が検討され、中央コンパートメントの分布容積 (以下、「VC」)) に対する共変量として、体重及び性別が検討された。その結果、本薬の CL に対する有意な共変量として、性別、体重、LDH、ECOG PS 及び eGFR が、VC に対する有意な共変量として、性別及び体重が選択された。また、当該共変量が本薬の CL 及び VC に及ぼす影響の程度を検討した結果、CL に対しては体重及び LDH が、VC に対しては体重が臨床上に重要な予測因子であることが示唆された。

申請者は、本解析結果について、以下のように説明している。

- 本薬の CL 及び VC は、体重に伴い増加することが推定されたことから、本薬を体重当たりの用量で投与することが妥当であると考え。
- LDH 値が基準値上限 (以下、「ULN」) の 5 倍であった患者では、LDH 値が施設基準値内の患者と比較して、本薬の CL が 28.0%上昇することが推定された。CL の上昇率を 28%とした場合 (本薬 3mg/kg 投与時では、 $C_{min,ss}$ が約 6.5 μ g/mL 減少した場合に相当)、本薬の曝露量と全生存期間 (以下、「OS」) との関連を検討した結果 (「(8) 1) 曝露量と有効性の関連」の項参照) に基づくと、本薬の曝露量の低下に伴い OS のハザード比は約 0.067 上昇すると推定されたが、本薬 3mg/kg 投与時の $C_{min,ss}$ から算出した OS のハザード比の範囲 (0.676~0.945) を考慮すると、当該ハザード比の上昇が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

また、上記の PPK 解析において、本薬の用量比例性を検討した結果、0.3~10mg/kg の用量範囲で、本薬の PK に用量比例性が認められた。

なお、申請者は、上記の PPK 解析を実施する前に、4 つの海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) から得られた PK データ (498 例、2,089 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデル (NONMEM ver.VI) を用いた PPK 解析を実施し、ブデソニドの併用の有無及びヒト白血球抗原 (以下、「HLA」) -A2*0201 陽性/陰性が本薬の PK に及ぼす影響を検討した結果、本薬の CL に対する有意な共変量としてブデソニドの併用の有無及び HLA-A2*0201 陽性/陰性は選択されなかった、と説明している。

(7) 薬力学に関する検討

CA184004試験において、T細胞の活性化に及ぼす本薬の影響が検討され、3mg/kg群及び10mg/kg群いずれにおいても、本薬投与後に活性化したT細胞の割合が増加し、3mg/kg群と10mg/kg群との間で明確な差異は認められなかった。また、3mg/kg群を対象に、前治療歴の有無別に、T細胞の活性化に及ぼす本薬の影響が検討され、前治療歴のない患者及び前治療歴を有する患者のいずれにおいても、本薬投与後に活性化したT細胞の割合が増加し、前治療歴の有無で明確な差異は認められなかった。

(8) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性の関連

海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) の試験結果に基づき、本薬の曝露量* ($C_{min,ss}$) と OS との関連を検討した結果、本薬の $C_{min,ss}$ の増加と OS の延長との間に関連が認められた。

*: 非線形混合効果モデル (NONMEM ver.7.1.2) (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いた PPK 解析の最終モデルから推定された。

2) 曝露量と安全性の関連

海外第 I 相試験 (CA184078 試験)、海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) の試験結果に基づき、本薬の曝露量* ($C_{min,ss}$) と消化管、皮膚及び肝胆道系の免疫関連の有害事象 (以下、「irAE」) 並びに全 irAE (消化管、皮膚、肝胆道系、内分泌、神経系又はその他) の発現率との関連を検討した結果、本薬の $C_{min,ss}$ の増加と Grade 2 及び 3 以上の irAE の発現率の増加との間に関連が認められた。

*: 非線形混合効果モデル (NONMEM ver. 7.1.2) (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を用いた PPK 解析の最終モデルから推定された。

(9) 肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬の消失に肝機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析 (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) により本薬の PK に及ぼす肝機能*1 の影響を検討した。その結果、正常肝機能 (708 例)、軽度肝機能障害 (76 例) 及び中等度肝機能障害 (1 例) の患者における本薬の CL の幾何平均値 [90%CI] (mL/h) は、それぞれ 15.2 [15.1, 15.3]、17.3 [16.9, 17.8] 及び 20.7*2 であり、軽度の肝機能障害患者における本薬の CL は、肝機能が正常な患者と明確な差異は認められなかったことから、軽度の肝機能障害が本薬の CL に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えるこ

と。また、中等度の肝機能障害患者数は限られており、当該患者の評価には限界があるが、軽度の肝機能障害患者のデータから、中等度の肝機能障害においても本薬の CL に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

- PPK 解析において、肝機能 (NCI-ODWG に基づく肝機能分類) は、本薬の PK パラメータに対する共変量として選択されなかったこと (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

*1: 正常肝機能: 総ビリルビン (以下、「TBI」) \leq ULN かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) \leq ULN、軽度肝機能障害: $ULN < TBI \leq 1.5 \times ULN$ 又は $AST > ULN$ 、中等度肝機能障害: $1.5 \times ULN < TBI \leq 3 \times ULN$ 、重度肝機能障害: $3 \times ULN < TBI$ に分類。

*2: 個別値。

また、申請者は、①重度の肝機能障害患者*について臨床試験成績が得られていないこと、②本薬の投与により肝障害が発現する可能性があること等から、重度の肝機能障害患者*に対しては、本薬を慎重に投与する必要があると考える、と説明している。なお、海外第Ⅲ相試験 (MDX010-20 試験) において中等度肝機能障害患者が 6 例組み入れられ、本薬の投与により肝機能障害が悪化した患者は認められなかったことから、中等度肝機能障害患者において、本薬の投与により肝機能障害が悪化する可能性は低いと考える、と説明している。

*: 投与開始時に $AST \geq 5 \times ULN$ 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) $\geq 5 \times ULN$ 及び $TBI \geq 3 \times ULN$ の患者。

(10) 腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬の消失に腎機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は、高分子化合物 (分子量: 約 150,000) であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析 (「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) により本薬の PK に及ぼす腎機能*の影響を検討した。その結果、正常腎機能 (350 例)、軽度腎機能障害 (349 例)、中等度腎機能障害 (82 例) 及び重度腎機能障害 (4 例) の患者における本薬の CL の幾何平均値 [90%CI] (mL/h) は、それぞれ 16.3 [16.1, 16.6]、14.7 [14.6, 14.9]、14.4 [14.1, 14.8] 及び 14.2 [13.3, 15.2] であり、軽度及び中等度の腎機能障害患者における本薬の CL は、腎機能が正常な患者と同程度であったことから、軽度及び中等度の腎機能障害が本薬の CL に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えること。また、重度の腎機能障害患者数は限られており、当該患者の評価には限界があるが、軽度及び中等度の腎機能障害患者のデータから、重度の腎機能障害においても本薬の CL に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

*: 正常腎機能: $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、軽度腎機能障害: $60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、中等度腎機能障害: $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、重度腎機能障害: $15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ に分類。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK における国内外差について

申請者は、本薬の PK における国内外差について、以下のように説明している。

悪性黒色腫患者を対象に本薬 3mg/kg を反復静脈内投与した国内第Ⅱ相試験 (CA184396 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (CA184004 試験及び CA184022 試験) における 1 回目及び 3 回

目の本薬投与開始後の血清中本薬濃度は下表のとおりであり、日本人と外国人との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった。

本薬 3mg/kg 反復投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

	投与 1 回目				投与 3 回目			
	n	投与開始後 1.5 時間	n	2 回目の投与前	n	投与開始後 1.5 時間	n	4 回目の投与前
日本人	20	62.4±22.5	14	16.9±4.3	16	81.5±21.8	14	18.4±5.6
外国人	80	61.4±15.3	32	15.6±9.1	26	71.2±16.2	30	15.8±9.2

算術平均値±標準偏差

外国人の悪性黒色腫患者の PK データに基づく PPK 解析で得られたモデル (「提出された資料の概略」(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) を、国内第 I 相試験 (CA184113 試験)、国内第 II 相試験 (CA184396 試験) 及び海外第 II 相試験 (CA184041 試験) から得られた PK データ (223 例、1,601 測定時点) を統合して更新し、PPK 解析が実施された。その結果、本薬の CL 及び VC に対する有意な共変量として人種は選択されなかった。また、最終モデルを用いて日本人及び外国人における本薬 3mg/kg を反復静脈内投与した際の PK パラメータを推定した結果は下表のとおりであり、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった。

本薬 3mg/kg 反復投与時の PK パラメータの推定値

	n	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} *1 (µg/mL)	A _{1/2} *2 (h)	B _{1/2} *3 (day)	AUC _{ss} (mg·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
日本人	20	80.5±19.8	21.4±11.6	34.8±13.0	27.8±2.7	19.0±6.8	17.5±6.6	150±50	82.0±8.3
外国人	101	76.9±20.2	19.4±14.1	33.3±16.0	31.4±2.6	16.3±6.1	16.8±8.1	210±90	94.3±9.9

算術平均値±標準偏差、*1: 定常状態における平均血中濃度、*2: 分布相の消失半減期、*3: 消失相の消失半減期

以上より、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請用法・用量 (本薬 3mg/kg を 3 週間間隔で 4 回投与) で本薬を投与した際の PK の比較は投与開始後 1.5 時間の血清中本薬濃度及び血清中トラフ濃度のみであることから、本薬の PK の国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。

(2) 本薬の PK 及び安全性に対する抗イピリムマブ抗体の影響について

本薬投与前に抗イピリムマブ抗体が陰性で、本薬投与後に抗イピリムマブ抗体が陽性となった患者の割合は、① [] 法を用いて検討された海外第 III 相試験 (MDX010-20 試験) では 0% (0/511 例)、② [] 法を用いて検討された海外第 I 相試験 (CA184078 試験及び CA184087 試験)、海外第 II 相試験 (CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) では 2.3% (19/830 例)、③ [] 法を用いて検討された国内第 I 相試験 (CA184113 試験) 及び国内第 II 相試験 (CA184396 試験) では 6.3% (2/32 例) であった。

申請者は、検体中の本薬が抗イピリムマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性について、以下のように説明している。

- [] 法において、抗イピリムマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、10µg/mL であった。[] 法を用いて検討された海外臨床試験において、本薬 10mg/kg 投与時の導入期における C_{min} 中央値は 50.2µg/mL であり、10µg/mL を超えたことから、検体中の本薬が抗イピリムマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能

性は否定できないと考える。

- [] 法において、抗イピリムマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。[] 法を用いて検討された国内臨床試験において、本薬 10mg/kg 投与時の導入期における C_{\min} の最大値は 50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えていないことから、検体中の本薬が抗イピリムマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、以下の点を考慮すると、抗イピリムマブ抗体が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低い、と説明している。

- CA184396 試験で認められた抗イピリムマブ抗体陽性例 2 例*について、抗イピリムマブ抗体が検出された時点での血清中本薬濃度は、1 例では 14.0 (第 43 日目) 及び 13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (第 64 日目) であり、他の 1 例では 12.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (第 22 日目) であった。一方、抗イピリムマブ抗体陰性例について、第 22、43 及び 64 日目における血清中本薬濃度の幾何平均値 (変動係数%) (第 22 日目は 15 例、第 43 及び 64 日目は 12 例) は、それぞれ 13.2 (27)、16.3 (26) 及び 17.9 (32) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。以上より、抗イピリムマブ抗体陽性例と抗イピリムマブ抗体陰性例との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析 (「<提出された資料の概略> (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照) の結果、陽性例における本薬の CL は、抗イピリムマブ抗体陰性例と比較して 14% 高値を示したものの、統計学的に有意な差は認められなかったこと。

*: [] 法を用いた臨床試験における抗イピリムマブ抗体陽性例は、CA184396 試験のみで認められた。

さらに、申請者は、抗イピリムマブ抗体陽性例における本薬の安全性について、臨床試験において認められた抗イピリムマブ抗体陽性例は限られているものの、陰性例と比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められておらず、抗イピリムマブ抗体が本薬の安全性に及ぼす影響はないと考える、と説明している。

機構は、以下のように考える。

検討された抗イピリムマブ抗体陽性例は少数であることから、提出された臨床試験成績を基に、抗イピリムマブ抗体が本薬の PK 及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であると考え。したがって、本薬の PK 及び安全性に及ぼす抗イピリムマブ抗体の影響については、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、第 II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 II 相試験 3 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第 II 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相試験 3 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 1 試験及び観察試験 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CA184113	I	進行非小細胞肺癌患者	15	導入期 (24 週目まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に PTX 1 回 175mg/m ² 及び CBDCA 1 回 AUC 6mg・min/mL 相当量 (第 6 サイクルまで) 及び本薬 1 回 3 又は 10mg/kg (第 3~6 サイクル) を静脈内投与。 維持期 (24 週目以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を静脈内投与。	安全性
	国内	CA184396	II	根治切除不能な悪性黒色腫患者	26	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 3mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。	有効性 安全性
	海外	CA184022	II	前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	217* ①73 ②72 ③72	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回①0.3、②3 又は③10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回①0.3、②3 又は③10mg/kg を静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	CA184004	II	根治切除不能な悪性黒色腫患者	82* ①40 ②42	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回①3 又は②10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回①3 又は②10mg/kg を静脈内投与。	有効性 安全性
	海外	MDX010-08	II	前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	76* ①40 ②36	4 週間を 1 サイクルとして、①第 1 日目に本薬 1 回 3mg/kg (第 4 サイクルまで) 又は②第 1 日目に本薬 1 回 3mg/kg (第 4 サイクルまで) 及び第 1~5 日目に DTIC 250mg/m ² (第 6 サイクルまで) を静脈内投与。	有効性 安全性
	海外	MDX010-20	III	前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	676* ①403 ②137 ③136	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬、gp100* ² 又はプラセボ (第 4 サイクルまで) を以下の用量で静脈内又は皮下投与。 ①本薬 1 回 3mg/kg (静脈内) 及び gp100 (皮下)。 ②本薬 1 回 3mg/kg (静脈内) 及びプラセボ (皮下)。 ③プラセボ (静脈内) 及び gp100 (皮下)。	有効性 安全性
参考	国内	CA184202	II	前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	21	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg (第 4 サイクルまで) 及び DTIC 1 回 850mg/m ² (第 8 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与。	有効性 安全性
	海外	CA184087	I	根治切除不能な悪性黒色腫患者	99	導入期 (12 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg (製法 B (■)L) 又は製法 C) (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (12 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg (製法 B (■)L) 又は製法 C) を静脈内投与。	安全性 PK
	海外	MDX010-15	I	根治切除不能な悪性黒色腫患者	90	①本薬 1 回 3mg/kg (製法 A) 又は 2.8 若しくは 5mg/kg (製法 B) を第 1、57 及び 85 日目に静脈内投与。 ②本薬 1 回 7.5、10、15 又は 20mg/kg (製法 B (■)L) を単回静脈内投与 ③3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 (製法 B (■)L) 1 回 10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。	安全性 PK
	海外	CA184078	I	前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	72	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に PTX 175mg/m ² 及び CBDCA AUC 6mg・min/mL 相当量 (第 8 サイクルまで) を静脈内投与、並びに第 3 日目に本薬 10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 10mg/kg を静脈内投与。	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
	海外	CA184007	II	根治切除不能な悪性黒色腫患者	115*1 ①58 ②57	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与、及び①ブデソニド又は②プラセボを経口投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与。	有効性 安全性 PK
	海外	CA184008	II	前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	226	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg (第 4 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 10mg/kg を静脈内投与。	有効性 安全性 PK
	海外	CA184041	II	前治療歴のない進行肺癌患者	334*1 ①113 ②110 ③111	3 週間を 1 サイクルとして、①～③を投与。 ①本薬 1 回 10mg/kg (第 4 サイクル以降はプラセボ)、PTX 及び CBDCA (第 6 サイクルまで) を静脈内投与。 ②本薬 1 回 10mg/kg (第 2 サイクルまではプラセボ)、PTX 及び CBDCA (第 6 サイクルまで) を静脈内投与。 ③プラセボ、PTX 及び CBDCA (第 6 サイクルまで) を静脈内投与。	有効性 安全性 PK
	海外	CA184024	III	前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者	502*1 ①250 ②252	導入期 (24 週まで) : 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①本薬 1 回 10mg/kg (第 4 サイクルまで) 又は②プラセボ、及び DTIC 1 回 850mg/m ² (第 8 サイクルまで) を静脈内投与。 維持期 (24 週以降) : 12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①本薬 1 回 10mg/kg 又は②プラセボを静脈内投与。	有効性 安全性 PK

PTX : パクリタキセル、CBDCA : カルボプラチン、PK : 薬物動態、DTIC : ダカルバジン、*1 : 無作為化された例数、*2 : 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド (未承認)

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2-2 : CA184113 試験<20 年 月~20 年 月>)

進行非小細胞肺癌患者 (目標症例数 : 各用量 3~6 例) を対象に、本薬と PTX/CBDCA との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に PTX 1 回 175mg/m² 及び CBDCA 1 回 AUC 6mg・min/kg 相当量を静脈内投与 (第 6 サイクルまで) し、本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を 90 分かけて静脈内投与 (第 3 サイクルから第 6 サイクルまで) することとされた (導入期 : 24 週まで)。24 週以降は、12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に導入期と同じ投与量の本薬を 90 分かけて静脈内投与することとされた (維持期)。

登録された 15 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2-1 : CA184396 試験<20 年 月~実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 18 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 3mg/kg を 90 分かけて静脈内投与 (第 4 サイクルまで) することとされた。

本試験に登録された26例のうち、本薬が投与された20例がFull analysis set(以下、「FAS」)とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。有効性について、修正WHO規準*による治験責任医師判定に基づく奏効例が認められた。安全性について、投与期間中又は最終投与後90日以内の死亡は、5例に認められた。死因はいずれも疾患進行であった。

*: WHO規準 (Cancer 1981; 47: 207-14) を申請者が改変した規準。

定義

測定可能病変	二つの直行する直径により正確に測定することができ、少なくとも一方の直径が20mm以上、かつもう一方の直径が10mm以上の病変（スライス厚5mmのスパイラルCTでは10mm×10mmの場合）。病変部位は最大径とそれに直行する直径の積。
測定不能病変	一次元で測定できる病変又は小病変（少なくとも一方の直径が20mm以上（スパイラルCTでは10mm）でない病変）、過去の照射部位に発現した病変（放射線療法完了後に新病変として確認された病変を除く）、骨病変、軟膜・髄膜病変、腹水、胸水、心嚢液貯留、皮膚・肺リンパ管炎、組織学的・細胞学的に確認されておらず画像検査により経過観察されている腹部腫瘍、及び嚢胞性病変
標的病変	すべての測定可能病変は、スクリーニング時に1臓器あたり最大5病変まで、合計10病変までを標的病変とする。皮膚病変も最大5病変までとする。スクリーニング時に標的病変の直径の積の和（SPD）を算出し、ベースラインとする。
効果判定規準	<p><u>標的病変</u></p> <p>CR：すべての標的病変の完全な消失 PR：ベースラインと比較してSPDが50%以上減少 SD：CR、PR及びPDの規準に該当しない 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）</p> <p><u>非標的病変</u></p> <p>CR：すべての非標的病変の完全な消失 IR/PR：不変又は1カ所以上の非標的病変の残存を伴う変化 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浸出液に悪性細胞がみられていない場合を除く） 不明：判定不能（画像が不鮮明のためなど）</p>
新病変	<p><u>新病変</u></p> <p>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）</p>
総合効果判定	標的病変、非標的病変、新病変により総合的に評価する。

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、IR：不完全奏効

最良総合効果の評価

12週以前の総合効果	12週時の総合効果	12週以降の総合効果	最良総合効果
CR [†]	問わない	問わない	CR
PR [†]	CR [†] 以外	CR [†] 以外	PR
	PR [†]	CR [†]	CR
	CR [†]	問わない	CR
PD、SD、PR ^{††} 、CR ^{††} 又はデータなし	CR [†]	問わない	CR
	PR [†]	CR [†] 以外	PR
		CR [†]	CR
	SD、CR ^{††} 又はPR ^{††}	CR [†]	CR
		PR [†]	PR
PD、SD、PR ^{††} 、CR ^{††} 又はデータなし	PD	問わない	SD
SD、PR ^{††} 、CR ^{††} 又はデータなし	PD	問わない	PD
PD	PD又はデータなし	問わない	PD

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、†：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

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.2-4 : CA184022 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：210 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 66 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1 回 0.3、3 又は 10mg/kg を 90 分かけて静脈内投与（第 4 サイクルまで）することとされた（導入期：24 週まで）。24 週以降は、12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に導入期と同じ投与量の本薬を 90 分かけて静脈内投与することとされた（維持期）。

本試験では、無作為化された 217 例（0.3mg/kg 群 73 例、3mg/kg 群 72 例、10mg/kg 群 72 例）が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、ITT 集団のうち、本薬が投与された 214 例（0.3mg/kg 群 72 例、3mg/kg 群 71 例、10mg/kg 群 71 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 70 日以内の死亡は、0.3mg/kg 群 18 例、3mg/kg 群 18 例、10mg/kg 群 19 例に認められた。疾患進行（0.3mg/kg 群 16 例、3mg/kg 群 15 例、10mg/kg 群 18 例）以外の死因は、0.3mg/kg 群で肺塞栓症及び死因不明各 1 例、3mg/kg 群で急性心筋梗塞、気道感染及び死因不明各 1 例、10mg/kg 群で多臓器不全 1 例であり、このうち、3mg/kg 群の気道感染*では、本薬との因果関係は否定されなかった。

*：6■■歳男性。本薬の投与開始後 42 日目（本薬の最終投与日は 25 日目）に気道感染（Grade 3）を発現し入院した。好中球減少は認めず、抗生剤投与が行われたが、51 日目に気道感染のため死亡。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.4.2-1 : CA184004 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：80 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 14 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 1 回 3 又は 10mg/kg を 90 分かけて静脈内投与（第 4 サイクルまで）することとされた（導入期：24 週まで）。24 週以降は、12 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に導入期と同じ投与量の本薬を 90 分かけて静脈内投与することとされた（維持期）。

本試験では、無作為化された 82 例（3mg/kg 群 40 例、10mg/kg 群 42 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 70 日以内の死亡は、3mg/kg 群 8/40 例、10mg/kg 群 8/42 例に認められた。疾患進行（3mg/kg 群 7 例、10mg/kg 群 6 例）以外の死因は、3mg/kg 群では大腸穿孔 1 例、10mg/kg 群では突然死及び呼吸困難 1 例であり、このうち、3mg/kg 群の大腸穿孔*1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

*：6■■歳男性。本薬の投与開始後 42 日目（本薬の最終投与日は 21 日目）に下痢（Grade 3）を発現し入院した。ステロイド投与、補液等が行われた。50 日目に大腸内視鏡検査にて、非特異的大腸炎を認めた。58 日目に腹部レントゲン検査にて、穿孔の所見を認め、同日外科的手術が行われた。大腸穿孔、慢性腹膜炎、巨大結腸、敗血症性ショックを伴う潰瘍性・壊死性汎大腸炎と診断され、59 日目に腸管穿孔のため死亡。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2 : MDX010-08 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：46 例）を対象に、本薬と DTIC との併用（以下、「本薬/DTIC」）投与の安全性等を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬/DTIC 群では、第 1 日目に本薬 1 回 3mg/kg

を90分かけて静脈内投与（第4サイクルまで）、第1～5日目にDTIC 1回250mg/m²を静脈内投与（第6サイクルまで）し、本薬群では、第1日目に本薬1回3mg/kgを90分かけて静脈内投与（第4サイクルまで）することとされた。

本試験では、無作為化された76例（本薬/DTIC群36例、本薬群40例）のうち、本薬が投与された72例（本薬/DTIC群35例、本薬群37例）、及び本試験に不適格であり無作為化されなかったがコンパッションエートユースとして本薬が投与された2例の合計74例（本薬/DTIC群35例、本薬群39例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後70日以内の死亡は、本薬/DTIC群で2例、本薬群で3例に認められた。疾患進行（本薬/DTIC群1例、本薬群2例）以外の死因は、本薬/DTIC群で多臓器不全*1例、本薬群で肺塞栓症/敗血症*21例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

*1: 61歳男性。本薬の投与開始後57日目（本薬の最終投与日）に頭部ふらふら感、嗜眠、低血圧を発現し入院した。著明な肝酵素値上昇及び腎機能不全を認め、抗生剤、昇圧剤等が投与された。58日目に多臓器不全のため死亡。

*2: 61歳男性。本薬の投与開始後30日後以降（本薬の最終投与日は85日目）、両くるぶし腫脹（Grade 2）、咯血（Grade 1）、左側胸痛及び胸部圧迫感（Grade 2）を発現し入院した。精査の結果、肺塞栓症と診断され、抗凝固薬等が投与された。108日目に自宅で倒れているところを発見され、肺塞栓症又は敗血症のため死亡。

4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：MDX010-20試験<2017年11月～2018年12月>）

前治療歴*1を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者*2（目標症例数：750例）を対象に、本薬とgp100*3との併用（以下、「本薬/gp100」）投与（本薬/gp100群）と、プラセボとgp100との併用（以下、「プラセボ/gp100」）投与（gp100群）の有効性及び安全性を比較すること等を目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外125施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本薬1回3mg/kg又はプラセボを90分かけて静脈内投与し、その直後にgp100又はプラセボを皮下投与することとされ*4、第4サイクルまで投与することとされた（導入期）。また、導入期の治療に有効性*5が認められ、忍容可能であった患者に対しては、腫瘍増大後に導入期と同じ治験薬を投与することが許容された（以下、「再導入」）。

本試験では、無作為化された676例（本薬/gp100群403例、本薬/プラセボ群（以下、「本薬群」）137例、gp100群136例）が、ITT集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与された643例（本薬/gp100群380例*6、本薬群131例、gp100群132例*6）が安全性の解析対象集団とされた。

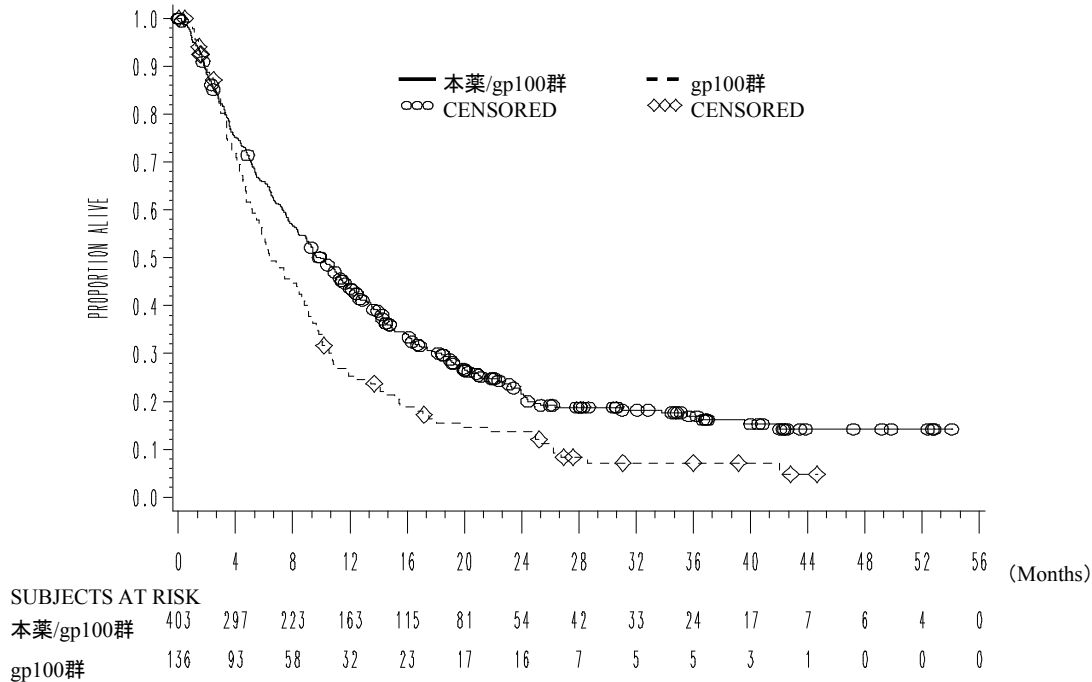
本試験の主要評価項目については、試験開始時点では修正WHO規準に基づく奏効率（主治医判定）と設定されたが、①欧州医薬品庁（EMA）より本試験の主要評価項目としてOSを設定すべきとの助言がなされたこと、②実施中であった海外第Ⅱ相試験（CA184004試験、CA184022試験等）において、本薬投与時の奏効率に基づく治療効果は限定的であったこと等から、OSに変更された。また、本試験の主解析については、試験開始時では、i) gp100群に対する本薬/gp100群の優越性の検証、及びii) 本薬群に対する本薬/gp100群の優越性の検証（上記i)で優越性が検証された場合のみ実施）と設定されていたが、上記i)のみとされ、ii)は副次解析に変更された。なお、開鍵及びデータベース固定前の2017年11月15日に、上記の主要評価項目を変更する目的で試験実施計画書の改訂が行われた。

有効性について、OSの結果及びKaplan-Meier曲線は、下表及び下図のとおりであった。

OSの結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/gp100 群	gp100 群
例数	403	136
死亡数 (%)	306 (76.0)	119 (87.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.95 [8.48, 11.50]	6.44 [5.49, 8.71]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.55, 0.85]	
p 値 (両側) *2	0.0004	

CI: 信頼区間、*1: 層別因子 (M 分類、IL-2 による前治療歴の有無) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (M 分類、IL-2 による前治療歴の有無により層別)、有意水準両側 0.05



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与 70 日後までの死亡は、本薬/gp100 群 83 例、本薬群 27 例、gp100 群 36 例に認められた。疾患進行 (本薬/gp100 群 76 例、本薬群 22 例、gp100 群 34 例) 以外の死因は、本薬/gp100 群で敗血症、消化管穿孔/大腸炎/敗血症性ショック、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、心肺不全、下痢/多臓器不全/腹膜炎及びギラン・バレー症候群各 1 例、本薬群で肝不全、冠動脈疾患、敗血症、血管障害及び死因不明各 1 例、gp100 群で胸水及び敗血症性ショック各 1 例であり、このうち、本薬/gp100 群の敗血症*7、消化管穿孔/大腸炎/敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、下痢/多臓器不全/腹膜炎及びギラン・バレー症候群各 1 例、本薬群の肝不全及び血管障害*8 各 1 例、gp100 群の敗血症性ショック 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

*1: IL-2、DTIC、テモゾロミド、fotemustine (本邦未承認) 又は CBDCA のいずれかを含む治療。

*2: HLA-A2*0201 陽性患者のみが対象とされた。

*3: 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド (209~217 番のアミノ酸残基のうち 2 番目の threonine から methionine に変更した 209-217 (210M) 及び 280~288 番のアミノ酸残基のうちの 9 番目の alanine を valine に変更した 280-288 (288V))。未承認。

*4: 本薬を静脈内投与された患者では gp100 又はプラセボが皮下投与され、プラセボを静脈内投与された患者では gp100 が皮下投与された。

*5: SD (安定期間: Week 12 から 3 カ月以上)、又は導入期の腫瘍評価で PR 又は CR と判定。

*6: 本薬/gp100 群に割り付けられた 1 例に gp100 のみが投与され、安全性の解析では gp100 群として取り扱われた。

*7: 4歳男性。本薬及び gp100 の投与開始後 19 日目に気管支炎 (Grade 3) を認め、抗生剤投与開始された。21 日目に呼吸困難、頻呼吸、発汗、錯乱及び代謝性アシドーシス (Grade 4) を認め、静脈内輸液及び酸素投与が開始された。血液培養ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が陽性であり、敗血症 (Grade 5) を伴う肺炎 (Grade 3) と診断され、22 日目に死亡。

*8: 5歳男性。本薬の投与開始後 7 日目に呼吸困難の悪化 (Grade 3) 及び浮腫の悪化 (Grade 3) を認め、入院した。同日 CT 検査が行われ、両側胸水及び心嚢液が認められた。血管漏出症候群と診断され、利尿薬などの投与が行われるも、19 日目に呼吸困難の悪化 (Grade 4) を認め、20 日目に血管障害のため死亡。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : CA184087 試験<20 年 月~20 年 月>)

根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 62 例) を対象に、本薬の PK、安全性等を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録された 99 例のうち、75 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、12 例に認められた。死因は、疾患進行 10 例、呼吸不全及び呼吸不全/肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : MDX010-15 試験<20 年 月~20 年 月>)

根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 90 例) を対象に、本薬の PK、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 90 例のうち、88 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、4 例に認められた。死因は、疾患進行 3 例、心停止 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.4.2-3 : CA184078 試験<20 年 月~20 年 月>)

前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 48 例) を対象に、本薬と PTX/CBDCA 又は DTIC との薬物動態学的相互作用等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 72 例のうち、59 例 (本薬/PTX/CBDCA 群 20 例、本薬/DTIC 群 19 例、本薬群 20 例) に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、本薬/PTX/CBDCA 群 4 例に認められた。死因は疾患進行 3 例、心停止/悪性新生物進行 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

4) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2-2 : CA184007 試験<20 年 月~20 年 月>)

根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 100 例) を対象に、本薬とブデソニド併用投与と、本薬単独投与の安全性等を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 11 施設で実施された

本試験では、無作為化された 115 例 (本薬/ブデソニド群 58 例、本薬/プラセボ群 57 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、本薬/ブデソニド群 8 例、本薬/プラセボ群 11 例に認められた。疾患進行 (本薬/ブデソニド群 6 例、本薬/プラセボ群 9 例) 以外の死因は、本薬/ブデソニド群で不整脈及び大葉性肺炎各 1 例、本薬/プラセボ群で心停止及び嚥下性肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(2) 国内臨床試験

国内第 II 相試験 (5.3.5.2-3 : CA184202 試験<20 年 月~20 年 月>)

前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 26 例) を対象に、本薬

10mg/kg と DTIC との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

本試験に登録された 21 例のうち、15 例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、試験期間中又は最終投与 90 日以内の死亡は認められなかった。

本試験は、治験薬が投与された患者 10/15 例において、Grade 3 以上の AST 増加/ALT 増加が認められたことから、当該併用投与は忍容不可と判断され、試験が中止された。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.2-3 : CA184008 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

前治療歴*を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 50 施設で実施された。

本試験に登録された 226 例のうち、155 例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、33/155 例に認められた。死因は疾患進行 28 例、急性糸球体腎炎、肝機能異常、脳虚血、左室機能不全及び死因不明各 1 例であり、このうち、急性糸球体腎炎及び肝機能異常各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

*: IL-2、DTIC、テモゾロミド、fotemustine (本邦未承認)、CBDCA 又は PTX のいずれかを含む治療。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-1 : CA184041 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

根治切除不能な肺癌患者 (目標症例数 : 330 例) を対象に、本薬、PTX 及び CBDCA の併用投与の安全性及び有効性を PTX 及び CBDCA の併用投与と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 61 施設で実施された。

本試験では、無作為化された 334 例 (本薬、PTX 及び CBDCA を 4 回投与後、プラセボ、PTX 及び CBDCA を 2 回投与する群 (以下、「同時投与群」) 113 例、プラセボ、PTX 及び CBDCA を 2 回投与後、本薬、PTX 及び CBDCA を 4 回投与する群 (以下、「順次投与群」) 110 例、プラセボ、PTX 及び CBDCA を 6 回投与する群 (以下、「対照群」) 111 例) のうち、治験薬が投与された 331 例 (同時投与群 113 例、順次投与群 109 例、対照群 109 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 70 日以内の死亡は、同時投与群 34 例、順次投与群 23 例、対照群 26 例に認められた。疾患進行 (同時投与群 25 例、順次投与群 17 例*、対照群 23 例) 以外の死因は、同時投与群で溺死、敗血症性ショック/慢性閉塞性肺疾患/悪性新生物進行/アシドーシス、脳出血、回腸穿孔、敗血症性ショック/中毒性表皮壊死融解症、喀血、肺出血、心不全/肝毒性及び死因不明各 1 例、順次投与群で死因不明 2 例、心肺停止、心肺停止/丹毒、気道感染*、心原性ショック及び悪液質/肺の悪性新生物各 1 例、対照群で肺出血、発熱性好中球減少性/低ナトリウム血症/低血圧及び死因不明各 1 例であり、このうち、同時投与群の敗血症性ショック/中毒性表皮壊死融解症及び肝毒性各 1 例、順次投与群の丹毒 1 例、対照群の肺出血及び発熱性好中球減少性/低血圧各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

*: 1 例の死因は、疾患進行及び気道感染であった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : CA184024 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 500 例) を対象に、本薬/DTIC 投与と DTIC 投与の安全性等を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、海外 111 施設で実施された。

本試験では、無作為化された 502 例 (本薬/DTIC 群 250 例、DTIC 群 252 例) のうち、治験薬が投与された 498 例 (本薬/DTIC 群 247 例、DTIC 群 251 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 70 日以内の死亡は、本薬/DTIC 群 40 例、DTIC

群 62 例に認められた。疾患進行（本薬/DTIC 群 36 例、DTIC 群 56 例）以外の死因は、本薬/DTIC 群では、急性心筋梗塞、敗血症性ショック/肺炎/転移性悪性黒色腫/全身性炎症反応症候群、冠動脈硬化症及び呼吸不全各 1 例、DTIC 群では、自殺既遂、肺塞栓症、脳虚血、心肺停止/悪性新生物進行、心肺不全及び胃腸出血各 1 例であり、このうち、本薬/DTIC 群の全身性炎症反応症候群、DTIC 群の胃腸出血では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（MDX010-20 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として実施された国内第Ⅱ相試験（CA184396 試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

1) MDX010-20 試験のデザインについて

機構は、MDX010-20 試験における有効性の評価項目について、主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

次に、機構は、MDX010-20 試験において、gp100（未承認）を対照群と設定し、gp100 群に対する本薬/gp100 群の優越性を検証する計画とした理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDX010-20 試験が開始された 2004 年時点において、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する標準的な治療は確立されておらず、極めて予後不良であり、治験薬の投与が治療選択肢の一つとされていた。

また、下記の理由等から、gp100 によって腫瘍免疫反応が誘導され、本薬/gp100 投与によって本薬が CTLA-4 を阻害することで CTLA-4 によって抑制的に調節されている T 細胞を活性化させることにより、臨床的に十分な腫瘍免疫反応が得られると考えた。

- 悪性黒色腫由来の抗原ペプチドである gp100（未承認）の投与により、T 前駆細胞数を増加させること、エフェクター T 細胞の反応が誘導されること等が報告されていたこと（J Immunol 1999; 163: 6292-300、J Clin Oncol 2003; 21: 1562-73 等）。
- 本薬投与により、T 細胞に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞に発現する B7.1 及び B7.2 との結合を阻害することにより、T 細胞による腫瘍免疫反応を亢進させ、腫瘍の増殖を抑制することが期待されたこと（「3. (i) <審査の概略>本薬の悪性黒色腫に対する有効性について」の項参照）。
- 米国 National Cancer Institute によって実施された様々な抗原ペプチド（gp100 を含む）の臨床試験成績（計 381 例）から算出した奏効率は 2.9%、このうち、gp100 が投与された 100 例での奏効率は 2.0%であり、抗原ペプチドは免疫原性を示すものの、単独投与による臨床効果は十分ではなく、他の免疫療法を併用する必要があると結論付けられたこと（Nat Med 2004; 10: 909-15 等）。
- 海外第Ⅱ相試験（MDX010-05 試験）において、本薬/gp100 投与時の奏効率は 12.5%（7/56 例）であったこと（J Clin Oncol 2005; 23: 6043-53）。

以上より、MDX010-20 試験では、腫瘍免疫反応は誘導されるが単独投与では臨床効果が

不十分であると考えられていた gp100 を対照群とし、gp100 に T 細胞活性化作用を有する本薬を追加した本薬/gp100 群の優越性を検証する計画とした。

機構は、以下のように考える。

MDX010-20 試験の主解析とされた、gp100 群と本薬/gp100 群の OS の比較において、本薬/gp100 群の優越性が検証されたものの、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して gp100 は未承認であり、臨床的位置付け等が明らかではないこと等から、当該試験成績を基に、今般の承認申請における申請用法・用量である本薬単独投与（「(5) 用法・用量について」の項参照）の有効性について評価することには限界があると考ええる。

また、本薬群と gp100 群の比較については多重性の調整が行われていないこと（「(2) 有効性の評価結果について」の項参照）等から、MDX010-20 試験成績を基に、gp100 群に対する本薬群の OS の優越性が検証されたとは判断できないと考える。

以上のような問題点があるものの、対照群として gp100 が設定された経緯、MDX010-20 試験は OS を主要評価項目とした無作為化比較試験であること等を考慮し、根治切除不能な悪性黒色腫患者の生存に及ぼす gp100 の影響、MDX010-20 試験の各群における OS の成績等も確認した上で、MDX010-20 試験成績を中心に、本薬単独投与の有効性について総合的に評価することとした。

2) 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、MDX010-20 試験の成績等に基づき、以下のように説明している。

MDX010-20 試験において主要評価項目とされた OS の結果について、gp100 群に対する本薬/gp100 群の優越性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。また、副次解析とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、下表及び下図のとおりであり、本薬群でも gp100 群を上回る傾向が認められ、かつ本薬群と本薬/gp100 群で明確な違いは認められなかったことから、本薬の単独投与により OS の延長が期待できると考える。

副次解析とされた OS の結果（本薬群と gp100 群の比較）（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

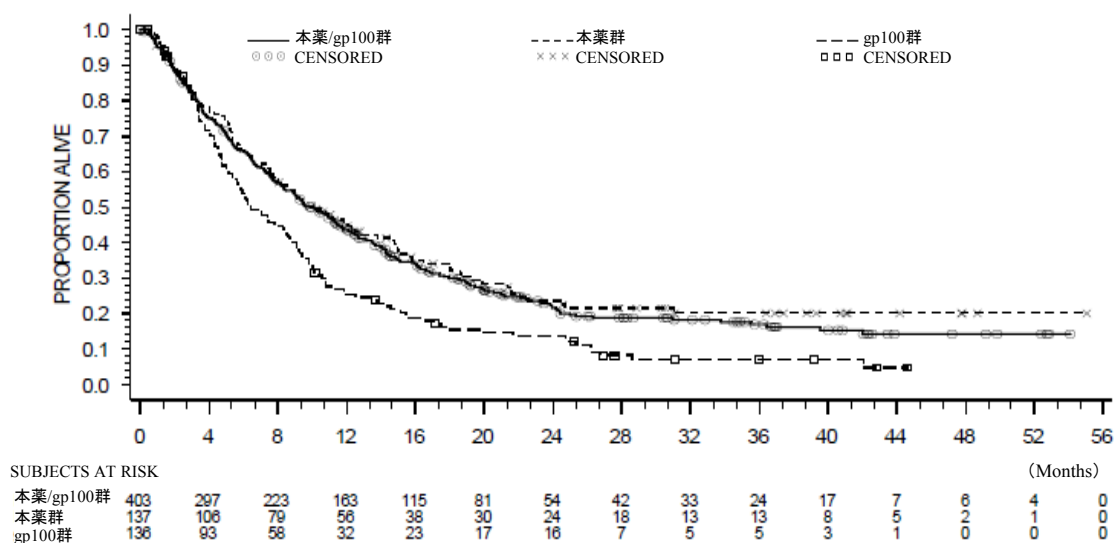
	本薬群	gp100 群
例数	137	136
死亡数 (%)	100 (73.0)	119 (87.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.12 [8.02, 13.80]	6.44 [5.49, 8.71]
ハザード比 [95%CI] *1		0.66 [0.51, 0.87]
p 値 (両側) *2		0.0026

CI：信頼区間、*1：層別因子（M 分類、IL-2 による前治療歴の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（M 分類、IL-2 による前治療歴の有無により層別）

副次解析とされた OS の結果（本薬/gp100 群と本薬群の比較）（ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬/gp100 群	本薬群
例数	403	137
死亡数 (%)	306 (75.9)	100 (73.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.95 [8.48, 11.50]	10.12 [8.02, 13.80]
ハザード比 [95%CI] *1		1.04 [0.83, 1.30]
P 値 (両側) *2		0.7575

CI：信頼区間、*1：層別因子（M 分類、IL-2 による前治療歴の有無）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（M 分類、IL-2 による前治療歴の有無により層別）



副次解析とされた OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2011年11月15日データカットオフ)

さらに、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して gp100 投与が OS に与える影響について、1975 年から 2005 年にかけて実施された根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした抗悪性腫瘍剤の第 II 相試験 42 試験の個別症例の情報に基づき提案された OS の予測モデル (J Clin Oncol 2008; 26: 527-34) を用いて検討を行った。その結果、MDX010-20 試験における gp100 群の個々の患者データから予測した OS は、実際に臨床試験で観察された結果と同様であった。また、OS の予測モデルの有用性を確認するために、モデルの構築に利用されていないデータとして、1985 年から 2006 年にかけて実施された根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に DTIC 等の有効性評価を目的として実施された無作為化比較試験 7 試験及び IL-2 の第 II 相試験 8 試験の統合解析の公表データに予測モデルを適用した結果、予測された生存曲線と各試験で観察された生存曲線に大きな差異は認められなかった。これらの結果から、根治切除不能な悪性黒色腫患者において gp100 の投与は OS に悪影響を及ぼさないと考える。なお、42 試験のメタアナリシスに基づく OS の中央値 [95%CI] は 6.2 [5.9, 6.5] カ月であった。

機構は、以下のように考える。

MDX010-20 試験において、本薬群と gp100 群の比較については多重性の調整が行われていないこと等から、OS について、gp100 群に対する本薬群の優越性が検証されたとは判断できないが、下記の点を考慮し、前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- gp100 群に対する本薬/gp100 群の OS の優越性が示されたこと。
- gp100 群と比較して本薬群で OS が延長する傾向が認められたこと。
- 本薬/gp100 群と本薬群の OS に明確な差異は認められていないこと。
- 申請者が実施した過去の臨床試験成績に基づく考察等を考慮すると、gp100 投与により、根治切除不能な悪性黒色腫患者の OS に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。

3) 日本人患者における有効性について

CA184396 試験及び MDX010-20 試験における修正 WHO 規準による治験責任医師判定に基づく奏効率の結果は下表のとおりであった。

修正 WHO 判定による最良総合効果及び奏効率 (ITT 集団、20██年██月██日データカットオフ)

最良総合効果	CA184396 試験*1	MDX010-20 試験*2	
	本薬群 (20 例)	本薬/gp100 群 (403 例)	本薬群 (137 例)
完全奏効 (CR)	0	1 (0.2)	2 (1.5)
部分奏効 (PR)	2 (10.0)	22 (5.5)	13 (9.5)
安定 (SD)	2 (10.0)	58 (14.4)	24 (17.5)
増悪 (PD)	13 (65.0)	239 (59.3)	70 (51.1)
不明	3 (15.0)	83 (20.6)	28 (20.4)
奏効率 (CR+PR)	10.0	5.7	10.9
[95%CI] (%)	[1.2, 31.7]	[3.7, 8.4]	[6.3, 17.4]

CI: 信頼区間、*1: 治験責任医師判定、FAS、20██年██月██日データカットオフ、*2: 治験責任医師判定

機構は、以下のように考える。

検討された日本人患者は限られており、評価には限界があるものの、日本人患者において奏効例が認められたこと等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患 (以下、「ILD」) 及び infusion reaction であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考えます。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、投与延期等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。なお、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要

	CA184396 試験 20 例	例数 (%)		
		本薬/gp100 群 380 例	本薬群 131 例	gp100 群 132 例
全有害事象	20 (100)	374 (98.4)	127 (96.9)	128 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	11 (55.0)	193 (50.8)	72 (55.0)	69 (52.3)
疾患進行以外の死亡	0	7 (1.8)	4 (3.1)	2 (1.5)
重篤な有害事象	11 (55.0)	155 (40.8)	55 (42.0)	52 (39.4)
投与中止に至った有害事象	1 (5.0)	34 (8.9)	17 (13.0)	5 (3.8)
投与延期に至った有害事象*	4 (20.0)	18 (4.7)	7 (5.3)	9 (6.8)

*: MDX010-20 試験では投与延期に至った有害事象について、原因となった有害事象の情報は収集されていなかった。

MDX010-20 試験のいずれかの群において発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象 (MDX010-20 試験)

基本語 MedDRA ver.12.1	例数 (%)					
	本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	374 (98.4)	193 (50.8)	127 (96.9)	72 (55.0)	128 (97.0)	69 (52.3)
貧血	41 (10.8)	11 (2.9)	15 (11.5)	4 (3.1)	23 (17.4)	11 (8.3)
腹痛	67 (17.6)	6 (1.6)	20 (15.3)	2 (1.5)	22 (16.7)	7 (5.3)
便秘	81 (21.3)	3 (0.8)	27 (20.6)	3 (2.3)	34 (25.8)	1 (0.8)
下痢	146 (38.4)	17 (4.5)	43 (32.8)	7 (5.3)	26 (19.7)	1 (0.8)
悪心	129 (33.9)	6 (1.6)	46 (35.1)	3 (2.3)	52 (39.4)	3 (2.3)
嘔吐	75 (19.7)	7 (1.8)	31 (23.7)	3 (2.3)	29 (22.0)	3 (2.3)
無力症	39 (10.3)	7 (1.8)	8 (6.1)	4 (3.1)	18 (13.6)	7 (5.3)
疲労	137 (36.1)	19 (5.0)	55 (42.0)	9 (6.9)	41 (31.1)	4 (3.0)
注射部位反応	110 (28.9)	7 (1.8)	2 (1.5)	0	26 (19.7)	0
末梢性浮腫	48 (12.6)	4 (1.1)	13 (9.9)	1 (0.8)	22 (16.7)	1 (0.8)
疼痛	25 (6.6)	7 (1.8)	7 (5.3)	1 (0.8)	15 (11.4)	1 (0.8)
発熱	78 (20.5)	2 (0.5)	16 (12.2)	0	23 (17.4)	2 (1.5)
食欲減退	88 (23.2)	6 (1.6)	35 (26.7)	2 (1.5)	29 (22.0)	4 (3.0)
関節痛	31 (8.2)	2 (0.5)	12 (9.2)	1 (0.8)	15 (11.4)	1 (0.8)
背部痛	34 (8.9)	6 (1.6)	9 (6.9)	2 (1.5)	17 (12.9)	3 (2.3)
四肢痛	53 (13.9)	5 (1.3)	9 (6.9)	0	20 (15.2)	2 (1.5)
浮動性めまい	27 (7.1)	0	5 (3.8)	0	14 (10.6)	2 (1.5)
頭痛	65 (17.1)	4 (1.1)	19 (14.5)	3 (2.3)	19 (14.4)	3 (2.3)
不眠症	33 (8.7)	1 (0.3)	16 (12.2)	0	15 (11.4)	0
咳嗽	55 (14.5)	1 (0.3)	21 (16.0)	0	18 (13.6)	0
呼吸困難	46 (12.1)	14 (3.7)	19 (14.5)	6 (4.6)	25 (18.9)	6 (4.5)
そう痒症	79 (20.8)	1 (0.3)	39 (29.8)	0	14 (10.6)	0
発疹	79 (20.8)	5 (1.3)	29 (22.1)	2 (1.5)	9 (6.8)	0

MDX010-20 試験において、本薬/gp100 群又は本薬群で発現率が3%以上であった重篤な有害事象（本薬/gp100 群、本薬群、gp100 群、以下、同順）は、大腸炎（14 例（3.7%）、7 例（5.3%）、0 例）、下痢（16 例（4.2%）、6 例（4.6%）、0 例）及び貧血（5 例（1.3%）、4 例（3.1%）、5 例（3.8%））、本薬/gp100 群又は本薬群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎（10 例（2.6%）、3 例（2.3%）、0 例）、下痢（10 例（2.6%）、2 例（1.5%）、0 例）、敗血症（1 例（0.3%）、2 例（1.5%）、0 例）及びブドウ膜炎（0 例、2 例（1.5%）、0 例）であった。また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CA184396 試験と MDX010-20 試験の本薬群との比較を行い、両試験間で10%以上発現率に差異が認められた有害事象は下表のとおりであった。

CA184396 試験及び MDX010-20 試験の本薬群で10%以上発現率に差が認められた有害事象

基本語*	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	CA184396 試験 20 例		MDX010-20 試験 (本薬群) 131 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	11 (55.0)	127 (96.9)	72 (55.0)
貧血	0	0	15 (11.5)	4 (3.1)
下痢	4 (20.0)	0	43 (32.8)	7 (5.3)
悪心	1 (5.0)	0	46 (35.1)	3 (2.3)
嘔吐	2 (10.0)	0	31 (23.7)	3 (2.3)
疲労	1 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)

基本語*	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	CA184396 試験 20 例	MDX010-20 試験 (本薬群) 131 例	全 Grade	Grade 3 以上
倦怠感	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (0.8)	0
粘膜の炎症	2 (10.0)	0	0	0
発熱	6 (30.0)	1 (5.0)	16 (12.2)	0
ALT 増加	4 (20.0)	1 (5.0)	2 (1.5)	0
AST 増加	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (0.8)	0
悪性新生物進行	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0
咳嗽	0	0	21 (16.0)	0
脱毛症	3 (15.0)	0	3 (2.3)	0
そう痒症	2 (10.0)	0	39 (29.8)	0
発疹	8 (40.0)	0	29 (22.1)	2 (1.5)
深部静脈血栓症	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (1.5)	2 (1.5)

* : MDX010-20 試験は ver.12.1、CA184396 試験は ver.17.0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象は、ALT 増加、AST 増加及び悪性新生物進行であった。外国人と比較して発現率が 10%以上高かった中止に至った有害事象は、認められなかった。

また、外国人患者 (MDX010-20 試験の本薬/gp100 群及び本薬群) で認められず、日本人患者で認められた有害事象は、眼運動障害、脳梗塞、髄膜転移、高脂血症、中毒性皮疹、播種性血管内凝固、アレルギー性結膜炎、皮脂欠乏性湿疹、肺気腫、ニューモシスチス・イロベチ肺炎、丹毒、ご瘡及びアナフィラキシーショック各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者における本薬の投与経験は極めて限られていることから、現時点で、国内外における安全性プロファイルの差異の有無について判断することには限界があると考え。したがって、本薬の製造販売後において、日本人患者における本薬の安全性情報を速やかに収集するとともに、CA184396 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については、本邦での使用において特に注意が必要と考えることから、当該事象の発現状況については、添付文書等により医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬投与終了後に重篤な有害事象が発現しており、重篤な有害事象の発現時期について、現在申請者に照会中である。当該検討結果については、審査報告 (2) で報告する。

機構は、以下の項では、MDX010-20 試験において、本薬投与時に死亡に至った有害事象 (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 4 海外第Ⅲ相試験」の項参照)、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

2) 下痢・大腸炎・消化管穿孔

申請者は、本薬投与による下痢・大腸炎・消化管穿孔について、以下のように説明している。

MDX010-20 試験及びCA184396 試験では、下痢又は大腸炎が発現した場合の対応として、重症度及び持続期間に応じて、対症療法及び副腎皮質ステロイドの経口投与又は静脈内投

与を推奨し、必要に応じて免疫抑制剤の投与を考慮することとした。

消化管障害として、MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）の「胃腸障害」に該当する MedDRA 基本語（以下、「PT」）を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験における、本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 5%以上の消化管障害の発現状況は下表のとおりであった。

本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 5%以上の消化管障害の発現状況（CA184396 試験及び MDX010-20 試験）

基本語*	例数 (%)							
	CA184396 試験		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	13 (65.0)	2 (10.0)	274 (72.1)	56 (14.7)	90 (68.4)	21 (16.0)	93 (70.5)	15 (11.4)
悪心	1 (5.0)	0	129 (33.9)	6 (1.6)	46 (35.1)	3 (2.3)	52 (39.4)	3 (2.3)
下痢	4 (20.0)	0	146 (38.4)	17 (4.5)	43 (32.8)	7 (5.3)	26 (19.7)	1 (0.8)
便秘	3 (15.0)	0	81 (21.3)	3 (0.8)	27 (20.6)	3 (2.3)	34 (25.8)	1 (0.8)
嘔吐	2 (10.0)	0	75 (19.7)	7 (1.8)	31 (23.7)	3 (2.3)	29 (22.0)	3 (2.3)
腹痛	2 (10.0)	0	67 (17.6)	6 (1.6)	20 (15.3)	2 (1.5)	22 (16.7)	7 (5.3)
上腹部痛	2 (10.0)	0	18 (4.7)	0	7 (5.3)	0	11 (8.3)	2 (1.5)
大腸炎	0	0	21 (5.5)	13 (3.4)	10 (7.6)	7 (5.3)	2 (1.5)	0
口内乾燥	1 (5.0)	0	8 (2.1)	1 (0.3)	4 (3.1)	0	5 (3.8)	0
腹水	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (1.1)	2 (0.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (3.8)	2 (1.5)
痔核	1 (5.0)	0	6 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
イレウス	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0

* : MDX010-20 試験は ver.12.1、CA184396 試験は ver17.0

MDX010-20 試験において、死亡に至った消化管障害は、本薬/gp100 群 2/380 例（大腸炎/消化管穿孔*1 及び下痢/腹膜炎*2 各 1 例）に認められ*3、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な消化管障害は、本薬/gp100 群 56/380 例（14.7%）、本薬群 18/131 例（13.7%）、gp100 群 12/132 例（9.1%）に認められ（下表）、このうち、本薬/gp100 群の 25 例（下痢 9 例、大腸炎 7 例、大腸炎/下痢 4 例、腸管穿孔 2 例、大腸穿孔、大腸炎/血便排泄及び大腸炎/大腸穿孔各 1 例）、本薬群の 10 例（大腸炎 4 例、大腸炎/下痢及び下痢各 2 例、大腸炎/肛門周囲痛及び腹痛/下痢/嘔吐各 1 例）、gp100 群 2 例（悪心及び嘔吐各 1 例）では、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は、本薬/gp100 群 19/380 例（5.0%：下痢及び大腸炎各 8 例、大腸炎/下痢 2 例、腸管穿孔 1 例）、本薬群 5/131 例（3.8%：大腸炎 3 例、下痢 2 例）、gp100 群 1/132 例（0.8%：嘔吐）に認められたが、消化管障害又は疾患進行により死亡に至った大腸炎、腸管穿孔及び下痢各 1 例以外の事象は、補液、止瀉薬、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤の投与により回復した。

*1 : 57 歳女性。本薬の投与開始後 83 日目（本薬の最終投与日は 64 日目）に直腸出血及び低血圧を認め、大腸内視鏡検査にて虚血性大腸炎と診断された。88 日目に行われた CT 検査にて穿孔が疑われたため、同日外科的手術が行われ、急性汎大腸炎、急性腹膜炎を伴う消化管穿孔と診断された。敗血症性ショックを認め、抗生剤投与行われるも、91 日目に死亡。

*2 : 71 歳男性。本薬の投与開始後 64 日目（本薬の最終投与日は 43 日目）に下痢（Grade 3）を認め入院。同日の CT 検査にて腸管穿孔が疑われたため、外科的手術が行われ、S 状結腸穿孔、腹膜炎と診断された。手術後、心肺機能不全、多臓器不全を認め、66 日目に死亡。

*3 : 本薬群の 1 例は、本薬投与開始後 191 日目（本薬の最終投与日は 44 日目）に大腸穿孔を認め、193 日目に大腸穿孔に起因すると考えられる敗血症により死亡。大腸穿孔の治験薬との因果関係は否定されていない。有害事象として、最終投与後 70 日以内に発現した有害事象が集計されており、当該事象は死亡に至った有害事象として取り扱われていない。

死亡以外の重篤な消化管障害 (MDX010-20 試験)

本薬/gp100 群	下痢 9 例、大腸炎 7 例、大腸炎/下痢 4 例、嘔吐及び便秘各 3 例、悪心、上腹部痛、腹痛/悪心/嘔吐、腸管穿孔及び胃腸出血各 2 例、血便排泄、腹壁腫瘍、腹水/イレウス、大腸炎/血便排泄、イレウス、胃炎/悪心/嘔吐、悪心/嘔吐、下痢/腸閉塞、腸出血、上部消化管出血、大腸炎/大腸穿孔、腹痛/腸管穿孔、腹部膨満、下痢/イレウス、大腸穿孔、直腸狭窄、痔核、腸閉塞、胃炎及び腹痛各 1 例
本薬群	大腸炎 4 例、下痢 3 例、大腸炎/下痢 2 例、腹部膨満、嚥下障害、大腸炎/肛門周囲痛、悪心、嘔吐、腹痛/下痢/嘔吐/大腸閉塞、悪心/嘔吐、腹水及び腹痛各 1 例
gp100 群	腹痛 4 例、悪心 2 例、腹痛/便秘、嚥下障害/悪心/嘔吐、悪心/嘔吐、嘔吐、腸重積症、腸重積症/小腸閉塞各 1 例

CA184396 試験において、死亡及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は 1/20 例 (5.0% : イレウス 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。投与延期に至った消化管障害は 1/20 例 (5.0% : 下痢 1 例) に認められ、下痢は副腎皮質ステロイドの投与により回復した。

機構は、以下のように考える。

MDX010-20 試験において、本薬投与により重篤な下痢、大腸炎及び消化管穿孔が認められており、死亡に至った患者及び消化管穿孔発現後に敗血症が発現した患者も認められることから、当該事象は本薬の投与に際して注意すべき事象である。したがって、添付文書等で臨床試験において重篤な下痢、大腸炎及び消化管穿孔の発現により死亡に至った患者が認められたこと、本薬投与終了後に重篤な下痢、大腸炎及び消化管穿孔が認められていることを含めた当該事象の発現状況及び本薬の投与に際しては、患者の状態を十分に観察し、大腸炎、下痢等が発現した場合には、適切な対応を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、大腸炎、下痢等が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

3) 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害が発現した際の対応として、原因を精査した上で、因果関係が否定できない皮膚障害に対して、MDX010-20 試験では、重症度等に応じて、対症療法、副腎皮質ステロイドの経口投与又は静脈内投与、免疫抑制剤の投与を考慮することとした。CA184396 試験では、対症療法、副腎皮質ステロイドの経口投与又は静脈内投与を推奨した。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する MedDRA PT を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況は下表のとおりであった。

本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況 (MDX010-20 試験及び CA184396 試験)

基本語*1	例数 (%)							
	CA184396 試験*2		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	12 (60.0)	1 (5.0)	221 (58.2)	14 (3.7)	74 (56.5)	3 (2.3)	46 (34.8)	0
そう痒症	2 (10.0)	0	79 (20.8)	1 (0.3)	39 (29.8)	0	14 (10.6)	0
発疹	8 (40.0)	0	79 (20.8)	5 (1.3)	29 (22.1)	2 (1.5)	9 (6.8)	0
紅班	0	0	26 (6.8)	1 (0.3)	10 (7.6)	0	7 (5.3)	0
脱毛症	3 (15.0)	0	10 (2.6)	0	3 (2.3)	0	2 (1.5)	0
皮膚乾燥	1 (5.0)	0	10 (2.6)	0	3 (2.3)	0	2 (1.5)	0
ざ瘡	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

基本語*1	例数 (%)							
	CA184396 試験*2		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮脂欠乏性湿疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
中毒性皮疹	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0

*1 : MDX010-20 試験は MedDRA ver.12.1、CA184396 試験は MedDRA ver.17.0

*2 : CA184396 試験では本薬投与後 90 日までに発現した有害事象が集計されているが、本薬投与終了 91 日以降に尋常性白斑の発現が 1 例で認められている。

MDX010-20 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬/gp100 群 6/380 例 (1.6% : 発疹 2 例、中毒性表皮壊死融解症/白血球破砕性血管炎*、白血球破砕性血管炎、全身性皮疹及びそう痒性皮疹各 1 例) に認められ、このうち、発疹 1 例以外の事象では、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は本薬群 1/131 例 (0.8% : 紅斑性皮疹) に認められた。

* : 4 歳男性。本薬の投与開始後 12 日目に痙攣、発熱及び湿性咳嗽あり入院し、頭部 CT にて重度の脳浮腫を認めた。14 日目に白血球破砕性血管炎 (Grade 1) 及び呼吸急迫が出現した。15 日目に、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 及び急性呼吸窮迫症候群 (Grade 3) が出現し、副腎皮質ステロイド投与等が行われるも、同日、錯乱状態及び昏睡を認め、18 日目に急性呼吸窮迫症候群により死亡。

CA184396 試験において、重篤な皮膚障害、投与中止又は投与延期に至った皮膚障害は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

MDX010-20 試験等において、本薬投与により重篤な皮膚障害が認められており、当該事象は本薬の投与に際して注意すべき事象である。したがって、添付文書等により皮膚障害の発現状況及び本薬投与時には患者の状態を十分に観察し、当該事象が発現した場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、皮膚障害が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験では、肝機能検査値異常が認められた場合にはモニタリング回数を増やし、肝機能検査値異常の程度等に応じて副腎皮質ステロイドの経口投与又は静脈内投与を行うことを推奨し、必要に応じて免疫抑制剤の投与を考慮することとした。

肝障害として、MedDRA SOC の「肝胆道系障害」に該当する MedDRA PT、及び MedDRA PT の血中 ALP 増加、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇及び肝機能検査異常を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 1%以上の肝障害の発現状況は下表のとおりであった。

本薬が投与されたいずれかの群で発現率が1%以上の肝障害の発現状況（CA184396 試験及び MDX010-20 試験）

基本語*	例数 (%)							
	CA184396 試験		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	4 (20.0)	3 (15.0)	23 (6.1)	11 (2.9)	13 (9.9)	7 (5.3)	6 (4.5)	3 (2.3)
肝腫大	0	0	2 (0.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
血中 ALP 増加	1 (5.0)	1 (5.0)	8 (2.1)	2 (0.5)	4 (3.1)	2 (1.5)	4 (3.0)	1 (0.8)
AST 増加	4 (20.0)	2 (10.0)	6 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
ALT 増加	4 (20.0)	1 (5.0)	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (2.3)	0
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	0	0	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	1 (0.8)

ALP: アルカリホスファターゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

*: MDX010-20 試験は MedDRA ver.12.1、CA184396 試験は MedDRA ver.17.0

MDX010-20 試験において、死亡に至った肝障害は本薬群 1/131 例 (0.8% : 肝不全) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な肝障害は、本薬/gp100 群 5/380 例 (1.3% : 高ビリルビン血症、肝不全、黄疸、肝炎及び胆管閉塞/胆汁うっ滞性黄疸各 1 例)、本薬群 2/131 例 (0.8% : 急性肝不全及び胆嚢炎各 1 例)、gp100 群 1/132 例 (0.8% : AST 増加) に認められ、このうち、本薬/gp100 群の肝炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害は本薬/gp100 群 1/380 例 (0.3% : 肝炎)、本薬群 2/131 例 (1.5% : 胆嚢炎及び肝不全各 1 例) に認められた。

CA184396 試験において、死亡及び投与中止に至った肝障害は認められなかった。重篤な肝障害は 2/20 例 (10% : いずれも AST 増加/ALT 増加) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与延期に至った肝障害は 1/20 例 (5% : AST 増加/ALT 増加) に認められた。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験における重篤な肝障害が発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

重篤な肝障害が発現した患者一覧（MDX010-20 試験及び CA184396 試験）

治療群	年齢	性別	MedDRA 基本語*1	Grade	発現まで の日数	持続 の日数	対処内容	因果 関係	転帰
MDX010-20 試験									
本薬/gp100 群	5	男	高ビリルビン血症	3	19	—	経皮胆管ステント	なし	継続
本薬/gp100 群	5	男	肝不全	2	22	1	不明	なし	回復
本薬/gp100 群	7	男	黄疸	3	86	10	不明	なし	回復
本薬/gp100 群	4	男	胆汁うっ滞性黄疸	3	299	53	なし	なし	回復
			胆管閉塞	1	538	6	なし	なし	回復
本薬/gp100 群	6	男	肝炎	3	48	11	投与中止、副腎皮質ステロイドの投与	あり	回復
本薬群	6	男	肝不全	5	24	2	投与中止、抗生剤投与	あり	死亡
本薬群	7	男	急性肝不全	5	33	1	なし	なし	死亡*2
本薬群	5	女	胆嚢炎	3	51	14	投与中止	なし	回復
CA184396 試験									
本薬群	2	女	AST 増加	1	9	2	副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり	回復
			ALT 増加	2	9	2	副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり	回復
			CRP 増加	2	9	23	副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり	回復
			AST 増加	2	10	4	副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり	回復
			ALT 増加	3	10	4	副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり	回復
			ALT 増加	1	13	10	副腎皮質ステロイド等の投与	あり	回復
			AST 増加	1	15	3	副腎皮質ステロイド等の投与	あり	回復

治療群	年齢別	MedDRA 基本語*1	Grade	発現まで の日数	持続 日数	対処内容	因果 関係	転帰
本薬群	■ 男	AST 増加	2	58	4	副腎皮質ステロイドの投与	あり	回復
		ALT 増加	2	58	4	副腎皮質ステロイドの投与	あり	回復
		AST 増加	1	61	—	投与延期、副腎皮質ステロイドの投与あり	あり	継続
		ALT 増加	1	61	—	投与延期、副腎皮質ステロイドの投与あり	あり	継続

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CRP：C反応性蛋白、*1：MDX010-20 試験は MedDRA ver.12.1、CA184396 試験は MedDRA ver.17.0、*2：疾患進行による死亡

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義)に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

下記の点を考慮すると、本薬の投与に際しては肝障害の発現に注意が必要であると考えられる。したがって、添付文書等により、重篤な肝障害の発現により死亡に至った患者が認められたことも含めた当該事象の発現状況及び本薬を投与する際には、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には適切な対応を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、肝障害が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 本薬投与により肝不全等の重篤な肝機能障害が認められており、死亡に至った患者も認められたこと。
- 外国人患者よりも日本人患者において肝機能障害の発現率が高い傾向が認められたこと。
- 申請用法・用量とは異なるものの、日本人患者を対象に、本薬 10mg/kg と DTIC との併用における有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験 (CA184202 試験)において重篤な肝機能障害が発現したこと等により試験が中止されたこと (「(5) 3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について」の項参照)。

5) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全

申請者は、本薬投与による下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全について、以下のように説明している。

CA184396 試験では、本薬投与前に甲状腺刺激ホルモンを測定し、臨床的に必要な場合には遊離 T3、遊離 T4、コルチゾール及び早朝の副腎皮質刺激ホルモンについても測定することとした。また、MDX010-20 試験及び CA184396 試験では副腎クリーゼが疑われる場合は、敗血症を除外し、鉍質コルチコイド作用を有するステロイドの静脈内投与を考慮することとした。MDX010-20 試験では内分泌障害が疑われる症状があり、かつ副腎クリーゼが疑われない場合、CA184396 試験では症候性の内分泌障害が認められた場合に、下垂体の画像検査を考慮し、臨床検査値異常/下垂体画像の異常所見を伴う場合は、ホルモン療法の開始と副腎皮質ステロイドの投与による治療を推奨した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全の発現状況は下表のとおりであった。

下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全の発現状況（MDX010-20 試験及び CA184396 試験）

基本語*1	例数 (%)							
	CA184396 試験*2		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下垂体炎	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
下垂体機能低下症	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	7 (1.8)	1 (0.3)	5 (3.8)	0	2 (1.5)	0
副腎機能不全	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (1.5)	0	0	0

*1：MDX010-20 試験は ver.12.1、CA184396 試験は ver.17.0

*2：CA184396 試験では本薬投与後 90 日までに発現した有害事象が集計されているが、本薬投与終了 91 日以降に下垂体機能低下症及び甲状腺機能低下症が各 1 例で認められている。

MDX010-20 試験において、死亡に至った下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全は認められなかった。重篤な下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全は、本薬/gp100 群 4/380 例 (1.1%：下垂体機能低下症 2 例、副腎機能不全/下垂体機能低下症/甲状腺機能低下症*及び下垂体炎各 1 例)、本薬群 5/131 例 (3.8%：下垂体炎及び下垂体機能低下症各 2 例、副腎機能不全 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。本薬群の 1/131 例 (0.8%) で下垂体機能低下症により投与が中止された。重篤な下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全が発現した患者の詳細は下表のとおりであり、未回復のままホルモン補充療法等による長期の治療が必要な場合があった。

*：副腎機能不全及び下垂体機能低下症が発現した同日に、性腺機能低下症の発現も認められた。

重篤な下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全が発現した患者一覧（MDX010-20 試験）

治療群	年齢別	性別	MedDRA 基本語 (ver.12.1)	Grade	発現まで の日数	持続 日数	対処内容	因果 関係	転帰
本薬/gp100 群	5	女	下垂体機能低下症	2	122	—	副腎皮質ステロイドの投与	あり	継続
			副腎機能不全	3	85	—	副腎皮質ステロイドの投与	あり	継続
本薬/gp100 群	7	男	下垂体機能低下症	3	85	—	副腎皮質ステロイドの投与	あり	継続
			甲状腺機能低下症	3	81	—	副腎皮質ステロイド及び甲状腺ホルモンの投与	あり	継続
本薬/gp100 群	4	女	下垂体炎	3	39	4	副腎皮質ステロイドの投与	あり	回復
本薬/gp100 群	4	女	下垂体機能低下症	3	79	169	副腎皮質ステロイド及び甲状腺ホルモンの投与	あり	回復
本薬群	4	男	副腎機能不全	2	135	—	副腎皮質ステロイドの投与	あり	継続
本薬群	6	男	下垂体機能低下症	3	50	—	投与中止、副腎皮質ステロイド及び甲状腺ホルモンの投与	あり	継続
本薬群	6	男	下垂体炎	3	118	—	副腎皮質ステロイドの投与	あり	継続
本薬群	5	女	下垂体炎	3	81	—	副腎皮質ステロイド及び甲状腺ホルモンの投与	あり	回復
本薬群	5	男	下垂体機能低下症	4	100	14	副腎皮質ステロイドの投与	あり	回復

国内第 II 相試験（CA184113 試験）、国内第 II 相試験（CA184202 試験）、海外第 I 相試験（MDX010-15 試験、CA184078 試験及び CA184087 試験）、海外第 II 相試験（MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び CA184041 試験）及び海外第 III 相試験（CA184024 試験）で本薬が投与された患者において、死亡に至った下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全は認められなかった。死亡以外の重篤な下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全は 26 例（下垂体機能低下症 12 例、下垂体炎 7 例、副腎機能不全 3 例、甲状腺機能低下症 2 例、下垂体

炎/下垂体機能低下症及び下垂体機能低下症/副腎機能不全各 1 例) に認められ、このうち、副腎機能不全 1 例以外の事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全が認められ、長期の治療が必要となった患者も認められていることから、本薬を投与するには当該事象の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等により、当該事象の発現状況（本薬投与終了後に発現が認められていることを含む）及び本薬を投与するには、内分泌機能のモニタリングを行い、異常が認められた場合には適切な対応を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーについて、以下のように説明している。

CA184396 試験では、因果関係が否定できない末梢性ニューロパチーが認められた場合には重症度に応じて副腎皮質ステロイド静脈内投与を行うことを推奨し、高用量の副腎皮質ステロイド静脈内投与により改善しない Grade 3 以上の運動性ニューロパチーに対しては免疫グロブリンの静脈内投与又は他の免疫抑制剤の投与を考慮することとした。

末梢性ニューロパチー関連事象として、MedDRA 標準検索式「末梢性ニューロパチー」に該当する MedDRA PT を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 1%以上の末梢性ニューロパチー関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

本薬が投与されたいずれかの群における発現率が 1%以上の末梢性ニューロパチー関連事象の発現状況
(MDX010-20 試験及び CA184396 試験)

基本語*	例数 (%)							
	CA184396 試験		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	3 (15.0)	0	41 (10.8)	7 (1.8)	12 (9.2)	2 (1.5)	16 (12.1)	3 (2.3)
筋力低下	2 (10.0)	0	12 (3.2)	2 (0.5)	3 (2.3)	0	5 (3.8)	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.0)	0	4 (1.1)	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)
感覚鈍磨	0	0	8 (2.1)	1 (0.3)	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0
錯感覚	0	0	6 (1.6)	0	3 (2.3)	0	4 (3.0)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	5 (1.3)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0

* : MDX010-20 試験は ver.12.1、CA184396 試験は ver17.0

MDX010-20 試験において、死亡に至った末梢性ニューロパチー関連事象は本薬/gp100 群 1/380 例 (0.3% : ギラン・バレー症候群*) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な末梢性ニューロパチー関連事象は本薬/gp100 群 1/380 例 (0.3% : 感覚鈍麻) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った末梢性ニューロパチー関連事象は認められなかった。

* : 61 歳男性。本薬の投与開始後 89 日目 (本薬の最終投与日は 64 日目) に手足の錯感覚あり、92 日目に運動障害を認め、94 日目に入院した。98 日目に呼吸困難 (Grade 1) が出現、同日の筋電図検査にて遠位及び近位軸索の障害が認められ、ギラン・バレー症候群と診断された。免疫グロブリン製剤の投与が行われ、一時的な改善が認められるも、再び悪化し、102 日目に呼吸不全のため死亡。

CA184396 試験において、死亡及び投与中止又は延期に至った末梢性ニューロパチー関連

事象、並びに重篤な末梢性ニューロパチー関連事象は認められなかった。

国内第 I 相試験 (CA184113 試験)、国内第 II 相試験 (CA184202 試験)、海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験、CA184078 試験及び CA184087 試験) 海外第 II 相試験 (MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び CA184041 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) で本薬が投与された患者において、死亡に至った末梢性ニューロパチー関連事象は認められなかった。重篤な末梢性ニューロパチー関連事象は 15 例 (筋力低下 5 例、ギラン・バレー症候群、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー/末梢性運動ニューロパチー各 2 例、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢ニューロパチー各 1 例) に認められ、このうち、筋力低下、ギラン・バレー症候群、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な末梢性ニューロパチー関連事象が認められており、死亡に至った患者も認められたことから、末梢性ニューロパチーは、本薬を投与する際に注意すべき事象である。したがって、添付文書等において、臨床試験において重篤な末梢性ニューロパチー関連事象により死亡に至った患者が認められたこと、本薬投与を終了した後に重篤な末梢性ニューロパチー関連事象が発現していることを含めた当該事象の発現状況及び本薬投与時には患者の状態を十分に観察し、当該事象が発現した場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、末梢性ニューロパチーが発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA SOC の「腎及び尿路障害」に該当する MedDRA PT、MedDRA PT の血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験における、本薬が投与されたいずれかの群で発現率が 1%以上の腎障害の発現状況は下表のとおりであった。

本薬が投与されたいずれかの群における発現率が 1%以上の腎障害の発現状況 (MDX010-20 試験及び CA184396 試験)

基本語*	例数 (%)							
	CA184396 試験		MDX010-20 試験					
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	
全有害事象	1 (5.0)	1 (5.0)	30 (7.9)	10 (2.6)	14 (10.7)	4 (3.1)	13 (9.8)	4 (3.0)
腎不全	0	0	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (3.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)
頻尿	0	0	7 (1.8)	0	2 (1.5)	0	0	0
血尿	0	0	3 (0.8)	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
尿閉	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (1.1)	0	5 (3.8)	0	2 (1.5)	0

* : MDX010-20 試験は MedDRA ver.12.1、CA184396 試験は MedDRA ver.17.0

MDX010-20 試験において、死亡に至った腎障害は、本薬群 1/131 例 (0.8% : 腎不全*) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な腎障害は本薬/gp100 群 10/380 例 (2.6% : 腎不全 3 例、尿閉 2 例、無緊張性膀胱/膀胱痛、水腎症、腎尿細管壊死、尿管閉塞及び尿失禁各 1 例)、本薬群 3/131 例 (2.3% : 腎不全 2 例、糸球体腎炎 1 例)、gp100 群 2/132 例 (1.5% : 急性腎不全及び尿失禁各 1 例) に認められ、本薬群の腎不全及び

糸球体腎炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った腎障害は本薬/gp100 群 1/380 例 (0.3% : 血中クレアチニン増加)、本薬群 3/131 例 (2.3% : 腎不全、血中クレアチニン増加及び糸球体腎炎各 1 例) に認められ、糸球体腎炎は回復性が認められた。

*: 6 歳女性。本薬の投与開始 58 日目に嘔吐のため入院。同日感染及び血中クレアチニン増加が報告され、本薬の投与中止。64 日目に腎不全、65 日目に敗血症性ショックが認められ、123 日目に腎不全、感染及び敗血症性ショックにより多臓器不全に至り死亡。

CA184396 試験において、死亡、投与中止又は投与延期に至った腎障害、死亡以外の重篤な腎障害は認められなかった。

国内第 I 相試験 (CA184113 試験)、国内第 II 相試験 (CA184202 試験)、海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験、CA184078 試験及び CA184087 試験)、海外第 II 相試験 (MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験、CA184041 試験) 及び海外第 III 相試験 (CA184024 試験) で本薬が投与された患者において、死亡に至った腎障害は 4 例 (血尿、腎不全、急性腎不全及び急性糸球体腎炎各 1 例) に認められ、このうち、急性糸球体腎炎では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な腎障害は 25 例 (腎不全 7 例、急性腎不全 5 例、尿閉 4 例、血尿、急性腎前性腎不全、血中クレアチニン増加、タンパク尿/血尿、尿路出血、乏尿、水腎症/急性腎不全/尿閉及び排尿困難各 1 例) に認められ、このうち、急性腎不全及び血尿各 2 例、血尿、腎不全、血中クレアチニン増加、タンパク尿/血尿、及び排尿困難各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な腎障害の発現が認められており、重篤な腎障害により死亡した患者も認められることから、腎障害は、本薬を投与する際に注意すべき事象である。したがって、添付文書等において、臨床試験において重篤な腎障害により死亡に至った患者が認められたことも含めた当該事象の発現状況及び本薬投与時には患者の状態を十分に観察し、当該事象が発現した場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、腎障害が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

8) ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD 関連事象として、MedDRA PT の急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、間質性肺疾患、肺浸潤及び肺臓炎を集計した。

MDX010-20 試験において、ILD 関連事象が発現した患者の詳細は下表のとおりであった。

ILD 関連事象が発現した患者一覧 (MDX010-20 試験)

治療群	年 性 齢 別	MedDRA 基本語 (ver.12.1)	Grade	発現まで 持続 の 日数 日数	対処内容	因果 重篤/ 関係 非重篤	転帰
本薬/gp100 群 3	女	肺臓炎	3	35 15	投与中止、酸素吸入、副腎皮質ステロイド、抗生剤等の投与	あり 重篤	回復
本薬/gp100 群 4	男	急性呼吸窮迫症候群	5	16 3	酸素吸入、利尿剤、抗生剤等の投与	あり 重篤	死亡
本薬/gp100 群 3	男	肺臓炎	3	15 39	酸素吸入、抗生剤等の投与	なし 非重篤	回復

CA184396 試験において、ILD 関連事象は認められなかった。

国内第 I 相試験 (CA184113 試験)、国内第 II 相試験 (CA184202 試験)、海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験、CA184078 試験及び CA184087 試験)、海外第 II 相試験 (MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び CA184041 試験)

及び海外第Ⅲ相試験 (CA184024 試験) で本薬が投与された患者において、死亡に至った ILD 関連事象は認められなかった。また、重篤な ILD 関連事象は 9 例 (肺臓炎 8 例、急性呼吸不全 1 例) に認められ、肺臓炎 5 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により ILD 関連事象の発現が認められており、ILD 関連事象により死亡した患者も認められることから、ILD 関連事象は、本薬を投与する際に注意すべき事象である。したがって、添付文書等において、臨床試験において ILD 関連事象により死亡に至った患者が認められたことも含めた当該事象の発現状況及び本薬投与時には患者の状態を十分に観察し、当該事象が発現した場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。また、ILD 関連事象が発現した際に推奨される対応について、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

9) infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction 関連事象として、MedDRA PT のアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー性輸注反応、羊水塞栓症、初回透析症候群、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、咽頭閉塞、過敏症及び薬物過敏症を集計した。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、infusion reaction 関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

infusion reaction 関連事象の発現状況 (MDX010-20 試験及び CA184396 試験)

基本語*	例数 (%)							
	CA184396 試験				MDX010-20 試験			
	20 例		本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	
全有害事象	2 (10.0)	1 (5.0)	7 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
過敏症	1 (5.0)	0	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
アナフィラキシーショック	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
気管支閉塞	0	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

* : MDX010-20 試験は MedDRA ver.12.1、CA184396 試験は MedDRA ver.17.0

MDX010-20 試験において、死亡又は投与中止に至った infusion reaction 関連事象は認められなかった。重篤な infusion reaction 関連事象は本薬/gp100 群 2/380 例 (0.5% : 気管支閉塞及び注入に伴う反応各 1 例) に認められ、このうち、注入に伴う反応 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

CA184396 試験において、死亡、投与中止及び投与延期に至った infusion reaction 関連事象は認められなかった。重篤な infusion reaction 関連事象は 1/20 例 (5% : アナフィラキシーショック 1 例) に認められたが、造影剤によるものと判断され、本薬との因果関係は否定された。

国内第 I 相試験 (CA184113 試験)、国内第 II 相試験 (CA184202 試験)、海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験、CA184078 試験及び CA184087 試験)、海外第 II 相試験 (MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験及び CA184041 試

験、)及び海外第Ⅲ相試験(CA184024試験)で本薬が投与された患者において、死亡に至った infusion reaction 関連事象は認められなかった。重篤な infusion reaction 関連事象は10例(過敏症5例、注入に伴う反応3例、気管支痙攣及びアナフィラキシー反応各1例)に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により重篤な infusion reaction が認められており、infusion reaction は本薬を投与する際に注意すべき事象である。したがって、添付文書等において、当該事象の発現状況及び本薬投与時には患者の状態を十分に観察し、当該事象が発現した場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。

10) その他

①眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

MDX010-20試験では、因果関係が否定できないブドウ膜炎又は上強膜炎に対して、副腎皮質ステロイドの点眼を推奨した。CA184396試験では、局所療法による効果が認められず、治療開始後2週間以内にGrade1まで改善しない、又は全身投与を必要とするGrade2以上の眼痛及び視力低下が発現した場合は、投与中止すると規定した。

眼障害として、MedDRA SOC「眼障害」に該当するMedDRA PTを集計した。

MDX010-20試験において、眼障害は、本薬/gp100群49/380例(12.9%)、本薬群14/131例(10.7%)、gp100群16/132例(12.1%)に認められた。本薬が投与されたいずれかの群において発現率が1%以上であった眼障害(本薬/gp100群、本薬群、gp100群、以下、同順)は、霧視(14/380例(3.7%)、5/131例(3.8%)、5/132例(3.8%))、結膜炎(7/380例(1.8%)、1/131例(0.8%)、1/132例(0.8%))、眼痛(4/380例(1.1%)、1/131例(0.8%)、1/132例(0.8%))及びブドウ膜炎(1/380例(0.3%)、2/131例(1.5%)、1/132例(0.8%))であった。認められたGrade3以上の眼障害は霧視(1/380(0.3%)、0例、1/132例(0.8%))であった。重篤な眼障害は本薬/gp100群1例(0.3%：虹彩毛様体炎)に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った眼障害は、本薬群2例(1.5%：いずれもブドウ膜炎)に認められ、副腎皮質ステロイドの局所投与により回復した。

CA184396試験において、眼障害は2/20例(10.0%：アレルギー性結膜炎及び眼運動障害各1例)に認められ、いずれも非重篤な事象であった。

国内第Ⅰ相試験(CA184113試験)、国内第Ⅱ相試験(CA184202試験)、海外第Ⅰ相試験(MDX010-15試験、CA184078試験及びCA184087試験)、海外第Ⅱ相試験(MDX010-08試験、CA184004試験、CA184007試験、CA184008試験、CA184022試験、CA184041試験)及び海外第Ⅲ相試験(CA184024試験)で本薬が投与された患者において、重篤な眼障害は10例(ブドウ膜炎及び網膜剥離各2例、眼球浮腫、強膜炎、硝子体出血、複視、黄斑嚢胞及び虚血性視神経症各1例)に認められ、このうち、ブドウ膜炎2例、眼球浮腫、強膜炎、複視及び虚血性視神経症各1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

現時点において本薬投与による重篤な眼障害の発現は限られているが、投与中止に至った眼障害が認められていることから、製造販売後調査等において引き続き本薬投与時の眼障害の発現状況について情報収集し、当該結果等に基づき注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。

②過度の免疫反応

申請者は、本薬の作用機序により発現が想定されるirAEについて、以下のように説明し

ている。

irAEとして、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、末梢性ニューロパチー、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、腎障害、ILD及び眼障害を含む因果関係が否定できない炎症性の有害事象を集計した。

irAEは、MDX010-20試験では本薬/gp100群216/380例(56.8%)、本薬群78/131例(59.5%)、gp100群42/132例(31.8%)、CA184396試験では12/20例(60.0%)に認められた。

MDX010-20試験において、本薬/gp100群又は本薬群で発現率が1%以上であった、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝機能障害、末梢性ニューロパチー、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、腎障害、ILD及び眼障害以外のirAE(本薬/gp100群、本薬群、gp100群、以下、同順)は、血便排泄(4/380例(1.1%)、1/131例(0.8%)、0例)、リパーゼ増加(4/380例(1.1%)、1/131例(0.8%)、0例)、甲状腺機能亢進症(2/380例(0.5%)、2/131例(1.5%)、0例)、血中コルチコトロピン減少(0例、2/131例(1.5%)、0例)及び好酸球増加症(1/380例(0.3%)、2/131例(1.5%)、0例)であった。

MDX010-20試験において、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、末梢性ニューロパチー、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、腎障害、ILD及び眼障害以外の死亡に至ったirAEは、本薬/gp100群1/380例(0.3%：多臓器不全)、死亡以外の重篤なirAEは、本薬/gp100群4/380例(1.1%：血便排泄、性腺機能低下、溶血性貧血及び髄膜炎各1例)、本薬群1/131例(0.8%：血中コルチコトロピン減少)、投与中止に至ったirAEは本薬/gp100群1/380例(0.3%：溶血性貧血)に認められた。

CA184396試験において、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、末梢性ニューロパチー、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、腎障害、ILD及び眼障害以外のirAEは、2/20例(10.0%：過敏症及び糖尿病各1例)に認められ、糖尿病は重篤な事象であった。

海外第I相試験(CA184087試験)において、本薬(製法B(■)L)が投与された1例で本薬との因果関係が否定されない重篤な重症筋無力症が認められており、当該症例では抗アセチルコリン受容体抗体を認めた(ベースライン時は不明)。

以上より、国内外の臨床試験において、本薬投与により免疫に関連した有害事象が認められていること等から、本薬投与後には、当該事象の発現に注意する必要がある。また、添付文書において、重度の活動性自己免疫疾患患者への本薬の投与を避ける旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、適応患者の選択を慎重に行い、本薬投与後は継続的に免疫反応に基づく症状の発現に注意し、当該事象が疑われる症状が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

- 本薬の薬理作用から、本薬投与後に免疫反応に起因する有害事象の発現が想定されること。
- 免疫反応に起因すると考えられる有害事象が発現した患者が認められること。
- 実施された国内外の臨床試験では、自己免疫疾患の合併又は既往を有する患者は除外されていたこと。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能又は転移性悪性黒色腫」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、MDX010-20試験に組み入れら

れた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように設定した上で、本薬の効能・効果を、「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の臨床的位置付け、投与対象（前治療歴）及び効能・効果について

機構は、海外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の記載内容については、以下の内容であることを確認した。なお、国内の「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第1版 日本皮膚悪性腫瘍学会編」（金原出版株式会社、2007年）及び臨床腫瘍学の教科書において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma（以下、「NCCN ガイドライン」）(v.2.2015)：根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は強く推奨される（カテゴリー1*）。
*：高水準のエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
- 欧州臨床腫瘍学会の ESMO Clinical Practice Guidelines（以下、「ESMO ガイドライン」）(Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii86-91)：根治切除不能な悪性黒色腫患者の一次治療及び二次治療として、本薬は推奨される。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2014年11月7日版)：前治療歴がない悪性黒色腫患者を対象とした CA184024 試験、及び前治療歴を有する悪性黒色腫患者を対象とした MDX010-20 試験より、本薬の有用性が支持されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA)：MDX010-20 試験における本薬の有効性成績について記載があり、本試験は根治切除不能な悪性黒色腫において、OS の延長を示した。

次に、機構は、根治切除不能な悪性黒色腫における本薬の臨床的位置付け、投与対象（前治療歴）及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした MDX010-20 試験において、本薬の一定の有効性が示され、本薬は忍容可能であったことから、当該患者に対して本薬の投与は推奨される。

また、前治療歴がない患者に対する本薬投与について、下記の点を考慮すると、当該患者に対しても、前治療歴を有する患者と同様に本薬の投与は推奨され则认为る。

- 海外診療ガイドラインにおいて、本薬は前治療歴を問わず根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する投与が推奨されていること。
- MDX010-20 試験及び海外第Ⅱ相試験（CA184004 試験、CA184022 試験及び MDX010-08 試験の 3mg/kg 群）の併合データを用いて解析した結果、OS の中央値 [95%CI] は、前治療歴のない患者では 13.47 [8.77, 15.47] カ月、前治療歴を有する患者では 9.72 [8.34, 12.1] カ月であり、前治療歴がない患者と前治療歴を有する患者との間で OS に明確な差異は認められなかったこと。
- CA184396 試験において、前治療歴がない患者 1/4 例で奏効が認められ、かつ当該患者

において本薬の忍容は可能であったこと。

- 前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者において、本薬投与時の OS 及び 1 年生存率^{*1} は、DTIC 投与時の OS 及び 1 年生存率^{*2} を上回る傾向が認められたこと。

*1：海外第Ⅱ相試験（CA184004 試験、CA184022 試験及び MDX010-08 試験の 3mg/kg 群）の統合データにおける前治療歴の患者、及び海外市販後の前治療歴のない進行期悪性黒色腫患者を対象とした観察試験 2 試験（CA184338 観察試験、CA184332 観察試験）における結果。

*2：CA184024 試験及び公表論文（N Engl J Med 1992; 327: 516-23、J Clin Oncol 1998; 16: 1743-51、J Clin Oncol 1999; 17: 2745-51）における DTIC 投与時の結果。

以上より、本薬は前治療歴を問わず根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考え、本薬の効能・効果を「切除不能又は転移性悪性黒色腫」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与が推奨される対象は、MDX010-20 試験の対象とされた前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者であると考えることから、本薬は前治療歴を有する切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、上記の申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、本薬の投与対象から、前治療歴がない患者を除外する必要性は低いと考える。

- 悪性黒色腫は予後不良の疾患であり、かつ前治療歴がない根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。なお、本邦において、前治療歴がない患者に対する抗悪性腫瘍剤として、DTIC 及びベムラフェニブが承認されているものの、下記の点を考慮すると、当該患者に対する本薬投与には、一定の臨床的意義があると考えられること。
 - DTIC については、OS の延長を示した試験成績は得られていないこと。
 - ベムラフェニブの効能・効果は、「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者」に限定されていること。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について適切に情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と記載整備し、設定することは可能と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

2) HLA-A2*0201 の発現について

申請者は、MDX010-20 試験では HLA-A2*0201 陽性の患者が対象とされていたこと（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）から、本薬の投与前に HLA-A2*0201 発現の有無を確認する必要性について、以下のように説明している。

MDX010-20 試験では、対照とされた gp100 が、HLA-A2*0201 陽性の悪性黒色腫患者の T 細胞を活性化する抗原ペプチドであったため、対象として HLA-A2*0201 陽性の患者を設定した。ただし、本薬は活性化された 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 分子との相互作用を遮断することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられ（「3.

(i) <審査の概略>本薬の悪性黒色腫に対する有効性について」の項参照）、HLA-A2*0201 の有無によらず有効性が期待できると考える。実際に、海外第Ⅱ相試験（CA184004 試験及び CA184022 試験）では、HLA-A2*0201 陰性の患者も組み入れられ、下記の結果が得られた。以上より、HLA-A2*0201 陰性の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対しても本薬の有効性は期待でき、本薬の投与前に HLA-A2*0201 発現の有無を確認する必要性は低いと考える。

- MDX010-20 試験及び海外第Ⅱ相試験（CA184004 試験、CA184022 試験の 3mg/kg 群）の統合データを用いて解析したところ、HLA-A2*0201 陽性患者と陰性患者における生存曲線は同様であったこと。
- 海外第Ⅱ相試験（CA184004 試験、CA184022 試験の 3mg/kg 群）において、HLA-A2*0201 陰性患者の 3/46 例で奏効が認められていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、術後補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人には、イピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 3mg/kg を点滴静注し、3 週間間隔で 4 回投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が注意喚起されていた。

- 注射液の調製法及び点滴時間。
- 本薬の投与期間中、新病変の出現又は既病変の増大が認められることもあるが、急激な増悪がないこと、本薬に対する忍容性が認められることなどを十分考慮した上で、本薬の投与継続を検討すること。
- 本薬の投与延期又は中止に関する基準。

機構は、本項における以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の投与延期又は中止に関する基準。
- 注射液の調製法及び点滴時間。
- 本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の申請用法・用量は、MDX010-20 試験及び CA184396 試験の設定に基づき、上記のように設定した。

MDX010-20 試験の用法・用量は、当該試験開始時点において得られていた根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MDX010-05 試験及び MDX010-08 試験）成績に基づく下記の検討結果から、本薬の用法・用量を 1 回 3mg/kg を 3 週間間隔投与で 4 回投与すると設定した。なお、MDX010-20 試験では、再導入が許容されていた（「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。再導入が実施された患者 40/676 例（本薬/gp100 群 29 例、本薬群 9 例、gp100 群 2 例）のうち、6 例（本薬/gp100 群 3 例、本薬群 3 例）で奏効が認められたものの、当該解析は有効性の探索を目的としたものであったこと等から、当該再導入は申請用法・用量として設定しなかった。

- MDX010-05 試験の結果、gp100 との併用において、①初回は本薬 1 回 3mg/kg、2 回目以降は本薬 1 回 1mg/kg を 3 週間間隔で投与した群と比較して、②本薬 1 回 3mg/kg を 3 週間間隔で投与した群で、病勢コントロール率*が高かったことから、本薬 1 回 1mg/kg

投与と比較して本薬 1 回 3mg/kg 投与でより高い治療効果が期待できると考えたこと。

- 本薬 1 回 3mg/kg を 3 週間間隔で継続投与した MDX010-05 試験と本薬 1 回 3mg/kg を 4 週間間隔で 4 回投与した MDX010-08 試験との間で有効性及び安全性を比較し、本薬を 3 週間間隔で 4 回投与することにより、本薬の治療効果を高め、かつ作用機序に基づく特徴的な有害事象の発現を抑えられると考えたこと。

* : SD (安定期間 : Week 12 から 3 カ月以上) 又は導入期の腫瘍評価で PR 又は CR と判定。

また、CA184396試験の用法・用量は、MDX010-20試験の用法・用量に基づき設定したが、上記の再導入は設定しなかった。

さらに、本薬の効果が現れるまでには一定の時間を要する場合があることから、MDX010-20 試験において、必要以上に早い本薬の投与中止を避けるため、投与開始 12 週目の画像診断評価を受ける前に疾患進行が認められた患者に対して、下記の条件を満たした場合には、治験責任医師の判断で本薬の投与を継続することにしており、本薬/gp100 群又は本薬群の 5 例で PD 判定日以降に本薬が投与された。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬の投与期間中、新病変の出現又は既病変の増大が認められることもあるが、急激な増悪がないこと、本薬に対する忍要性が認められることなどを十分考慮した上で、本薬の投与継続を検討すること。」と設定した。

- 急速な疾患進行及び疾患進行に伴う症状が認められないこと。
- Performance Status が安定していること。

なお、海外において、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本薬 3mg/kg と 10mg/kg との有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (CA184169 試験) が実施中である。

機構は、以下のように考える。

MDX010-20 試験の用量設定に際し、十分な検討はなされておらず、また、現在、本薬 3mg/kg と 10mg/kg の有効性及び安全性を比較する CA184169 試験が実施中であることから、現時点では、3mg/kg が最適な用量であるかは明らかではない。しかしながら、MDX010-20 試験等において、本薬の一定の臨床的有用性が示されたこと (「(2) 有効性について」の項参照) を考慮すると、本薬の用法・用量を当該試験の設定に基づいて設定することは受け入れ可能と判断した。

また、再導入を設定しないことについて、申請者の説明を了承した。

さらに、本薬の投与期間中の新病変の出現又は既病変の増悪が認められた際の本薬投与継続の判断について、①MDX010-20 試験において PD 判定日以降に本薬が投与された患者は限られており、当該患者に対して PD 以降に本薬を投与した臨床的意義は明らかではないこと、②CA184396 試験において、疾患進行後の本薬の投与継続に関する規定は設定されていないこと等を考慮すると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起するまでの必要はないと考える。

なお、現在実施中である CA184169 試験結果を踏まえ、本薬 1 回 3mg/kg と 10mg/kg との位置付けについて明確にされるものとする。

2) 本薬の投与延期又は中止について

申請者は、本薬の投与延期・中止基準の設定根拠について、以下のように説明している。

MDX010-20 試験では、発現した irAE (消化管、肝臓、皮膚、眼、内分泌、膵臓に対して設定) に対して推奨される検査及び処置を規定した上で、本薬の投与延期又は中止基準を下記のように設定して実施した結果、本薬は忍容可能であった。

- ①皮膚の有害事象については、因果関係が否定できない Grade 2 の皮膚 irAE 又は Grade 3 の皮膚障害が認められた場合、及び②皮膚以外の事象については、因果関係が否定で

きない Grade 2 の事象又は許容可能な Grade 3 の irAE が認められた場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬の投与を延期する。

- 因果関係が否定できない Grade 3 の皮膚障害以外の有害事象（治療可能な炎症で、治療効果の一種として局所的抗腫瘍反応があらわれたと考えられる事象、及びホルモン補充療法で管理可能な内分泌障害を除く）及び因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象が発現した場合には、治験薬の投与を中止する。

MDX010-20 試験の開始以降に本薬投与時の安全性情報が蓄積され、MDX010-20 試験における irAE 発現時の対応を改訂して、irAE の管理アルゴリズムが作成されており、CA184396 試験では、irAE が発現した場合には当該管理アルゴリズムに基づく対応を推奨して実施した結果、本薬は忍容可能であった。

以上より、irAE 発現時の本薬の投与延期・中止の基準として、irAE の管理アルゴリズムに準じた下記の基準に従い、本薬の投与を延期又は中止する旨を、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することとした。

- Grade 2 の事象（内分泌障害及び皮膚障害を除く）、Grade 3 の皮膚障害、及び症候性の内分泌障害が発現した場合には、本薬の投与を延期すること。
- Grade 2 以上の局所的な免疫抑制療法が有効でない眼障害、Grade 3 以上の事象（内分泌障害及び皮膚障害を除く）、及び Grade 4 の皮膚障害が発現した場合には、本薬の投与を中止すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性は確立しておらず、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。また、下記の点を考慮し、本薬と DTIC 又はベムラフェニブとの併用投与について、添付文書で注意喚起する。

- 前治療歴のない根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第 II 相試験（CA184202 試験）において、本薬 10mg/kg と DTIC 850mg/m² との併用投与により、10/15 例で Grade 3 以上の AST 増加/ALT 増加が発現し、当該治験の患者登録が中止されたこと。AST 増加/ALT 増加に対して副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤による治療が必要となり、回復までに数カ月を要する場合も認められた。
- *BRAF* 遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 I 相試験（CA194161 試験）において、本薬 3mg/kg とベムラフェニブ 720mg 又は 960mg 1 日 2 回投与との併用投与により、用量制限毒性に該当する肝機能障害が 6/10 例認められ、当該治験は中止されたこと。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用しない旨については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において適切に注意喚起する必要があると判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての悪性黒色腫患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画しており、本調査の実実施計画について、以下のように説明している。

本調査の重点調査項目については、本薬に特徴的な副作用であると考えられる免疫関連の副作用（以下、「irAR」）（免疫関連の消化管、肝臓、皮膚系、神経系、及び内分泌系の副作用、並びにその他の irAR）を設定した。

調査予定症例数については、MDX010-20 試験における各 irAR の発現率に基づき、各 irAR（免疫関連の神経系の副作用を除く）を一定の精度で確認することが可能と考えられる症例数として、100 例と設定した。

観察期間については、下記の理由から、本薬投与開始後 12 カ月間と設定した。

- MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、多くの有害事象は本薬投与開始後 6 カ月以内に認められており、また本薬投与開始後 6 カ月以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないものの、下記の点から、本薬投与開始後 6 カ月以降 12 カ月まで、安全性情報の収集を継続する必要があると考えたこと。
 - MDX010-20 試験の本薬群において、本薬投与開始後 6 カ月以降に、本薬に特徴的な有害事象である大腸穿孔、発疹、尋常性白斑及び甲状腺機能低下症各 1 例が認められており、このうち、発現時期が最も遅かった甲状腺機能低下症は、本薬投与開始後 317 日目に認められたこと。
 - CA184396 試験において、本薬投与開始後 6 カ月以降に本薬に特徴的な有害事象である尋常性白斑、下垂体機能低下症及び甲状腺機能低下症各 1 例が認められており、このうち、発現時期が最も遅かった甲状腺機能低下症は、本薬投与開始後 197 日目に認められたこと。

機構は、以下のように考える。

日本人の悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、本調査を、本薬投与の対象となる推定患者数を基に、実施可能性も考慮し、一定期間内に本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、本薬投与時に注意を要する有害事象（「(3) 安全性について」の項参照）である①下痢・大腸炎・消化管穿孔、②皮膚障害、③肝障害、④下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、⑤末梢性ニューロパチー、⑥腎障害、⑦ILD 及び⑧infusion reaction を設定することが適切であると考えられる。

本調査の観察期間については、i) 本薬投与時に注意すべき有害事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後 6 カ月以内に認められていること、及び ii) 本薬投与開始後 6 カ月以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないことを考慮すると、観察期間を本薬投与開始後 6 カ月間と設定することも一案と考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (CA184113 試験)

有害事象は 3mg/kg 群で 8/8 例 (100%) 及び 10mg/kg 群で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3mg/kg 群で 8/8 例 (100%)、10mg/kg 群で 7/7 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)			
	3mg/kg 群 8 例		10mg/kg 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)
血液及びリンパ系障害				
白血球減少症	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (28.6)	2 (28.6)
好中球減少症	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (100)	7 (100)
胃腸障害				
便秘	4 (50.0)	0	5 (71.4)	0
下痢	3 (37.5)	0	2 (28.6)	0
悪心	5 (62.5)	0	4 (57.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の 状態				
疲労	2 (25.0)	0	5 (71.4)	0
発熱	3 (37.5)	0	3 (42.9)	0
臨床検査				
心電図 QT 延長	4 (50.0)	0	2 (28.6)	0
ヘモグロビン減少	0	0	4 (57.1)	4 (57.1)
体重減少	4 (50.0)	0	3 (42.9)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (87.5)	0	6 (85.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	8 (100)	0	6 (85.7)	0
筋肉痛	5 (62.5)	0	2 (28.6)	0
神経系障害				
感覚鈍麻	3 (37.5)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (87.5)	0	6 (85.7)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	6 (75.0)	0	7 (100)	0
そう痒症	1 (12.5)	0	4 (57.1)	0
発疹	6 (75.0)	1 (12.5)	5 (71.4)	0

重篤な有害事象は3mg/kg 群で3/8 例 (37.5%)、10mg/kg 群で1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、3mg/kg 群で副腎機能不全、副甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症及び労作性呼吸困難各1 例 (12.5%)、10mg/kg 群で肺臓炎1 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3mg/kg 群で6/8 例 (75.0%)、10mg/kg 群で3/7 例 (42.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、3mg/kg 群で副腎機能不全、副甲状腺機能低下症、血小板減少症、網膜出血、アミラーゼ増加、低カルシウム血症及び発疹各1 例 (12.5%)、10mg/kg 群で好中球減少症、下痢、発熱及び肺臓炎各1 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (CA184396 試験)

有害事象は20/20 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は12/20 例 (60.0%) に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%) 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	11 (55.0)
胃腸障害		
下痢	4 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	6 (30.0)	1 (5.0)
臨床検査		
ALT 増加	4 (20.0)	1 (5.0)
AST 増加	4 (20.0)	2 (10.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (25.0)	1 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	8 (40.0)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は 11/20 例 (55.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (10.0%)、悪性黒色腫、髄膜転移、転移部痛、腫瘍疼痛、脳浮腫、脳梗塞、水頭症、C-反応性タンパク増加、糖尿病、腫瘍崩壊症候群、呼吸困難、肺塞栓症、イレウス、多臓器不全、アナフィラキシーショック、丹毒、骨痛及び深部静脈血栓症各 1 例 (5.0%) であった。このうち、ALT 増加及び AST 増加各 2 例、C-反応性タンパク増加及び糖尿病各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/20 例 (5.0%：髄膜転移) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (CA184022 試験)

有害事象は 0.3mg/kg 群で 68/72 例 (94.4%)、3mg/kg 群で 69/71 例 (97.2%)、10mg/kg 群で 71/71 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.3mg/kg 群で 46/72 例 (63.9%)、3mg/kg 群で 55/71 例 (77.5%)、10mg/kg 群で 59/71 例 (83.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.1)	例数 (%)					
	0.3mg/kg 群 72 例		3mg/kg 群 71 例		10mg/kg 群 71 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (94.4)	36 (50.0)	69 (97.2)	35 (49.3)	71 (100)	44 (62.0)
胃腸障害						
便秘	19 (26.4)	0	11 (15.5)	0	13 (18.3)	3 (4.2)
下痢	16 (22.2)	0	22 (31.0)	1 (1.4)	31 (43.7)	10 (14.1)
悪心	19 (26.4)	0	20 (28.2)	1 (1.4)	24 (33.8)	4 (5.6)
嘔吐	10 (13.9)	0	13 (18.3)	1 (1.4)	16 (22.5)	1 (1.4)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	24 (33.3)	5 (6.9)	20 (28.2)	4 (5.6)	22 (31.0)	8 (11.3)
発熱	7 (9.7)	0	8 (11.3)	1 (1.4)	15 (21.1)	1 (1.4)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	15 (20.8)	4 (5.6)	6 (8.5)	2 (2.8)	8 (11.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	2 (2.8)	0	18 (25.4)	1 (1.4)	23 (32.4)	2 (2.8)
発疹	6 (8.3)	1 (1.4)	19 (26.8)	1 (1.4)	18 (25.4)	0

重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で 26/72 例 (36.1%)、3mg/kg 群で 35/71 例 (49.3%)、10mg/kg 群で 38/71 例 (53.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、0.3mg/kg 群で疾患進行 8 例 (11.1%)、死亡及び呼吸困難各 4 例 (5.6%)、貧血 3 例 (4.2%)、無力症、全身健康状態低下、発熱、悪性新生物進行、腫瘍疼痛、食欲減退、骨痛及びヘモグロビン減少各 2 例 (2.8%)、3mg/kg 群で疾患進行 7 例 (9.9%)、嘔吐 4 例 (5.6%)、死亡、発熱、大腸炎及び下痢各 3 例 (4.2%)、無力症、骨痛、食欲減退、悪性新生物進行、錯乱状態及び下垂体炎各 2 例 (2.8%)、10mg/kg 群で下痢 11 例 (15.5%)、疾患進行 10 例 (14.1%)、便秘及び悪心各 4 例 (5.6%)、腹痛及び大腸炎各 3 例 (4.2%)、腸炎、嘔吐、死亡、発熱、顔面神経麻痺、悪性黒色腫、脱水、ALT 増加、腎不全、下垂体炎及び背部痛各 2 例 (2.8%) であった。このうち、0.3mg/kg 群の貧血 2 例、無力症、発熱、ヘモグロビン減少、食欲減退及び骨痛各 1 例、3mg/kg 群の大腸炎及び下痢各 3 例、発熱及び下垂体炎 2 例、無力症、嘔吐、食欲減退及び錯乱状態各 1 例、10mg/kg 群の下痢 11 例、大腸炎 3 例、腸炎、嘔吐、ALT 増加及び下垂体炎各 2 例、腹痛、悪心、脱水及び顔面神経麻痺各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 0.3mg/kg 群で 9/72 例 (12.5%)、3mg/kg 群で 7/71 例 (9.9%)、10mg/kg 群で 19/71 例 (26.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、0.3mg/kg 群で疾患進行 5 例 (6.9%)、死亡及び疲労各 2 例 (2.8%)、10mg/kg 群で下痢 6 例 (8.5%)、疾患進行 3 例 (4.2%)、悪性黒色腫及び ALT 増加各 2 例 (2.8%) であった。このうち、10mg/kg 群の下痢 6 例、疾患進行 3 例、悪性黒色腫及び ALT 増加各 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (CA184004 試験)

有害事象は 3mg/kg 群で 39/40 例 (97.5%)、10mg/kg 群で 38/42 例 (90.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3mg/kg 群で 33/40 例 (82.5%)、10mg/kg 群で 32/42 例 (76.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.1)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	3mg/kg 群 40 例		10mg/kg 群 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (97.5)	18 (45.0)	38 (90.5)	25 (59.5)
胃腸障害				
下痢	12 (30.0)	2 (5.0)	21 (50.0)	3 (7.1)
悪心	10 (25.0)	1 (2.5)	16 (38.1)	1 (2.4)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	19 (47.5)	4 (10.0)	16 (38.1)	2 (4.8)
発熱	11 (27.5)	1 (2.5)	10 (23.8)	1 (2.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (17.5)	2 (5.0)	12 (28.6)	2 (4.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	4 (10.0)	0	9 (21.4)	3 (7.1)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	11 (27.5)	0	13 (31.0)	1 (2.4)
発疹	13 (32.5)	0	17 (40.5)	1 (2.4)

重篤な有害事象は、3mg/kg 群で 18/40 例 (45.0%)、10mg/kg 群で 20/42 例 (47.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、3mg/kg 群で疾患進行 6 例 (15.0%)、ヘモグロビン減少 3 例 (7.5%)、大腸炎、下痢、発熱、嘔吐、下垂体機能低下症、痙攣、胆管閉塞各 2 例 (5.0%)、10mg/kg 群で疾患進行 5 例 (11.9%)、大腸炎、下痢、脱水及び呼

吸困難各 2 例 (4.8%) であった。このうち、3mg/kg 群の大腸炎、下痢及び下垂体機能低下症各 2 例、嘔吐及び発熱各 1 例、10mg/kg 群の大腸炎、下痢及び脱水各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3mg/kg 群で 5/40 例 (12.5%)、10mg/kg 群で 11/42 例 (26.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、3mg/kg 群で食欲減退及び下垂体機能低下症各 2 例 (5.0%)、10mg/kg 群で大腸炎 3 例 (7.1%)、食欲減退及び下痢各 2 例 (4.8%) であった。このうち、3mg/kg 群の食欲減退及び下垂体機能低下症各 2 例、10mg/kg 群の大腸炎 3 例、下痢 2 例、食欲減退 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (MDX010-08 試験)

有害事象は本薬/DTIC 群で 35/35 例 (100%)、本薬群で 39/39 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/DTIC 群で 31/35 例 (88.6%)、本薬群で 29/39 例 (74.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.14.1)	例数 (%)			
	本薬/DTIC 群 35 例		本薬群 39 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	15 (42.9)	39 (100)	19 (48.7)
胃腸障害				
腹痛	7 (20.0)	1 (2.9)	8 (20.5)	2 (5.1)
便秘	13 (37.1)	0	5 (12.8)	0
下痢	14 (40.0)	1 (2.9)	12 (30.8)	0
悪心	25 (71.4)	2 (5.7)	14 (35.9)	0
嘔吐	9 (25.7)	1 (2.9)	7 (17.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
胸痛	1 (2.9)	0	8 (20.5)	3 (7.7)
悪寒	10 (28.6)	0	11 (28.2)	0
疲労	23 (65.7)	3 (8.6)	19 (48.7)	1 (2.6)
発熱	11 (31.4)	1 (2.9)	6 (15.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	12 (34.3)	0	14 (35.9)	1 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	7 (20.0)	0	3 (7.7)	1 (2.6)
背部痛	8 (22.9)	1 (2.9)	4 (10.3)	1 (2.6)
四肢痛	7 (20.0)	0	8 (20.5)	3 (7.7)
神経系障害				
浮動性めまい	8 (22.9)	0	4 (10.3)	1 (2.6)
頭痛	7 (20.0)	0	6 (15.4)	0
精神障害				
不眠症	7 (20.0)	0	4 (10.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	13 (37.1)	0	5 (12.8)	0
呼吸困難	7 (20.0)	1 (2.9)	5 (12.8)	2 (5.1)
口腔咽頭痛	7 (20.0)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	9 (25.7)	0	11 (28.2)	0
発疹	10 (28.6)	1 (2.9)	13 (33.3)	1 (2.6)

重篤な有害事象は本薬/DTIC 群で 13/35 例 (37.1%)、本薬群で 11/39 例 (28.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DTIC 群で脱水 4 例 (11.4%)、発熱 3 例 (8.6%)、下痢、悪心及び疾患進行各 2 例 (5.7%)、本薬群で大腸炎 3 例 (7.7%)、下痢及び疾患進行各 2 例 (5.1%) であった。このうち、本薬/DTIC 群の下痢 2 例、発熱 1 例、本薬群の大腸炎 3 例、下痢 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 3/39 例 (7.7%)、本薬/DTIC 群 5/35 例 (14.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で大腸炎 2 例 (5.1%)、ブドウ膜炎及び疾患進行各 1 例 (2.6%)、本薬/DTIC 群で肺炎、そう痒性皮疹、多臓器不全、AST 増加、ALT 増加及び発疹各 1 例 (2.9%) であった。このうち、本薬群の大腸炎 2 例、ブドウ膜炎 1 例、本薬/DTIC 群のそう痒性皮疹、多臓器不全、AST 増加、ALT 増加及び発疹各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (MDX010-20 試験)

有害事象は本薬群で 127/131 例 (96.9%)、本薬/gp100 群で 374/380 例 (98.4%)、gp100 群で 128/132 例 (97.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 103/131 例 (78.6%)、本薬/gp100 群で 338/380 例 (88.9%)、gp100 群で 104/132 例 (78.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.1)	例数 (%)					
	本薬/gp100 群 380 例		本薬群 131 例		gp100 群 132 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	374 (98.4)	193 (50.8)	127 (96.9)	72 (55.0)	128 (97.0)	69 (52.3)
胃腸障害						
便秘	81 (21.3)	3 (0.8)	27 (20.6)	3 (2.3)	34 (25.8)	1 (0.8)
下痢	146 (38.4)	17 (4.5)	43 (32.8)	7 (5.3)	26 (19.7)	1 (0.8)
悪心	129 (33.9)	6 (1.6)	46 (35.1)	3 (2.3)	52 (39.4)	3 (2.3)
嘔吐	75 (19.7)	7 (1.8)	31 (23.7)	3 (2.3)	29 (22.0)	3 (2.3)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	137 (36.1)	19 (5.0)	55 (42.0)	9 (6.9)	41 (31.1)	4 (3.0)
注射部位反応	110 (28.9)	7 (1.8)	2 (1.5)	0	26 (19.7)	0
発熱	16 (12.2)	0	78 (20.5)	2 (0.5)	23 (17.4)	2 (1.5)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	88 (23.2)	6 (1.6)	35 (26.7)	2 (1.5)	29 (22.0)	4 (3.0)
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	79 (20.8)	1 (0.3)	39 (29.8)	0	14 (10.6)	0
発疹	79 (20.8)	5 (1.3)	29 (22.1)	2 (1.5)	9 (6.8)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 54/131 例 (41.2%)、本薬/gp100 群で 145/380 例 (38.2%)、gp100 群で 51/132 例 (38.6%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で大腸炎 7 例 (5.3%)、下痢 6 例 (4.6%)、貧血 4 例 (3.1%)、嘔吐、無力症、敗血症、腎不全、呼吸困難及び低血圧各 3 例 (2.3%)、本薬/gp100 群で下痢 16 例 (4.2%)、大腸炎 14 例 (3.7%)、肺炎及び脱水各 8 例 (2.1%)、gp100 群で呼吸困難 7 例 (5.3%)、貧血及び腹痛各 5 例 (3.8%)、脱水、悪心及び胸水各 4 例 (3.0%)、嘔吐、疾患進行、肺炎及び尿路感染各 3 例 (2.3%) であった。このうち、本薬群の大腸炎 7 例、下痢 5 例、低血圧及び腎不全各 2 例、嘔吐、無力症及び敗血症各 1 例、本薬/gp100 群の大腸炎及び下痢各 14 例、脱水 2 例、肺炎 1 例、gp100 群の嘔吐、悪心及び脱水各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/131 例 (13.0%)、本薬/gp100 群で

34/380 例 (8.9%)、gp100 群で 5/132 例 (3.8%) に認められた。各群で発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で大腸炎 3 例 (2.3%)、下痢、敗血症及びブドウ膜炎各 2 例 (1.5%)、本薬/gp100 群で大腸炎及び下痢各 10 例 (2.6%) であった。このうち、本薬群の大腸炎 3 例、下痢及びブドウ膜炎各 2 例、本薬/gp100 群の大腸炎及び下痢各 10 例では、因果関係が否定されなかった。

(7) 国内第Ⅱ相試験 (CA184202 試験)

有害事象は 15/15 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 15/15 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	11 (73.3)
胃腸障害		
便秘	8 (53.3)	0
下痢	5 (33.3)	1 (6.7)
悪心	7 (46.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	4 (26.7)	0
臨床検査		
ALT 増加	12 (80.0)	10 (66.7)
AST 増加	11 (73.3)	8 (53.3)
体重減少	4 (26.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (26.7)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (20.0)	0
糖尿病	3 (20.0)	2 (13.3)
高血糖	3 (20.0)	1 (6.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		
悪性新生物進行	3 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	6 (40.0)	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は 14/15 例 (93.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ALT 増加 10 例 (66.7%)、AST 増加 7 例 (46.7%)、悪性新生物進行 3 例 (20.0%)、発熱性好中球減少症、大腸炎、下痢、背部痛、悪性黒色腫及び浮動性めまい各 1 例 (6.7%) であった。このうち、ALT 増加 10 例、AST 増加 7 例、大腸炎、下痢及び浮動性めまい各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/15 例 (60.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 8 例 (53.3%)、AST 増加 4 例 (26.7%)、大腸炎 1 例 (6.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

(8) 海外第Ⅰ相試験 (CA184087 試験)

有害事象は 75/75 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 69/75 例 (92.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (100)	51 (68.0)
胃腸障害		
下痢	41 (54.7)	3 (4.0)
悪心	30 (40.0)	1 (1.3)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	50 (66.7)	3 (4.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	26 (34.7)	2 (2.7)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	40 (53.3)	1 (1.3)
発疹	44 (58.7)	1 (1.3)

重篤な有害事象は 40/75 例 (53.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 12 例 (16.0%)、大腸炎 10 例 (13.3%)、悪心、嘔吐、錯乱状態、肺炎、食欲減退及び脱水各 3 例 (4.0%)、低ナトリウム血症、急性心筋梗塞、腹痛、発熱、下痢、下垂体機能低下症、呼吸困難、脊髄圧迫、背部痛及び低血圧各 2 例 (2.7%) であった。このうち、大腸炎 10 例、下痢、下垂体機能低下症及び脱水各 2 例、腹痛、発熱、錯乱状態、食欲減退、低ナトリウム血症及び低血圧各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 24/75 例 (32.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎 8 例 (10.7%)、悪性新生物進行 4 例 (5.3%)、下痢 3 例 (4.0%) であった。このうち、大腸炎 8 例、下痢 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (MDX010-15 試験)

有害事象は 87/88 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 76/88 例 (85.4%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 45 例 (51.1%)、発疹 37 例 (42.0%)、下痢 34 例 (38.6%)、悪心及びそう痒症各 29 例 (33.0%) であり、このうち、下痢 5 例、疲労 4 例、悪心 2 例、発疹 1 例は Grade 3 又は 4 の事象であった。

重篤な有害事象は 26/88 例 (29.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は大腸炎 5 例 (5.7%)、下痢 4 例 (4.5%)、悪心、疲労、脱水及び呼吸困難各 3 例 (3.4%)、腹痛、背部痛、発熱及び四肢痛各 2 例 (2.3%) であった。このうち、下痢及び大腸炎各 4 例、腹痛、悪心、発熱及び脱水各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 9/88 例 (10.2%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎 4 例 (4.5%)、中枢神経系転移 2 例 (2.3%) であった。このうち、大腸炎 4 例、中枢神経系転移 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (CA184078 試験)

有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 20/20 例 (100%)、本薬/DTIC 群で 19/19 例 (100%)、本薬群で 20/20 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 20/20 例 (100%)、本薬/DTIC 群で 19/19 例 (100%)、本薬群で 18/20 例 (90.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	例数 (%)					
	本薬/PTX/ CBDCA 群 20 例		本薬/DTIC 群 19 例		本薬群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	18 (90.0)	19 (100)	17 (89.5)	20 (100)	13 (65.0)
胃腸障害						
腹痛	5 (25.0)	0	7 (36.8)	4 (21.1)	4 (20.0)	0
便秘	8 (40.0)	0	10 (52.6)	0	3 (15.0)	0
下痢	10 (50.0)	1 (5.0)	12 (63.2)	4 (21.1)	13 (65.0)	4 (20.0)
悪心	12 (60.0)	0	15 (78.9)	0	7 (35.0)	0
嘔吐	5 (25.0)	0	8 (42.1)	0	6 (30.0)	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	13 (65.0)	3 (15.0)	18 (94.7)	1 (5.3)	10 (50.0)	1 (5.0)
発熱	6 (30.0)	0	7 (36.8)	0	3 (15.0)	0
免疫系障害						
過敏症	6 (30.0)	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)	0
臨床検査						
ALT 増加	5 (25.0)	0	10 (52.6)	9 (47.4)	3 (15.0)	2 (10.0)
AST 増加	5 (25.0)	0	10 (52.6)	5 (26.3)	3 (15.0)	1 (5.0)
血中 ALP 増加	6 (30.0)	0	5 (26.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)
ヘモグロビン減少	11 (55.0)	2 (10.0)	6 (31.6)	1 (5.3)	3 (15.0)	0
好中球数減少	10 (50.0)	8 (40.0)	4 (21.1)	1 (5.3)	0	0
血小板数減少	10 (50.0)	6 (30.0)	5 (26.3)	1 (5.3)	0	0
白血球数減少	10 (50.0)	6 (30.0)	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5 (25.0)	0	7 (36.8)	0	3 (15.0)	0
高血糖	12 (60.0)	3 (15.0)	6 (31.6)	0	5 (25.0)	1 (5.0)
低アルブミン血症	7 (35.0)	0	2 (10.5)	0	0	0
低ナトリウム血症	10 (50.0)	4 (20.0)	4 (21.1)	0	5 (25.0)	2 (10.0)
神経系障害						
頭痛	7 (35.0)	0	8 (42.1)	0	6 (30.0)	0
末梢性ニューロパチー	7 (35.0)	0	1 (5.3)	0	2 (10.0)	0
精神障害						
不眠症	1 (5.0)	0	6 (31.6)	0	7 (35.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	10 (50.0)	4 (20.0)	5 (26.3)	1 (5.3)	1 (5.0)	1 (5.0)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	12 (60.0)	0	1 (5.3)	0	2 (10.0)	0
そう痒症	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (68.4)	0	13 (65.0)	0
発疹	16 (80.0)	3 (15.0)	10 (52.6)	0	17 (85.0)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 9/20 例 (45.0%)、本薬/DTIC 群で 8/19 例 (42.1%)、本薬群で 9/20 例 (45.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/PTX/CBDCA 群で悪性新生物進行及び呼吸困難 4 例 (20.0%)、発熱 3 例 (15.0%)、疲労、脱水、胸水、発熱性好中球減少症及び心房細動各 2 例 (10.0%)、無力症、下痢、自己免疫性肝炎、肺塞栓症、吐血、膀胱炎、四肢痛及び発疹各 1 例 (5.0%)、本薬/DTIC 群で腹痛 4 例 (21.1%)、自己免疫性肝炎 2 例 (10.5%)、下痢、悪性新生物進行、脱水、呼吸困難、ALT 増加、AST 増加、痙攣、自己免疫性膵炎、胃腸出血、転移、精神病性障害、結節性紅斑及び低血圧各 1 例 (5.3%)、本薬群で下痢 3 例 (15.0%)、脱水 2 例 (10.0%)、腹痛、発熱、ALT 増加、

AST 増加、痙攣、大腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス、低リン酸血症、放射線壊死、腫瘍疼痛、末梢性運動ニューロパチー、精神状態変化及び急性腎不全各 1 例 (5.0%) であった。このうち、本薬/PTX/CBDCA 群の発熱性好中球減少症及び発熱各 2 例、下痢、自己免疫性肝炎、脱水及び発疹各 1 例、本薬/DTIC 群の自己免疫性肝炎 2 例、下痢、腹痛、自己免疫性膵炎、結節性紅斑、ALT 増加及び AST 増加各 1 例、本薬群の下痢 3 例、脱水 2 例、大腸炎及び発熱各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 6/20 例 (30.0%)、本薬/DTIC 群で 7/19 例 (36.8%)、本薬群で 5/20 例 (25.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PTX/CBDCA 群で下痢、大腸炎、リパーゼ増加、発熱性好中球減少症、発熱、過敏症及び発疹各 1 例 (5.0%)、本薬/DTIC 群で AST 増加 4 例 (21.1%)、ALT 増加 3 例 (15.8%)、下痢、悪心及び自己免疫性肝炎各 1 例 (5.3%)、本薬群で下痢 3 例 (15.0%)、大腸炎、腹痛、ALT 増加及び AST 増加各 1 例 (5.0%) であった。このうち、本薬/PTX/CBDCA 群の下痢、大腸炎、リパーゼ増加、発熱性好中球減少症、発熱、過敏症及び発疹各 1 例、本薬/DTIC 群の AST 増加 4 例、ALT 増加 3 例、下痢、悪心及び自己免疫性肝炎各 1 例、本薬群の下痢 3 例、大腸炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (CA184007 試験)

有害事象は本薬/ブデソニド群で 56/58 例 (96.6%)、本薬/プラセボ群で 57/57 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/ブデソニド群で 52/58 例 (89.7%)、本薬/プラセボ群で 54/57 例 (94.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.1)	例数 (%)			
	本薬/ブデソニド群 58 例		本薬/プラセボ群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	56 (96.6)	41 (70.7)	57 (100)	36 (63.2)
胃腸障害				
下痢	28 (48.3)	8 (13.8)	27 (47.4)	10 (17.5)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	32 (55.2)	4 (6.9)	27 (47.4)	1 (1.8)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	24 (41.4)	0	21 (36.8)	0
発疹	28 (48.3)	3 (5.2)	35 (61.4)	1 (1.8)

重篤な有害事象は本薬/ブデソニド群で 34/58 例 (58.6%)、本薬/プラセボ群で 31/57 例 (54.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/ブデソニド群で下痢 7 例 (12.1%)、大腸炎 6 例 (10.3%)、疾患進行 5 例 (8.6%)、自己免疫性肝炎 4 例 (6.9%)、下垂体機能低下症 3 例 (5.2%)、発熱、腹部膨満、血性下痢、悪心及び嘔吐各 2 例 (3.4%)、本薬/プラセボ群で大腸炎及び下痢各 7 例 (12.3%)、疾患進行 6 例 (10.5%)、腹痛 4 例 (7.0%)、自己免疫性肝炎、脱水、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (5.3%)、黄疸、発熱、下垂体機能低下症及び甲状腺機能低下症各 2 例 (3.5%) であった。このうち、本薬/ブデソニド群の大腸炎及び下痢各 6 例、自己免疫性肝炎 4 例、下垂体機能低下症 3 例、発熱及び血性下痢各 2 例、悪心及び嘔吐各 1 例、本薬/プラセボ群の大腸炎及び下痢各 7 例、腹痛、自己免疫性肝炎及び脱水各 3 例、黄疸、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/ブデソニド群で 15/58 例 (25.9%)、本薬/プラセボ群で 18/57 例 (31.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与

中止に至った有害事象は、本薬/ブデソニド群で下痢 7 例 (12.1%)、大腸炎及び自己免疫性肝炎各 2 例 (3.4%)、本薬/プラセボ群で下痢 5 例 (8.8%)、大腸炎及び自己免疫性肝炎各 3 例 (5.3%)、黄疸、ALT 増加及び AST 増加各 2 例 (3.5%) であった。このうち、本薬/ブデソニド群の下痢 4 例、自己免疫性肝炎 2 例、本薬/プラセボ群の下痢 3 例、自己免疫性肝炎 2 例、ALT 増加及び AST 増加 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (CA184008 試験)

有害事象は 149/155 例 (96.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 130/155 例 (83.9%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 52 例 (33.5%) 及び疲労 51 例 (32.9%) であり、このうち、下痢 13 例 (8.4%) 及び疲労 9 例 (5.8%) は Grade 3 又は 4 の事象であった。重篤な有害事象は 83/155 例 (53.5%) に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、下痢 17 例 (11.0%)、疾患進行 14 例 (9.0%)、大腸炎 13 例 (8.4%)、悪性新生物進行 7 例 (4.5%)、発熱及び貧血各 6 例 (3.9%)、無力症、疲労、嘔吐及び AST 増加各 4 例 (2.6%) であった。このうち、下痢 17 例、大腸炎 13 例、嘔吐、発熱及び AST 増加各 4 例、貧血 3 例、無力症及び疲労各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 42/155 例 (27.1%) に認められた。発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎 9 例 (5.8%)、下痢 8 例 (5.2%)、疾患進行 6 例 (3.9%)、悪性新生物進行及び AST 増加 4 例 (2.6%) であった。このうち、大腸炎 9 例、下痢 8 例、AST 増加 4 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (CA184041 試験)

有害事象は同時投与群で 112/113 例 (99.1%)、順次投与群で 104/109 例 (95.4%)、対照群で 107/109 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は同時投与群で 92/113 例 (81.4%)、順次投与群で 96/109 例 (88.1%)、対照群で 94/109 例 (86.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.0)	いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象					
	例数 (%)					
	同時投与群 113 例		順次投与群 109 例		対照群 109 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	112 (99.1)	91 (80.5)	104 (95.4)	80 (73.4)	107 (98.2)	70 (64.2)
血液及びリンパ系障害						
貧血	35 (31.0)	8 (7.1)	30 (27.5)	8 (7.3)	31 (28.4)	10 (9.2)
胃腸障害						
下痢	35 (31.0)	9 (8.0)	39 (35.8)	8 (7.3)	25 (22.9)	5 (4.6)
悪心	33 (29.2)	2 (1.8)	40 (36.7)	3 (2.8)	36 (33.0)	3 (2.8)
全身障害及び投与局所様態						
疲労	41 (36.3)	11 (9.7)	41 (37.6)	13 (11.9)	43 (39.4)	9 (8.3)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	31 (27.4)	1 (0.9)	34 (31.2)	5 (4.6)	25 (22.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	41 (36.3)	9 (8.0)	25 (22.9)	5 (4.6)	34 (31.2)	7 (6.4)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	51 (45.1)	0	61 (56.0)	0	59 (54.1)	0
発疹	40 (35.4)	4 (3.5)	21 (19.3)	2 (1.8)	9 (8.3)	1 (0.9)

重篤な有害事象は同時投与群の 74/113 例 (65.5%)、順次投与群の 57/109 例 (52.3%)、対照群の 53/109 例 (48.6%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象

は、同時投与群で下痢及び肺の悪性新生物各 8 例 (7.1%)、新生物進行 7 例 (6.2%)、疾患進行及び呼吸困難各 6 例 (5.3%)、発熱及び肺炎各 5 例 (4.4%)、貧血、肺塞栓症及び全身健康状態低下各 4 例 (3.5%)、好中球減少症、発熱性好中球減少症、胸水、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (2.7%)、順次投与群で肺の悪性新生物 10 例 (9.2%)、下痢 7 例 (6.4%)、貧血 6 例 (5.5%)、死亡 4 例 (3.7%)、好中球減少症、血小板減少症、疲労、発熱、大腸炎、新生物進行及び呼吸困難各 3 例 (2.8%)、対照群で肺の悪性新生物 10 例 (9.2%)、好中球減少症及び新生物進行各 6 例 (5.5%)、下痢及び疾患進行各 5 例 (4.6%)、嘔吐、脱水及び肺炎各 4 例 (3.7%)、貧血、血小板減少症、筋力低下、呼吸困難、肺出血及び低血圧各 3 例 (2.8%) であった。このうち、同時投与群の下痢 7 例、発熱、ALT 増加及び AST 増加各 3 例、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各 2 例、貧血、疾患進行及び全身健康状態低下各 1 例、順次投与群の下痢 6 例、貧血 5 例、大腸炎 3 例、好中球減少症、血小板減少症及び疲労各 2 例、発熱 1 例、対照群の好中球減少症 4 例、貧血及び下痢各 3 例、血小板減少症、嘔吐及び低血圧各 2 例、脱水、筋力低下及び肺出血各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は同時投与群の 42/113 例 (37.2%)、順次投与群の 32/109 例 (29.4%)、対照群の 27/109 例 (24.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、同時投与群で下痢 5 例 (4.4%)、新生物進行 4 例 (3.5%)、肺の悪性新生物 3 例 (2.7%)、疾患進行、全身健康状態低下、ALT 増加、AST 増加、肺炎、末梢性ニューロパチー、過敏症及び発疹各 2 例 (1.8%)、順次投与群で疲労 5 例 (4.6%)、下痢及び肺の悪性新生物各 3 例 (2.8%)、肺塞栓症、無力症、大腸炎及び新生物進行各 2 例 (1.8%)、対照群で貧血及び末梢性ニューロパチー各 3 例 (2.8%)、肺の悪性新生物、末梢性感覚ニューロパチー、下痢及び疲労各 2 例 (1.8%) であった。このうち、同時投与群の下痢 5 例、過敏症、ALT 増加、AST 増加、末梢性ニューロパチー及び発疹各 2 例、疾患進行及び全身健康状態低下各 1 例、順次投与群の下痢 3 例、無力症、疲労及び大腸炎各 2 例、対照群の貧血及び末梢性ニューロパチー各 3 例、下痢及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅲ相試験 (CA184024 試験)

有害事象は本薬/DTIC 群で 244/247 例 (98.8%)、DTIC 群で 236/251 例 (94.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/DTIC 群で 221/247 例 (89.5%)、DTIC 群で 192/251 例 (76.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.13.1)	例数 (%)			
	本薬/DTIC 群 247 例		DTIC 群 251 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	244 (98.8)	184 (74.5)	236 (94.0)	133 (53.0)
胃腸障害				
下痢	90 (36.4)	10 (4.0)	62 (24.7)	0
悪心	120 (48.6)	4 (1.6)	122 (48.6)	3 (1.2)
嘔吐	78 (31.6)	8 (3.2)	70 (27.9)	4 (1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	103 (41.7)	27 (10.9)	98 (39.0)	12 (4.8)
発熱	91 (36.8)	0	23 (9.2)	0
臨床検査				
ALT 増加	82 (33.2)	54 (21.9)	14 (5.6)	2 (0.8)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は本薬/DTIC 群 170/247 例 (68.8%)、DTIC 群 121/251 例 (48.2%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/DTIC 群で ALT 増加 50 例 (20.2%)、AST 増加 48 例 (19.4%)、悪性新生物進行 35 例 (14.2%)、発熱 18 例 (7.3%)、下痢 16 例 (6.5%)、嘔吐 10 例 (4.0%)、大腸炎 8 例 (3.2%)、疲労及び血小板減少症各 6 例 (2.4%)、肺炎及び頭痛各 5 例 (2.0%)、DTIC 群で悪性新生物進行 58 例 (23.1%)、悪心 7 例 (2.8%)、呼吸困難及び脱水各 6 例 (2.4%) であった。このうち、本薬/DTIC 群の ALT 増加及び AST 増加各 47 例、下痢 16 例、発熱 14 例、嘔吐 10 例、大腸炎 8 例、血小板減少症 5 例、頭痛 4 例、疲労 3 例、プラセボ/DTIC 群の悪心 3 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/DTIC 群 114/247 例 (46.2%)、DTIC 群 46/251 例 (18.3%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTIC 群で ALT 増加及び AST 増加各 42 例 (17.0%)、悪性新生物進行 12 例 (4.9%)、下痢 10 例 (4.0%)、血小板減少症 5 例 (2.0%)、DTIC 群で悪性新生物進行 16 例 (6.4%)、好中球減少症 6 例 (2.4%) であった。このうち、本薬/DTIC 群の AST 増加 42 例、ALT 増加 41 例、下痢 10 例、血小板減少症 5 例、DTIC 群の好中球減少症 5 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない仕様であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬は根治切除不能な悪性黒色腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対するヒト型モノクローナル抗体であり、根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	ヤーボイ点滴静注液 50mg
[一般名]	イピリムマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 9 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

前治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、イピリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) と gp100* との併用投与 (以下、「本薬/gp100 群」)、プラセボと gp100 との併用投与 (以下、「gp100 群」) 及び本薬とプラセボとの併用投与 (以下、「本薬群」) の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (以下、「MDX010-20 試験」) が実施された。

*: 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド (未承認)

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、MDX010-20 試験において、gp100 群に対する本薬群の全生存期間 (以下、「OS」) の優越性が検証されたとは判断できないものの、以下の点を考慮し、MDX010-20 試験の対象患者に対する本薬単独投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- gp100 群に対する本薬/gp100 群の OS の優越性が示されたこと。
- gp100 群と比較して本薬群で OS が延長する傾向が認められたこと。
- 本薬/gp100 群と本薬群の OS に明確な差異は認められていないこと。
- gp100 投与により、根治切除不能な悪性黒色腫患者の OS に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患及び infusion reaction であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、投与延期・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、審査報告 (1) の作成時点において申請者に確認中であった、本薬投与による重篤な有害事象の発現時期について、申請者は以下のように回答した。

MDX010-20 試験において、重篤な有害事象は本薬投与開始から本薬投与終了後 30 日以内

では本薬/gp100 群 139/380 例 (36.6%)、本薬群 47/131 例 (35.9%)、gp100 群 46/132 例 (34.8%)、31 日以降*1 では本薬/gp100 群 35/332 例 (10.5%)、本薬群 17/117 例 (14.5%)、gp100 群 11/107 (10.3%) に認められた。本薬の投与終了後 31 日以降に死亡に至った有害事象は、本薬群/gp100 群では 3/332 例 (骨髄線維症、疾患進行及び心肺不全各 1 例)、本薬群では 3/117 例 (冠動脈疾患、転移性悪性黒色腫及び大腸穿孔各 1 例)、gp100 群では 2/107 例 (肺塞栓症及び多臓器不全各 1 例) に認められ、このうち、本薬/gp100 群の骨髄線維症 1 例*2、本薬群の大腸穿孔 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。投与終了後 31 日以降に認められた死亡以外の重篤な有害事象は、本薬/gp100 群では 32/332 例 (9.6%)、本薬群では 17/117 例 (14.5%)、gp100 群では 9/107 例 (8.4%) に認められ (下表)、このうち、本薬/gp100 群の大腸炎 2 例、貧血/低ナトリウム血症/白血球増加症、下垂体機能低下症、脱水/下痢及び下痢各 1 例、本薬群の四肢動脈血栓症、血中コルチコトロピン減少/低血圧、上部消化管出血、副腎機能不全、大腸炎/直腸周囲膿瘍/肛門周囲痛、消化管感染、血小板減少症、下垂体炎及び下垂体機能低下症各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与終了後 31 日以降に発現した死亡以外の重篤な有害事象 (MDX010-20 試験)

本薬/gp100 群	イレウス、腸管穿孔/肺炎、貧血/心房細動/敗血症/脱水/低ナトリウム血症/精神状態変化、下垂体機能低下症、蜂巣炎、脱水/下痢、気管支肺炎、大腸炎、うっ血性心不全/呼吸不全、上腹部痛、疼痛/嗜眠、胸膜痛/肺塞栓症/深部静脈血栓症、悪性黒色腫、脊髄圧迫、イレウス/呼吸停止/右頭頂葉病変出血*、肺塞栓症、水腎症、下痢/下気道感染、腫瘍出血、錯乱状態/肺塞栓症、シェードモナス性敗血症、多臓器不全、悪心、尿閉によるカテーテル留置*、全身健康状態低下、尿管閉塞/深部静脈血栓症、胃炎/悪心/嘔吐/食欲減退、転移性新生物、転移部痛、大腸炎/痔核、下痢及び骨痛各 1 例
本薬群	四肢動脈血栓症、血中コルチコトロピン減少/低血圧、上部消化管出血、副腎機能不全、尿量減少、大腸炎/肛門周囲痛/直腸周囲膿瘍、褥瘡*、大腸閉塞/嘔吐/呼吸困難、消化管感染、貧血/好中球減少症、無力症、血小板減少症/腫瘍疼痛、下垂体炎、肺塞栓症、心不全及び下垂体機能低下症各 1 例
gp100 群	腫瘍出血 2 例、腹痛/骨痛、腸重積症、昏睡、肺炎、腹痛/尿路感染/背部痛、頭蓋内腫瘍出血及び貧血各 1 例

* : MedDRA ver.12.1 において割り当てられる基本語がなかった事象。

CA184396 試験において、重篤な有害事象は本薬投与開始から本薬投与終了後 30 日以内では 8/20 例 (40.0%)、31 日以降*3 では 7/17 例 (41.2%) に認められた。本薬の投与終了後 31 日以降に死亡に至った有害事象は、2/17 例 (悪性黒色腫及び悪性新生物進行各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。本薬の投与終了後 31 日以降に認められた死亡以外の重篤な有害事象は 5/17 例 (29.4% : 脳浮腫、糖尿病、下垂体機能低下症、水頭症及び悪性新生物進行/転移部痛各 1 例) に認められ、このうち、糖尿病及び下垂体機能低下症では、本薬との因果関係は否定されなかった。

*1 : 投与終了後 71 日以降に発現した有害事象を含む。

*2 : 5 歳男性。本薬投与開始 252 日目 (本薬の最終投与日は 64 日目) に血小板減少症が認められた。その後、血小板減少症は悪化し、375 日目に Grade 4 とされた。385 日目に骨髄穿刺液が吸引不能であり、骨髄生検が実施され、骨髄線維症と診断された。脊髄線維症による血小板減少症及び貧血に対して輸血等の治療が実施された。骨髄線維症による心停止により 489 日目に死亡。

*3 : 投与終了後 91 日以降に発現した有害事象を含む。

機構は、上記の申請者の回答を踏まえ、以下のように考える。

MDX010-20 試験及び CA184396 試験において、本薬投与終了後に重篤な有害事象が発現していることから、当該発現状況については、添付文書等により適切に注意喚起する必要があると判断した。特に、下痢・大腸炎・消化管穿孔については、本薬投与終了後に発現し、死亡に至った患者が報告されていることから、添付文書の警告においても適切に注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項に臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴のない患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
- ・ 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。
- ・ 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本薬の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
<ul style="list-style-type: none">・ Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）・ 症候性の内分泌障害・ Grade 3の皮膚障害	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none">・ Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）・ 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2以上の眼障害・ Grade 4の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.3.0 に準じる。

- ・ 本薬は、90分かけて点滴静注すること。なお、本薬を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された悪性黒色腫患者を対象とし、調査予定症例数を 100 例、観察期間を本薬投与開始後 12 カ月間、重点調査項目を免疫関連の副作用とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、一定期間内に本薬が投与された全例を対象に製造販売後調査を実施し、本薬の安全性情報を迅速かつ偏りなく収集し、得られた安全性情報を遅滞なく医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下の①及び②のように判断した。

- ① 重点調査項目について、本薬投与時に注意を要する事象である、i) 下痢・大腸炎・消化管穿孔、ii) 皮膚障害、iii) 肝障害、iv) 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、v) 末梢性ニューロパチー、vi) 腎障害、vii) 間質性肺疾患及びviii) infusion reaction を設定することが適切である。
- ② 観察期間について、i) 本薬投与時に注意すべき有害事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後 6 カ月以内に認められていること、及びii) 本薬投与開始後 6 カ月以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないことを考慮すると、観察期間を本薬投与開始後 6 カ月間と設定することも一案と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 観察期間について、本薬は投与終了後も長く作用が持続する可能性があること、及び本薬との因果関係が否定できない有害事象が本薬投与開始後 6 カ月以降にも発現していることから、本薬投与開始後 12 カ月間と設定するべきである。また、多くの有害事象は本薬投与開始後 6 カ月以内に認められていることを考慮し、本薬投与開始後 6 カ月以降は、重篤な有害事象に絞って情報を収集する等、安全性情報を効率的に収集する方法を検討する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、観察期間については 12 カ月間と設定することが適切であると判断した。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

- ・ 重点調査項目について、上記①のとおり設定する。
- ・ 調査予定症例数について、本薬の投与対象となる悪性黒色腫患者は、2 年間で約 400 例が収集される見込みであり、当該症例数により、重点調査項目に設定する事象も含めて、有害事象について一定の精度で検討することは可能と考えることから、400 例と設定する。なお、本調査で得られた安全性等の情報を遅滞なく医療現場に提供するために本調査開始から一定期間経過した時点において中間解析を実施し、当該解析結果等に基づき、解析対象症例数の追加等の要否についても検討する。
- ・ 観察期間について、本薬投与開始後 12 カ月間と設定する。また、本薬投与開始後 6 カ月以降は、重篤な有害事象に絞って情報を収集する等、安全性情報を効率的に収集するよう調査事項を設定する。

機構は、本調査計画（案）に関する申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 下痢・大腸炎・消化管穿孔 皮膚障害 肝障害 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全 末梢性ニューロパチー 腎障害 間質性肺疾患 infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性 敗血症 過度の免疫反応 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（特定使用成績調査） 		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査、計画の骨子（案）は下表参照） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	本薬投与開始後 12 カ月間
予定症例数	400 例
主な調査項目	重点調査項目：下痢・大腸炎・消化管穿孔、皮膚障害、肝障害、末梢性ニューロパチー、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、腎障害、間質性肺疾患、infusion reaction 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、前治療歴、原発部位等）、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、有効性等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3mg/kg

(体重) を3週間間隔で4回点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数カ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。
2. 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。

投与延期及び中止の基準

副作用	処置
<ul style="list-style-type: none">• Grade 2 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）• Grade 3 の皮膚障害• 症候性の内分泌障害	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none">• Grade 3 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）• 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害• Grade 4 の皮膚障害	投与を中止する。

Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.3.0 に準じる。

3. 本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。