# CTD 第２部

# 2.5　臨床に関する概括評価

ブリストル・マイヤーズ株式会社

## 用語及び略語一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibodies | Ipilimumab に対する抗薬物抗体 |
| AIC | 5-aminoimidazole-4-carboxamide | 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド |
| ALC | Absolute Lymphocytic Count | リンパ球絶対数 |
| ALT | Alanine Aminotransferase | アラニン・アミノトランスフェラーゼ |
| APC | Antigen Presenting Cell | 抗原提示細胞 |
| AST | Aspartate Aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC(0-21d) | AUC from time zero to 21 days | 0時間から21日までの血中濃度曲線下面積 |
| BMS | Bristol-Myers Squibb | ブリストル・マイヤーズ スクイブ社 |
| BOR | Best Overall Response | 最良総合効果 |
| BORR | Best Overall Response Rate | 奏効率 |
| CCRMP | Company Core Risk Management Plan | 企業中核リスク管理計画 |
| CHO | Chinese Hamster Ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| Cmax | Maximum observed plasma or serum concentration | 最高血清（血漿）中濃度 |
| Cminss | Steady-state trough concentration | 定常状態におけるトラフ濃度 |
| CR | Complete Response | 完全奏効 |
| CRF | Case Report Form | 症例報告書 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CTLA-4 | Anti-cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 | 細胞傷害性 T 細胞抗原-4 |
| CV% | Coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DCR | Disease Control Rate | 病勢コントロール率 |
| DTIC | Dacarbazine | ダカルバジン |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | − |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay | 酵素免疫測定 |
| E-R | Esposure-Response | 曝露－応答 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology | - |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 |
| HLGT | High-Level Group Terms | 高位グループ用語 |
| HLT | High-Level Terms | 高位語 |
| HR | Hazard Ratio | ハザード比 |
| ICH | International Conference on Harmonisation | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| Ig | Immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL-2 | Interleukin-2 | インターロイキン-2 |
| irAE | Immune-related Adverse Event | 免疫に関連した有害事象 |

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ITT | Intent-To-Treat | − |
| LDH | Lactose Dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| mWHO | Modified World Health Organization | − |
| N/A | Not applicable | 該当せず |
| NCA | Non-compartmental analysis | ノンコンパートメント解析 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | - |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer | 非小細胞肺癌 |
| OS | Overall Survival | 全生存期間 |
| PD | Progressive Disease | 進行 |
| PFS | Progression-Free Survival | 無増悪生存期間 |
| PK | Pharmacokinetic | 薬物動態 |
| PR | Partial Response | 部分奏効 |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer | 小細胞肺癌 |
| SD | Stable Disease | 安定 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| T-HALF | Terminal elimination half-life | 消失半減期 |
| Tmax | Time of maximum observed serum concentration | 最高血中濃度到達時間 |
| Treg | Regulatory T cell | 制御性 T 細胞 |
| ULN | Upper Limit of Normal | 基準値上限 |
| Vss | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

# 目次

1 製品開発の根拠 ..... 9
1.1 悪性黒色腫 ..... 10
1.1.1 悪性黒色腫の疫学 ..... 10
1.1.2 進行期悪性黒色腫 ..... 10
1.1.2.1 病期分類 ..... 10
1.1.2.2 予後因子 ..... 11
1.1.2.3 悪性黒色腫の治療体系 ..... 11
1.1.2.4 進行期悪性黒色腫の薬物治療 ..... 11
1.2 Ipilimumab の特性 ..... 13
1.2.1 薬理作用 ..... 13
1.2.2 非臨床薬理 ..... 14
1.2.3 Ipilimumab による効果の特徴及び長期生存効果 ..... 14
1.3 臨床開発の経緯 ..... 17
1.3.1 海外における臨床開発の経緯 ..... 17
1.3.2 国内における臨床開発の経緯 ..... 19
1.4 臨床データパッケージの概要 ..... 21
1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 ..... 23
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 24
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 26
3.1 薬物動態 ..... 26
3.2 曝露－応答相関 ..... 31
3.3 薬力学 ..... 31
3.4 免疫原性 ..... 32
4 有効性の概括評価 ..... 33
4.1 既治療の進行期悪性黒色腫における有効性 ..... 35
4.1.1 試験デザインの特徴 ..... 35
4.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 36
4.1.3 有効性の結果 ..... 37
4.1.3.1 全生存期間 ..... 37
4.1.3.2 部分集団解析 ..... 40
4.1.3.3 抗腫瘍効果に関連する評価項目 ..... 40
4.2 未治療及び化学療法未治療の進行期悪性黒色腫における有効性 ..... 42
4.2.1 未治療及び化学療法未治療の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 43

4.2.2 Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法における未治療及び化学療法未治療の被験者の生存成績 ..... 47
4.3 CA184396 試験 – 日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 2 相試験 ..... 51
4.3.1 奏効に関連する評価項目 ..... 52
4.4 用法・用量に関する考察 ..... 53
4.5 有効性のまとめ ..... 54
5 安全性の概括評価 ..... 55
5.1 安全性を評価した臨床試験 ..... 55
5.2 安全性の評価方法 ..... 56
5.3 全般的な曝露状況 ..... 58
5.3.1 投与延期 ..... 58
5.4 Ipilimumab 3 mg/kg 評価に用いた試験の結果 ..... 60
5.4.1 治験薬と関連のある有害事象 ..... 60
5.4.2 死亡 ..... 61
5.4.3 その他の重篤な有害事象 ..... 62
5.4.4 投与中止に至った有害事象 ..... 62
5.4.5 免疫に関連した有害事象（irAE） ..... 63
5.4.5.1 導入期における irAE ..... 63
5.4.5.2 irAE 管理アルゴリズム ..... 64
5.4.5.3 導入期中における irAE の発現と回復 ..... 65
5.4.5.4 重篤化した irAE ..... 66
5.4.5.5 最終投与後 31 日目以降に発現した irAE ..... 67
5.4.6 試験開始後 2 年時点で生存している被験者における試験後の安全性 ..... 67
5.4.7 臨床検査値 ..... 68
5.4.7.1 既治療の進行期悪性黒色腫における前治療薬の数別の irAE 発現状況 ..... 68
5.5 前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較の結果 ..... 69
5.5.1 死亡 ..... 70
5.5.2 免疫に関連した有害事象（irAE） ..... 70
5.5.3 Infusion reaction ..... 71
5.6 未治療例を対象としたその他の海外試験の結果 ..... 71
5.7 国内試験における安全性 ..... 72
5.7.1 進行期悪性黒色腫を対象とした CA184396 試験 ..... 72
5.7.2 非小細胞肺癌を対象とした CA184113 試験 ..... 75
5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 76
5.9 市販後の安全性 ..... 76
5.10 安全性のまとめ ..... 77

6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 78
6.1 進行期悪性黒色腫に対するアンメットメディカルニーズ ..... 78
6.2 ベネフィット ..... 78
6.2.1 Ipilimumab の長期的なベネフィット ..... 78
6.2.2 前治療の有無に影響されない有効性 ..... 79
6.3 リスク ..... 79
6.3.1 Ipilimumab による irAE ..... 79
6.3.2 管理アルゴリズムによる安全性管理 ..... 80
6.4 日本人におけるベネフィットリスク ..... 80
6.5 ベネフィットとリスクに関するまとめ ..... 81
7 参考文献 ..... 83

# 表一覧


表 1.2.3-1 進行期悪性黒色腫における生存率の比較 ..... 16
表 1.4-1 進行期悪性黒色腫を申請適応症とした臨床データパッケージの試験一覧..... 22
表 3.1-1 Ipilimumab の PK パラメータ一覧（MDX010-15、CA184007/CA184008 統合データ、CA184078、CA184087 及び CA184113） ..... 29
表 4-1 海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184022 及び CA184004 試験統合：ITT 集団）及び国内試験（CA184396 試験：治験薬投与例）の対象集団の内訳（前治療歴別及び前化学療法歴別） ..... 34
表 4.1.2-1 MDX010-20 - 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 36
表 4.1.3.1-1 MDX010-20 試験における OS ..... 37
表 4.1.3.1-2 各評価時点の生存率-MDX010-20 試験（ITT 集団） ..... 40
表 4.1.3.3-1 MDX010-20 試験における抗腫瘍効果（ITT 集団） ..... 41
表 4.2.1-1 主な人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 45
表 4.2.2-1 各集団での全生存期間（ランダム化被験者、観察試験は投与例） ..... 49
表 5.1-1 前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験と集団の内訳 ..... 56
表 5.3.1-1 導入期における投与延期（MDX010-20 試験） ..... 59
表 5.4-1 導入期における安全性の概要（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例） ..... 60
表 5.4.2-1 全試験期間における治験薬と関連のある死亡（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例） ..... 62
表 5.4.5.1-1 導入期における irAE（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群：治験薬投与例） ..... 64
表 5.4.7.1-1 導入期における前治療薬の数別の Grade 3～5 の irAE（MDX010-20 試験、治験薬投与例） ..... 68
表 5.5-1 導入期における前治療の有無別の安全性の概要（治験薬投与例） ..... 69
表 5.5.1-1 前治療の有無別の治験薬と関連のある死亡（治験薬投与例） ..... 70
表 5.5.2-1 導入期における前治療の有無別の irAE（治験薬投与例） ..... 71
表 5.6-1 導入期における前治療の有無別の安全性の概要（CA184338 試験：Ipilimumab 投与例） ..... 72
表 5.7.1-1 安全性の概要（CA184396 試験：治験薬投与例） ..... 74

# 図一覧

図 1.2.1-1 CTLA-4 遮断を介した T 細胞増強作用 ..... 14
図 1.2.3-1 Ipilimumab の進行期悪性黒色腫を対象とした前向き試験及び後ろ向き試験 12 試験の統合解析による生存曲線 ..... 17
図 4.1.3.1-1 MDX010-20 試験の Kaplan-Meier 生存曲線（ITT 集団） ..... 39
図 4.2.2-1 24 ヵ月までの Kaplan-Meier 生存曲線 ..... 51

## 1 製品開発の根拠

Ipilimumab は、細胞傷害性 T 細胞抗原-4（以下、CTLA-4、CD152）に選択的な免疫グロブリン（以下、Ig）G サブクラス 1（κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体であり、がん治療の目的で開発されている CTLA-4 免疫チェックポイント阻害薬である。Ipilimumab の作用機序は、活性化した T 細胞サブセットに発現する CTLA-4 とプロフェッショナル抗原提示細胞上の B7（CD80/CD86）分子との相互作用の阻害と考えられている。その結果、Ipilimumab は活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。また、CTLA-4 の阻害は、制御性 T 細胞（以下、Treg）の機能を低下させ、腫瘍免疫反応を亢進させる。更に、Ipilimumab は、腫瘍組織における Treg 数を選択的に減少させ、その結果、腫瘍内の活性化 T 細胞数と Treg 数の比（エフェクターT 細胞/Treg）が増加して腫瘍細胞死を誘導すると考えられる。

Ipilimumab は、切除不能又は転移性悪性黒色腫（以下、進行期悪性黒色腫）において全生存期間（以下、OS）の延長が示された最初の治療薬であり、既治療の進行期悪性黒色腫患者に対する海外第 3 相試験（MDX010-20）、未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する海外第 3 相試験（CA184024）において、臨床的に意味のある、統計学的に有意な生存期間の延長が示された。MDX010-20 試験の結果に基づき、Ipilimumab は米国、欧州を含む 40 ヵ国以上で進行期悪性黒色腫に対し 3 mg/kg 単独療法で承認され、現在、世界で汎用されている National Comprehensive Cancer Network（以下、NCCN）及び European Society for Medical Oncology（以下、ESMO）のガイドラインでも進行期悪性黒色腫に対して使用することが推奨されている。上記を鑑み、本申請では、進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性及び有効性データを提示し、国内でも、「切除不能又は転移性悪性黒色腫」に対する 3 mg/kg 単独療法による Ipilimumab の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内開発に関しては、2011 年 9 月に日本皮膚悪性腫瘍学会を含む 4 団体より「第 2 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」に対して悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内での開発要望書が提出された。同検討会議は悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内開発は医療上の必要性が高いと判断し、2012 年 4 月、厚生労働省から正式な開発要請が発出された。また、Ipilimumab は悪性黒色腫の効能・効果で 2013 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（25 薬）第 300 号］。

なお、本申請では、進行期悪性黒色腫に対し、ダカルバジン（以下、DTIC）等の化学療法又はインターロイキン-2（以下、IL-2）等の免疫療法の治療歴がある患者を「既治療例」、化学療法及び免疫療法のいずれの治療歴もない患者を「未治療例」と定義した。また、この定義とは別に、治療歴を化学療法に限定して、化学療法の治療歴がある患者を「化学療法既治療例」、化学療法の治療歴がない患者を「化学療法未治療例」として別途定義した。

## 1.1 悪性黒色腫

### 1.1.1 悪性黒色腫の疫学

悪性黒色腫は、メラニン色素産生能を有するメラノサイトの癌化によって生じる悪性腫瘍であり、多くは皮膚に発生するが、皮膚以外にメラノサイトが存在している粘膜、眼部等にも発生する[1)]。

悪性黒色腫は最も進行が速く悪性度の高い皮膚癌であり、全世界での罹患率はほかのすべての癌腫に比べて急速に増加している[2)]。一部の推定では悪性黒色腫の罹患率は10～20年ごとに2倍に増加することが示唆されており[3)]、死亡率はほかの多くの癌を上回る速度で引き続き増加している。世界保健機関（以下、WHO）による推定では、2004年に全世界で悪性黒色腫の新規患者数は年間132,000人、悪性黒色腫及びほかの皮膚癌による死亡は68,000人であった。米国において2011年に悪性黒色腫と新規に診断された患者数は約70,230人、死亡は約8,790人と推定される[4)]。欧州において2008年に悪性黒色腫と新規に診断された患者数は約84,000人、死亡は約20,100人と推定される[5)]。従来、未治療の進行期悪性黒色腫患者におけるOS中央値は6～9ヵ月であり[6),7),8)]、未治療又は既治療の進行期悪性黒色腫患者2100例を含む第2相試験42試験のヒストリカルデータを用いて行ったメタアナリシスの結果でも、OS中央値、1年生存率はそれぞれ6.2ヵ月［95%信頼区間（以下、CI）：5.9、6.5］、25.5%（95%CI：23.6、27.4）と報告され[9)]、予後不良な疾患といえる。

国内での厚生労働省による2011年の患者調査では、悪性黒色腫の患者数は約4,000人と報告されている[10)]。2006年の全国アンケートの調査結果及び2012年のWHOの調査結果によると、悪性黒色腫と新規に診断される患者数は年間約1400~2000人と推定される[11),12)]。患者数は海外同様に増加傾向にある[13)]。平成24年人口動態調査によると、国内の皮膚の悪性新生物年間死亡数は1556人で、そのうち652人（男性330人、女性322人）が悪性黒色腫により死亡しており[14)]、皮膚の悪性新生物に占める悪性黒色腫の割合は高く、国内においても予後不良な疾患といえる。特に、遠隔転移を認める進行期悪性黒色腫患者の5年生存率はおよそ10%と予後不良である[15)]。

### 1.1.2 進行期悪性黒色腫

#### 1.1.2.1 病期分類

進行期悪性黒色腫は悪性黒色腫病変の全身への広がりを特徴とし、遠隔転移の評価に基づくM分類の亜分類（M-stage）で分類される。進行期悪性黒色腫はこの亜分類により、切除不能のステージIII［広範なリンパ節転移が認められる（M0）］、及び遠隔転移が認められるステージIV［所属リンパ節を超える皮膚、皮下又はリンパ節転移（M1a）、肺転移のみ（M1b）、又はその他の臓器転移、急速な腫瘍増殖を示す血清乳酸脱水素酵素（以下、LDH）高値を伴うあらゆる遠隔転移（M1c）のいずれか］として分類される。皮膚悪性腫瘍取扱い規約（2010年8月版）によると、国内における悪性黒色腫の病期分類は、欧米で用いられているAmerican Joint Committee on Cancer 2009（AJCC 2009）を使用している。したがって欧米と国内とで進行期（切除不能のステージIII及びステージIV）の悪性黒色腫と診断するにあたり差異はないと考えられる[16),17)]。

#### 1.1.2.2 予後因子

進行期悪性黒色腫患者の予後因子としては、上記 M 分類に加えて、性別、LDH、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、脳転移の有無が知られている[9),16)]。これらの予後因子は、進行期悪性黒色腫を対象とした多くの大規模試験でも大きく偏ることなく確認されている[9),18),19),20),21)]。

#### 1.1.2.3 悪性黒色腫の治療体系

悪性黒色腫に対する治療は、遠隔転移がなく根治切除可能な場合には原発巣の外科的切除及びセンチネルリンパ節転移を認める場合には必要に応じて所属リンパ節の根治的リンパ節郭清を行う。また、悪性黒色腫は極めて悪性度の高い腫瘍であるので、ハイリスクと考えられる症例については根治切除後、術後補助療法として、海外では高用量のインターフェロンアルファ-2b の投与、国内ではインターフェロンベータの術創部への局注を含めた治療などが行われることがある。一方、根治切除不能又は遠隔転移を有する進行期悪性黒色腫には抗がん剤による治療、臨床試験での治療、緩和治療などを行う[22),23),24)]。

#### 1.1.2.4 進行期悪性黒色腫の薬物治療

進行期悪性黒色腫は概して致死性の疾患であり、Ipilimumab が海外で承認される前の進行期悪性黒色腫患者における生存期間中央値は 6～9 ヵ月であった。未治療の進行期悪性黒色腫に対する標準治療薬であった DTIC は、1970 年代に非対照試験での奏効率に基づき海外で承認されたが、奏効率は約 13～20%であり[25)]、生存期間の延長を示した成績はない。DTIC 以外に IL-2（米国）や Fotemustine（欧州）等の薬剤が悪性黒色腫に対し承認されているが、いずれの薬剤も生存期間の延長を示した成績はなく、また、相当の毒性も認められていることから DTIC にとって代わる薬剤とは位置付けられておらず[18),19)]、予後不良の進行期悪性黒色腫患者の長期生存に寄与できる治療薬が期待されている状況であった。

このような中、進行期悪性黒色腫の OS に寄与する薬剤として Ipilimumab が海外にて承認された。Ipilimumab により、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者における統計学的に有意な OS の延長が第 3 相試験 2 試験において初めて示された。2011 年、Ipilimumab は米国において「切除不能又は転移性悪性黒色腫」に対して、欧州及びその他の国々では「治療歴を有する成人における進行期悪性黒色腫（切除不能又は転移性）」に対して承認された。その後、欧州では、2013 年 10 月に未治療の進行期悪性黒色腫患者を含める適応が追加承認された。同様に、カナダでも 2014 年 9 月に適応追加が承認され、さらにスイス、イスラエル、オーストラリアでも適応追加が承認された。現在、その他の国々でも同様の適応追加の審査中である。

また、2011 年以降、BRAF に V600 の変異を有する進行期悪性黒色腫患者に対する治療薬として、Vemurafenib、Dabrafenib、Trametinib が、海外で承認されているが、これらの薬剤の対象となる BRAF V600 の変異を有する進行期悪性黒色腫患者の割合は日本では 26.7～41.8%[26),27)]、海外で

は約半数である[28]。BRAF V600 の変異を有さない患者では Ipilimumab による治療以外に有効な治療法がなく、BRAF V600 の変異を有する患者に対し Vemurafenib は DTIC と比較して臨床的に意義のある OS の延長を示したが、Vemurafenib 群は 18 ヵ月の時点で DTIC 群の Kaplan-Meier 曲線に収束し、その効果は長期に持続するものではない[29]。そのため、これら薬剤による治療効果は限られる。また、多くの分子標的薬でもみられるように、Vemurafenib で確認された耐性は一般的であり、臨床的かつ分子生物学的にも確認されている[30]。

Ipilimumab は、NCCN Guideline version 3. 2014 Melanoma[24]において、進行期悪性黒色腫に対する抗がん剤療法として Category 1 に位置付けられ、BRAF V600 遺伝子変異の有無にかかわらず使用されている。さらに、Ipilimumab は、現在、世界で汎用されている NCCN 及び ESMO のガイドライン[31]で進行期悪性黒色腫に対して未治療、既治療の制限なく使用することが推奨されている。1975 年から 2005 年にかけて実施された Ipilimumab を除く他剤の第 2 相試験 42 試験（N=2100）のメタアナリシスの結果でも、進行期悪性黒色腫に対する未治療例と既治療例の Kaplan-Meier 生存曲線は重ね合わさり、OS について大きな相違がないことが確認されている[9]。そのため、進行期悪性黒色腫は、未治療又は既治療の患者で、その治療効果や予後について、大きな相違はないと考えられる。

国内では、進行期悪性黒色腫に対して DTIC が唯一の標準治療薬として高い頻度で使用されている。DTIC は非対照臨床試験における奏効率の結果に基づいて 1985 年に国内で承認されたが[32]、生存期間に対するベネフィットが示された試験はない。皮膚悪性腫瘍ガイドライン（2007 年版）[23]では DTIC 単独療法が進行期悪性黒色腫に対する標準化学療法とされており、臨床治療では DTIC とシスプラチン等の化学療法剤や、インターフェロンなどを併用する多剤併用療法も用いられているものの、国内において、DTIC を対照群としたランダム化二重盲検比較試験はこれまで実施されておらず、DTIC 単独療法と比較して生存期間の延長が示されたものはない。既治療の進行期悪性黒色腫においても、生存期間の延長を示す治療薬は承認されておらず、緩和治療などにより治療されている現状である。このような状況から、国内における進行期悪性黒色腫の治療は満足できるものとは言えない。また、最近、ニボルマブが根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されたが、効能・効果に関連する使用上の注意では、化学療法未治療患者に対する有効性及び安全性は確立していないと記載されている[33]。

以上の状況を考慮すると、国内では進行期悪性黒色腫に対する治療の選択肢も限られており、アンメットメディカルニーズは高く、進行期悪性黒色腫患者の長期生存に寄与できる治療薬が望まれている。

このような状況を踏まえ、2011 年 9 月に「第 2 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対して悪性黒色腫に対する Ipilimumab の国内での開発要望書が提出され、2012 年 4 月、厚生労働省から正式な開発要請が発出された。また、Ipilimumab は悪性黒色腫の効能・効果で 2013 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（25 薬）第 300 号］。

## 1.2 Ipilimumabの特性

### 1.2.1 薬理作用

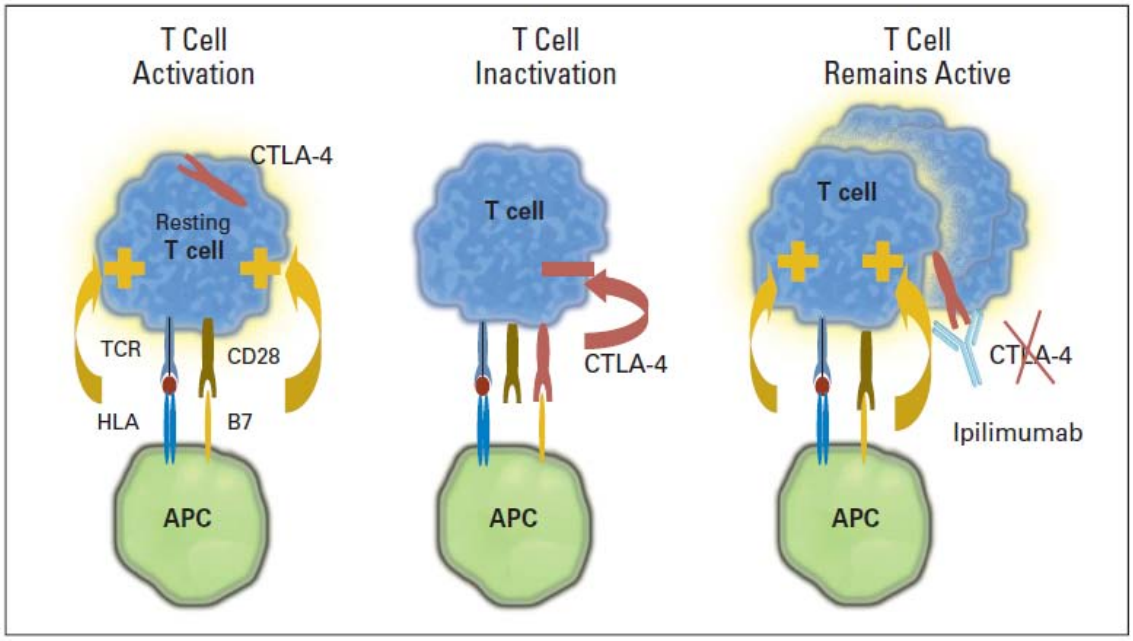
Ipilimumab は、CTLA-4 に選択的な IgG サブクラス 1（κ 軽鎖）の完全ヒト型モノクローナル抗体であり、がん治療の目的で開発されている CTLA-4 免疫チェックポイント阻害薬である。Ipilimumab の作用機序は、活性化された T 細胞上に発現する CTLA-4 と抗原提示細胞（以下、APC）上に発現する B7（CD80/CD86）分子との相互作用を遮断することであると考えられている。その結果、Ipilimumab は活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。

図 1.2.1-1 に示すように、がん細胞から放出される腫瘍抗原は APC に取り込まれてナイーブ T 細胞に提示され、抗原発現がん細胞に対して特異的にナイーブ T 細胞を活性化する。複雑な一連の事象が連続する過程で、活性化のために APC と T 細胞の間で必要とされる重要なシグナルが 2 つあり、ひとつは腫瘍特異抗原の T 細胞受容体への提示［主要組織適合性抗原複合体分子上のペプチドとして］であり、他のひとつは CD28 受容体に対する B7 共刺激シグナルである。これによって活性化 T 細胞が増殖し、抗原発現がん細胞を攻撃して殺傷することが可能となる。次に、ネガティブフィードバックループの一環として、親和性の高い抑制性受容体である CTLA-4 が活性化 T 細胞に発現して B7 共刺激シグナルを遮断し、それによって免疫シナプスの完全性が損なわれ、サイトカイン産生が低下して T 細胞の増殖速度の低下につながる [34)]。

Ipilimumab による CTLA-4 の阻害によりネガティブフィードバックループが遮断され、腫瘍特異的 T 細胞の活性化及び増殖が増強され、腫瘍増殖を抑制する。

また、CTLA-4 の阻害は、Treg の機能を低下させ、腫瘍免疫反応を亢進させる [35),36)]。更に、Ipilimumab は、腫瘍組織における Treg 数を選択的に減少させ、その結果、腫瘍内の活性化 T 細胞数と Treg 数の比（エフェクターT 細胞/Treg）が増加して腫瘍細胞死を誘導すると考えられる [37),38),39)]。

図 1.2.1-1 CTLA-4 遮断を介したT細胞増強作用




Source: Weber JS, et al.[40].

### 1.2.2 非臨床薬理

マウスモデルでは、上記の CTLA-4 遮断は各種 T 細胞依存性抗原に対する抗体反応を増強し、腫瘍増殖の抑制をもたらした。さらに、ヒト CTLA-4 を発現させたトランスジェニックマウスにおける CTLA-4 遮断により、対照群ではみられなかった大腸癌細胞株 MC38 の増殖遅延又は完全な阻害が示された[41]。カニクイザルに Ipilimumab を投与すると、ウイルス抗原（HBsAg; $p<0.05$）[42]、細胞ワクチン（Sk-mel; $p<0.05$）[43]及びキーホールリンペットヘモシアニン（$p<0.05$）[44]に対する免疫反応の著しい増強をもたらした。

### 1.2.3 Ipilimumabによる効果の特徴及び長期生存効果

Ipilimumab の免疫に基づく独特な作用機序により、特徴的な抗腫瘍効果があらわれる。Ipilimumab の腫瘍縮小効果は免疫学的作用の後に確認される。これにより、疾患進行後、又は新病変の発現後に奏効を示すような、新たな効果発現パターンがみられることがある[45]。なお、リンパ球の腫瘍への浸潤とそれに伴う炎症が確認され、腫瘍部位の炎症により、みかけ上、進行と類似した状態を呈する場合がある。さらに、Ipilimumab の特徴的な抗腫瘍効果として、一部の患者では、Ipilimumab の投与中止後にも腫瘍縮小が持続する（【モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項】参照）。その結果、長期間持続する奏効又は安定をもたらし、長期生存に寄与していると考えられる。

標準治療薬である DTIC の 1 年生存率は約 26%である（表 1.2.3-1）。この生存率は、進行期悪性黒色腫の第 2 相試験 42 試験（Ipilimumab 以外の他剤の試験）に対するメタアナリシスにおける 1 年生存率の平均値と一貫しており[9]、MDX010-20 試験の gp100 対照群でも同様の生存率が認めら

れていることから、この生存率は進行期悪性黒色腫の生存に関するこれまでの状況をよく表していると思われる。また、これらのデータの 2 年生存率は 12～14%であり、進行期悪性黒色腫の予後不良を明確に示すものである。

Ipilimumab は既治療の進行期悪性黒色腫における海外第 3 相試験（MDX010-20）において、対照群と比較して統計学的に有意な OS の延長を認めた。また、Ipilimumab 3 mg/kg 群による 1 年生存率は 46%、2 年生存率は 24%であり、gp100 対照群の生存率（それぞれ 25%、14%）と比べ一貫して高く、Kaplan-Meier 生存曲線は最終追跡時点である 2 年以上を通して gp100 対照群の曲線に収束せず、Ipilimumab の OS に対する持続的なベネフィットが明確に示された。

表 1.2.3-1 進行期悪性黒色腫における生存率の比較

| 治療薬 | 1 年生存率（%） | 2 年生存率（%） |
|---|---|---|
| Ipilimumab 3 mg/kg（MDX010-20） | 46[a] | 24[a] |
| IL-2 | 約 43[b] | 約 21[b] |
| DTIC | 約 26[b] | 約 12[b] |
| gp100（MDX010-20） | 25[a] | 14[a] |
| メタアナリシス、第 2 相試験 42 試験（平均値） | 25 | NA[c] |

参考資料：Ipilimumab, MDX010-20 総括報告書、Korn et al[9)]、DTIC, Avril et al.[18)]、IL-2, Atkins et al.[19)].

[a] 既治療例、進行期悪性黒色腫

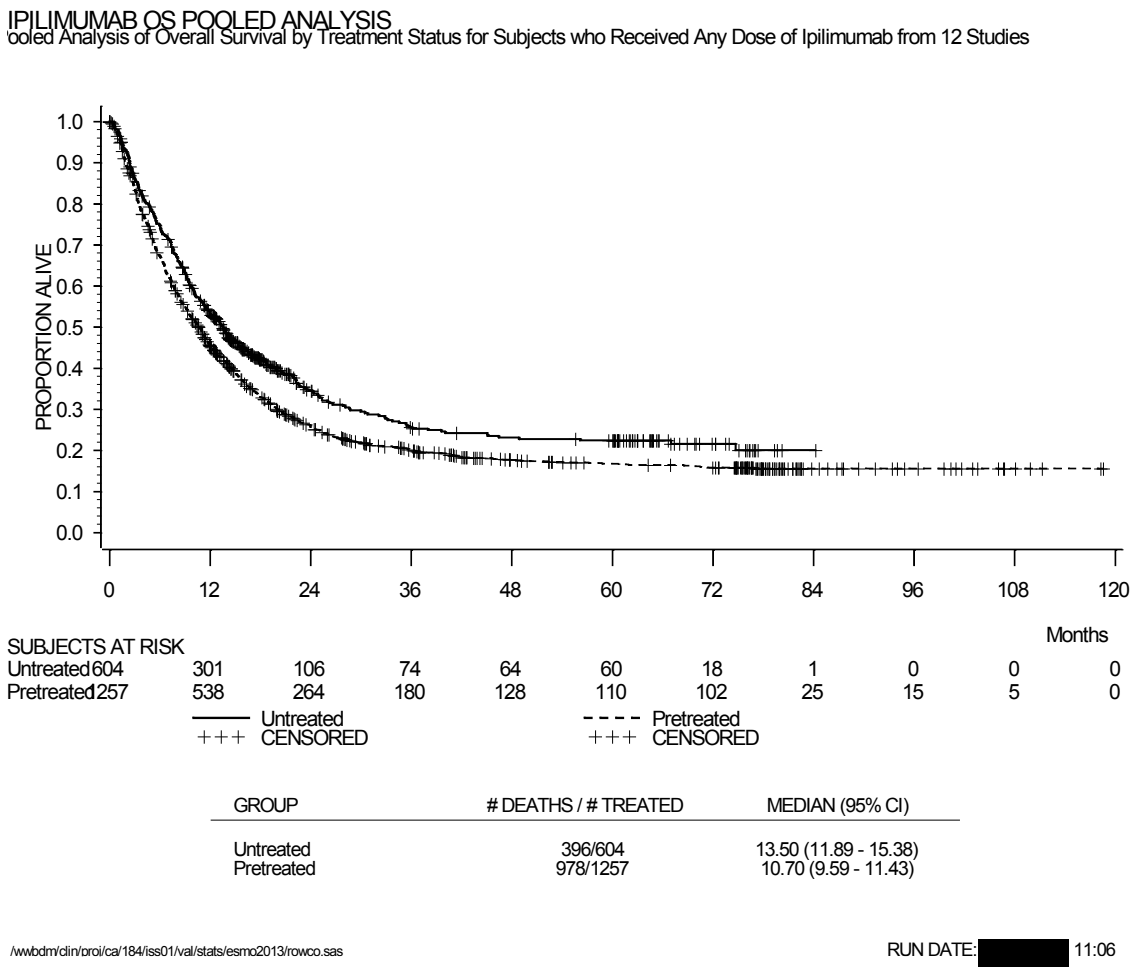
[b] 1 年生存率、2 年生存率は文献上確認できないため、Kaplan-Meier 曲線を用いて生存率を推定した。

[c] 利用可能なデータなし

NA = 該当せず

Ipilimumab の生存延長効果の 2 年目以降の持続性は、進行期悪性黒色腫を対象とした Ipilimumab の前向き試験及び後向き試験のうち OS データが得られている 12 試験の統合解析（N=1861）の長期追跡によっても裏付けられている。この統合解析では、254 例が少なくとも 3 年の追跡期間を有しており、未治療の被験者（N=604）及び既治療の被験者（N=1257）における OS は、いずれも生存率が 3 年目以降一定となり（それぞれ、26%及び 20%）、最長の OS はそれぞれ 7 年及び 10 年であった（図 1.2.3-1）。なお、当該統合解析には Ipilimumab 3 mg/kg と 10 mg/kg のデータが含まれており、それぞれ被験者数は 965 例、706 例であった[46)]。

図 1.2.3-1 Ipilimumabの進行期悪性黒色腫を対象とした前向き試験及び後ろ向き試験 12 試験の統合解析による生存曲線




参考：CO ROW 2013 (DCN:930073968), Figure 1.2.3.2-1

## 1.3 臨床開発の経緯

### 1.3.1 海外における臨床開発の経緯

Ipilimumab の開発は Medarex 社(以下、Medarex)により 20[redacted] 年に開始され、20[redacted] 年から Medarex とブリストル・マイヤーズ スクイブ社（以下、BMS）による共同開発が開始された。その後、BMS は 2009 年に Medarex を買収し、現在、BMS により Ipilimumab の開発が行われている。臨床開発プログラムは、現在のところ、悪性黒色腫、[redacted]及び[redacted]に焦点を絞っており、これまでに 16,000 例を超える被験者が臨床試験において Ipilimumab の投与を受けている。なかでも悪性黒色腫が最も広く検討されており、20[redacted] 年から臨床試験が開始され、20[redacted] 年には、既治療の進行期悪性黒色腫を対象としたランダム化二重盲検比較海外第 3 相試験(MDX010-20)が開始された。さらに、20[redacted] 年から Ipilimumab の用量及び投与スケジュールをさらに検討するため、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたランダム化用量設定海外第 2 相試験(CA184022)が開始された。

MDX010-20 試験の主要目的は、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と gp100 群の OS を比較すること、主な副次目的は、Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の OS を比較すること、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することであった。本試験での Ipilimumab 3 mg/kg はそれまでに実施された臨床試験の結果に基づき選択された用量で、当該試験開始時点で最もよく用いられていた。本試験では当初、[redacted]（以下、[redacted]）を主要評価項目として、Ipilimumab 3 mg/kg＋gp100 群と各単独療法群（Ipilimumab 3 mg/kg 群、gp100 群）を比較する計画であった。その後、規制当局との相談時に[redacted]が推奨されたこと、並びに第 2 相試験のデータが蓄積されたことにより、従来の腫瘍縮小効果の評価項目よりも、OS の方が的確に Ipilimumab のベネフィットを評価できることが明らかになったことから、主要評価項目を OS に変更し、主要目的を Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS を比較すること、副次目的を、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することに変更した。その結果、推奨用法用量の Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与することにより、gp100 群と比較して、臨床的に意義があり、統計学的に有意な OS の延長が示された。

CA184022 試験の主要目的は用量－反応関係を評価することであった。主要評価項目である BORR は、10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群でそれぞれ 11.1%、4.2%及び 0%であった。全 3 群に対する傾向性検定から有意な用量の影響が示された（p = 0.0015）。10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群におけるすべての免疫に関連した有害事象（以下、irAE）の発現割合は、それぞれ 70.4%、64.8%及び 26.4%であり、irAE が発現した被験者数は用量 10 mg/kg と 3 mg/kg では同程度であるが、用量 0.3 mg/kg では低いことが示された。Grade3 又は 4 の irAE の発現割合は 3 群でそれぞれ 25.4%、7%及び 0%であり、用量の増加に伴って重度の irAE の発現割合が上昇することが示唆された。CA184022 試験では高用量ほど OS が延長する傾向がみられたが、用量間のハザード比（以下、HR）は統計学的に有意ではなかった［10 mg/kg 対 0.3 mg/kg では HR = 0.796（95% CI：0.544～1.164）、10 mg/kg と 3 mg/kg の比較では HR = 0.908（0.617～1.338）、3 mg/kg と 0.3 mg/kg の比較では HR = 0.888（0.611～1.292）］。本試験は OS の群間差を検出するようにはデザインされていなかった。

2010 年には、MDX010-20 試験の結果により有効性、安全性の主要な評価を行い、米国及び欧州において承認申請が行われた。なお、[redacted]。2011 年、Ipilimumab は米国において「切除不能又は転移性悪性黒色腫」に対して、欧州では「治療歴を有する成人における進行期悪性黒色腫（切除不能又は転移性）」に対して、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する用法用量により承認された。

欧州では、さらに、2012 年 8 月に未治療の進行期悪性黒色腫を含める適応追加のための承認申請が行われた。この申請で承認の根拠とした主要な有効性及び安全性データは、進行期悪性黒色腫患者を対象として主に Ipilimumab 3 mg/kg を用いて海外で実施した 4 つの海外臨床試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184022、CA184004）で得られたものであり、また、実臨床において Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた未治療の進行期悪性黒色腫を対象とし、審査中に中間成績が得られた 2 つの海外観察試験（CA184338、CA184332）の有効性及び安全性データも追加

提出された。さらに、未治療の進行期悪性黒色腫を対象として Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m$^2$ の併用療法と DTIC 単独療法を比較し、統計学的に有意な生存期間の延長が示された海外第 3 相試験（CA184024）もこれらを支持するデータとして使用された。これらのデータに基づき、2013 年、未治療の進行期悪性黒色腫を含める Ipilimumab の適応拡大が欧州において承認された。なお、本申請における未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab の有効性及び安全性を示すデータパッケージは、欧州当局に提出したものに国内試験のデータを追加したものである。これまでに Ipilimumab 3mg/kg 単独療法（3 週間隔で 4 回投与）は進行期悪性黒色腫に対し、世界 40 ヵ国以上で承認されている。

海外第 3 相試験 2 試験で用いられた Ipilimumab の用量はそれぞれ 3 mg/kg（MDX010-20 試験、既治療の進行期悪性黒色腫）及び 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m$^2$ の併用（CA184024 試験、未治療の進行期悪性黒色腫）であり、両試験における OS の中央値及び長期 OS（1 年生存率、2 年生存率）は同程度であった。さらに、第 2 相及び第 3 相試験における曝露－応答（以下、E-R）解析により、Ipilimumab 3 mg/kg での OS のベネフィットは Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用データと同程度あった。しかし、CA184024 試験では DTIC との併用により重度の肝毒性（Grade 3 以上）の発現割合が約 30%と高く、治験薬と関連のある有害事象による投与中止の割合も高かった。なお、Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用療法ではいずれの国々においても承認されていない。

悪性黒色腫を対象とした他の試験として、米国食品医薬品局（以下、FDA）からの要求により、進行期悪性黒色腫を対象に Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法と Ipilimumab 10 mg/kg 単独療法を比較する臨床試験（CA184169）が進行中である。主要目的は、未治療又は既治療の切除不能ステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法と 10 mg/kg 単独療法の OS を比較し、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法に対する Ipilimumab 10 mg/kg 単独療法の有効性を検証することである。また、術後補助療法を適応とした悪性黒色腫を対象とした臨床試験も進行中である。

### 1.3.2 国内における臨床開発の経緯

国内における Ipilimumab の臨床開発は、20[redacted] 年に非小細胞肺癌（以下、NSCLC）患者を対象とする第 1 相試験（CA184113）で開始した。CA184113 試験は、日本人 NSCLC 患者（3 mg/kg 投与 6 例、10 mg/kg 投与 6 例）を対象とし、カルボプラチンとパクリタキセルを併用した際の安全性の評価を主な目的として実施した。日本人において、カルボプラチンとパクリタキセル併用下での Ipilimumab 3 mg/kg と 10 mg/kg の耐容性が確認され、日本人以外の患者と比較して安全性及び薬物動態（以下、PK）が同様であったことが確認された。これにより、Ipilimumab の肺癌の国際共同試験に日本から参加することとした。

進行期悪性黒色腫については、当該適応症に対する国内開発計画を協議するため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：P[redacted]）を実施した。当初 [redacted] の助言を受けた。助言に基

づき、化学療法未治療の進行期黒色腫患者を対象とした、目標症例数 26 例の、1 年生存率を主要評価項目とする Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m$^2$ の併用療法の国内第 2 相試験（CA184202）を計画し、20[redacted] 年[redacted] 月より開始した。この試験の治療レジメンは海外第 3 相試験（CA184024）と同様であった。その結果、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、2 コース以上 Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC を併用投与した 14 例中 7 例（この時点での投与例数は 15 例であったが、15 例目は 1 コース中であったため、中断の判断から除外した）に Grade 3 以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加／アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加が認められたため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に本治験に参加している全治験責任医師に対し CA184202 試験の登録中断の連絡を行った。その後、CA184202 試験での Grade 3 以上の AST 増加／ALT 増加を有する被験者は 15 例中 10 例となり、新たな登録は行わないことを決定した。CA184202 試験の状況を機構に報告し、以下のことから、改めて Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での開発計画を機構に相談した。その結果、MDX010-20 をピボタル試験とした Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の国内開発に変更した。

- Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は海外試験において長期生存のベネフィットが確認され、安全性も耐容可能であることが示されていること
- Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は海外 40 ヵ国以上で承認されていること
- 2011 年に海外で承認されて以来、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は多くの使用実績があること（2014 年 3 月現在、約 18,000 例）
- 日本人 NSCLC を対象とした国内第 1 相試験（CA184113）で、日本人患者での PK 及び安全性が海外試験のデータと大きな相違がないことが確認され、海外において承認されている用量（Ipilimumab 3 mg/kg）により、日本で臨床開発を実施することを支持する結果が得られていること

また、Ipilimumab の PK、有効性及び安全性は前治療の有無に影響を受けないこと、及び、多くのガイドラインで進行期悪性黒色腫に対して未治療、既治療の制限なく使用することが推奨されていることも考慮し、化学療法未治療又は既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性の評価を主要目的とした国内第 2 相試験（CA184396）を 20[redacted] 年[redacted] 月に開始した。本試験では、抗腫瘍効果（奏効率）の評価を副次目的とし、一定の有効性評価も可能とした。さらに、探索目的として、病勢コントロール率、全生存期間、無増悪生存期間の評価、Ipilimumab に対する抗薬物抗体と中和抗体の評価、PK の評価も行うこととした。本試験においては、海外の承認用法用量である Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与することとした。

本試験の結果、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法に対する日本人進行期悪性黒色腫患者の安全性において、日本人に特有に発現した有害事象はなく、海外試験と同様に免疫関連の有害事象が発現した。これらの免疫関連の有害事象は管理可能であり、耐容可能であることが確認された。有効性において、最終被験者の初回投与後 12 週の評価時点で日本人進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の腫瘍縮小効果が確認された。以上の結果から、本申請では、国内第 2 相試験（CA184396）における最終被験者の初回投与後 12 週時点までの安全性・有効性データ（Ipilimumab が投与されたすべての被験者、計 20 例のデータ）を用いて、主要解析を行い、これ

らのデータを申請データとして使用した。さらに、追跡結果として、最終被験者の投与終了 90 日後のデータベースロック日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータを審査中に提出した。

なお、進行期悪性黒色腫以外には、NSCLC、小細胞肺癌（以下、SCLC）及び胃癌に対する Ipilimumab の国内開発も現在進行している。

## 1.4 臨床データパッケージの概要

本申請に用いる臨床データパッケージは、表 1.4-1 に示したとおり、海外臨床試験である第 1 相試験 3 試験、第 2 相試験 6 試験、第 3 相試験 2 試験、海外観察試験 2 試験及び国内臨床試験である第 1 相試験 1 試験、第 2 相試験 1 試験が含まれる。Ipilimumab 3 mg/kg の進行期悪性黒色腫に対する有効性及び安全性の評価は、主に、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群を有する進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第 2 相試験（CA184022、CA184004、MDX010-08）及び海外第 3 相試験（MDX010-20）、Ipilimumab 3 mg/kg を投与する進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第 2 相試験（CA184396）の成績を基に行った。日本人における Ipilimumab の PK を評価し、安全性データを補強するため、Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg と、カルボプラチン及びパクリタキセルを併用する日本人 NSCLC 患者を対象とした国内第 1 相試験（CA184113）も評価資料とした。また、未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした 2 つの海外観察試験（CA184332、CA184338）、さらに未治療の進行期悪性黒色腫を対象として Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用療法と DTIC 単独療法を比較した海外第 3 相試験（CA184024）も有効性及び安全性を支持するデータとして参考資料とした。2 つの海外観察試験（CA184332、CA184338）は、一定の期間中に米国の実臨床で Ipilimumab 3 mg/kg を投与された未治療の進行期悪性黒色腫患者の有効性（生存成績）と安全性の評価を行ったレトロスペクティブ観察コホート試験であった。CA184338 試験では、臨床試験と同様に症例報告書（以下、CRF）を用いてデータ収集を行った。CA184332 試験では、主に電子カルテシステムを利用しデータ収集を行い、生存情報については公的に利用可能なデータによって補完し、抽出可能なデータについては eCRF でもデータ収集を行った。なお、CA184332 試験の安全性データは、有害事象の因果関係、重症度などが十分に収集されていないことから除外し、有効性データのみ参考とした。他の PK 試験等も進行期悪性黒色腫に対する有効性及び安全性を支持する参考資料として取り扱った。

## 表 1.4-1 進行期悪性黒色腫を申請適応症とした臨床データパッケージの試験一覧

| 区分 | 地域 | 試験名 | 相 | 対象患者[a] | ランダム化又は登録例数[b]/投与例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 国内 | CA184113 | 1 | 未治療の NSCLC | 15/12 | 本剤 3 mg/kg 又は 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチンを併用<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | 安全性、PK |
| | | CA184396 | 2 | 切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 26/20 | 本剤 3 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与 | 安全性、奏効率 |
| | 海外 | CA184022 | 2 | 既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 0.3 mg/kg：73/72<br>3 mg/kg：72/71<br>10 mg/kg：72/71<br>合計：217/214 | 本剤 0.3 mg/kg、3 mg/kg 又は 10 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | 奏効率、OS |
| | | CA184004 | 2 | 切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 3 mg/kg：40/40<br>10 mg/kg：42/42<br>合計：82/82 | 本剤 3 mg/kg 又は 10 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | バイオマーカー、奏効率、OS |
| | | MDX010-08 | 2 | 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 3 mg/kg：40/39<br>3 mg/kg + DTIC：36/35<br>合計：76/74 | 本剤 3 mg/kg 又は本剤 3 mg/kg に DTIC を併用<br>4 週間隔、4 回投与 | 奏効率、安全性、PK |
| | | MDX010-20 | 3 | 既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 3 mg/kg：137/131<br>3 mg/kg + gp100：403/380<br>gp100：136/131<br>合計：676/643 | 本剤 3 mg/kg、本剤 3 mg/kg+gp100 又は gp100<br>3 週間隔、4 回投与（再導入可能） | OS、奏効率、PFS |
| 参考 | 海外 | CA184078 | 1 | 未治療の進行期悪性黒色腫 | A 群：20/20<br>B 群：19/19<br>C 群：20/20 | A 群：本剤 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチン併用<br>B 群：本剤 10 mg/kg に DTIC 併用<br>C 群：本剤 10 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | PK、安全性 |
| | | CA184087 | 1 | 切除不能又は転移性悪性黒色腫 | プロセス B 群：37/37<br>プロセス C 群：38/38 | プロセス B 群：Process B の本剤 10 mg/kg<br>プロセス C 群：Process C の本剤 10 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | PK[c]、安全性 |
| | | MDX010-15 | 1 | 切除不能又は転移性悪性黒色腫 | GroupA，単回投与：30/30<br>GroupA，反復投与：34/34<br>GroupB：24/24 | Group A 単回投与：本剤 7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg<br>Group A 反復投与：2.8 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg<br>Group B 反復投与：10 mg/kg[d] | PK、安全性 |
| | | CA184007 | 2 | 切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 10 mg/kg+ブデソニド：58/58<br>10 mg/kg：57/57 | 本剤 10 mg/kg にブデソニドを予防投与、本剤 10 mg/kg とプラセボ | 安全性[e]、奏効率 |
| | | CA184008 | 2 | 既治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 226/155 | 本剤 10 mg/kg<br>3 週間隔、4 回投与 | 奏効率、OS |

| 区分 | 地域 | 試験名 | 相 | 対象患者[a] | ランダム化又は登録例数[b]/投与例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CA184041 | 2 | 未治療のステージ IIIb 又は IV の NSCLC 及び SCLC | NSCLC<br>同時投与群：70/70<br>順次投与群：68/68<br>プラセボ群：66/65<br>SCLC<br>同時投与群：43/42<br>順次投与群：42/42<br>プラセボ群：45/44 | 同時投与群：本剤 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチン併用<br>順次投与群：本剤 10 mg/kg にパクリタキセル及びカルボプラチン併用<br>プラセボ群：本剤プラセボにパクリタキセル及びカルボプラチン併用<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | PFS[f]、奏効率 |
| | | CA184024 | 3 | 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 10 mg/kg + DTIC：250/247<br>DTIC：252/251<br><br>合計：502/498 | 本剤 10 mg/kg に DTIC 併用又は DTIC<br>3 週間隔、4 回投与（12 週毎の維持投与可能） | OS、PFS、奏効率 |
| | | CA184332 | 観察 | 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 157[g] | 本剤 3 mg/kg | 治療実態の調査、安全性、及び OS[h] |
| | | CA184338 | 観察 | 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 273[g] | 本剤 3 mg/kg | 治療実態の調査、安全性、及び OS[h] |
| | 国内 | CA184202 | 2 | 未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫 | 21/15 | 本剤 10 mg/kg に DTIC 併用 | 1 年生存率、安全性 |

a 未治療、既治療の別が記載されていない場合、未治療及び既治療いずれの患者も対象とした試験
b ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数
c プロセス B とプロセス C での本剤の PK を評価することを主要目的とした。
d Group A 反復投与は本剤 3 回投与、Group B 反復投与は本剤 10 mg/kg を 3 週間隔、4 回投与
e ブデソニド又はプラセボを予防投与した場合の Grade 2 以上の下痢の頻度を評価する。
f 主要目的は免疫学的効果判定規準に基づく無増悪生存期間の評価
g すべて投与例
h 患者背景の調査、安全性の評価、治療実態（投与数、中止理由等）の調査、OS の評価（平均値、中央値、生存率等）

本剤 = Ipilimumab、DTIC = ダカルバジン、NSCLC = 非小細胞肺癌、OS = 全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、SCLC = 小細胞肺癌

## 1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内におけるすべての臨床試験は、薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP）又は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）ガイドラインに則って実施された。また、評価及び参考資料として添付した海外臨床試験も、ICH ガイドライン及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

## 2 生物薬剤学に関する概括評価

Ipilimumab は遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（以下、CHO）細胞を用いた方法で製造される完全ヒト型モノクローナル抗体である。原薬の開発過程では主に 3 種類の製造プロセスが用いられ、プロセス A は、[redacted] 社が開発した[redacted]を用いた製造方法であった。プロセス B からは、[redacted]を用いた製造方法であり、[redacted] L プロセス B で製造された Ipilimumab は、MDX010-20 試験及び BMS 社が実施した試験（試験番号が CA184 で始まる試験）でも使用され、[redacted]に用いられた。その後 BMS 社は、[redacted]と[redacted]を高める目的でプロセス C を開発し、その後[redacted]の一部を改良したプロセス C.1 を開発した。プロセス C.1 により製造された原薬は[redacted] L プロセス B により製造された原薬とほぼ同等であると結論付けられ、米国において 2013 年に承認されている。プロセス C.1 は国内で実施した第 2 相試験（CA184396 試験）で用いられ、さらに国内での市販に用いる予定である。

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

生化学的、生物物理学的分析法及び CTLA-4 結合活性分析法並びに裏付けとなる PK プロファイルから、[redacted] [redacted]製品（プロセス B 製剤）と[redacted]製品（プロセス A 製剤）との同等性が示された（【モジュール 2.7.1】）。このプロセス間比較には MDX010-15 試験の PK データを用いており、測定には[redacted] 法が用いられた。プロセス A 製剤とプロセス B 製剤の PK パラメータは類似していたが、クロスオーバー法を用いた生物学的同等性試験としてデザインされたものではなく、被験者も少数であったため、生物学的に同等であると結論づけることはできなかった。MDX010-15 試験では初期に開発された[redacted] 法を用いていたため、このことが PK パラメータ及び信頼区間のばらつきの大きさに寄与した可能性がある。

[redacted] L プロセス B 製剤と[redacted] L プロセス B 製剤をさらに検討するため、それぞれの生体試料分析法（[redacted] 法及び[redacted] 法）が用いられた臨床試験の PK 成績を比較したところ、0 時間から 21 日までの血中濃度曲線下面積（以下、AUC(0-21d)）、消失半減期（以下、T-HALF）、全身クリアランス（以下、CL）及び定常状態における分布容積（以下、Vss）は、両プロセス間で類似していた（モジュール 2.7.1、3 項）。BMS 社が実施した試験に比して、MDX010-15 試験における単回投与後の最高血清中濃度（以下、Cmax）はやや高く、T-HALF は延長しているようにみら

れた。これは MDX010-15 試験では最高血中濃度到達時間（以下、Tmax）付近の PK サンプリングがより頻回に行われたこと、さらに 21 日間を超えて PK サンプリングが行われたことにより、MDX010-15 試験の方がより正確な T-HALF が得られたことが理由と考えられる。[redacted] L プロセス B における PK パラメータの変動係数（以下、CV%）は[redacted] L プロセス B よりやや大きい。これは実試料の濃度測定法、試験デザイン及び PK 試料の採取スケジュールの違いが原因と考えられる。

その後、[redacted]を高め、[redacted]と[redacted]を最大化するためにプロセス C を開発した。[redacted] L プロセス B とプロセス C の原薬及び製剤の同等性/同質性については、分析評価及び安定性試験により確認した。また、[redacted] L プロセス B 及びプロセス C で製造された Ipilimumab の PK を比較した CA184087 試験の結果、PK の同等性から両プロセス間の生物学的同等性が確認された。加えて、プロセス C で製造された Ipilimumab が使用された CA184113 試験と、[redacted] L プロセス B で製造された Ipilimumab が使用された CA184078 試験で得られた PK 成績を比較した結果、AUC(0-21d)、T-HALF、CL 及び Vss は[redacted] L プロセス B とプロセス C とで類似していることが示された（モジュール 2.7.1、3 項）。また、これらの数値は CA184087 試験（モジュール 2.7.1、2.2 項）の結果と同様であった。

さらに、[redacted]及び[redacted]をより確実に除去するため、プロセス C の[redacted]のひとつを変更してプロセス C.1 とした。[redacted] L プロセス B からプロセス C 及びプロセス C.1 へ移行に伴い、原薬製造施設を[redacted] 社から[redacted] 社の施設に変更した。一方、[redacted]の[redacted]から、プロセス C とプロセス C.1 による Ipilimumab の[redacted]の同等性が示されたため（【モジュール 2.3】）、プロセス C からプロセス C.1 への[redacted] 試験を実施する必要はないと判断した。これまでに取得した[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted] に関するデータに基づき、プロセス C.1 により製造された原薬は、MDX010-20 試験及び BMS 社が実施した海外臨床試験で使用された[redacted] L プロセス B により製造された原薬とほぼ同等であると結論付けられ、国内で実施した第 2 相試験（CA184396）で用いられ、さらに国内での市販に用いる予定である。

## 3 臨床薬理に関する概括評価

Ipilimumab の PK 及び薬力学的な特徴は、臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2】に示すように、すべて癌患者を対象とした臨床試験において検討した。「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」（ICH S6 ガイドライン、医薬審査発 0323 第 1 号、平成 24 年 3 月 23 日）に記述されている通り、Ipilimumab のような分子量の大きな蛋白質は、内因性蛋白質と同様にさまざまな蛋白質分解酵素によりアミノ酸に分解され他の蛋白質合成に再利用されると考えられ、代謝及び排泄経路を検討する臨床薬理試験は実施していない。

多くの治療用蛋白質と同様に、Ipilimumab は肝チトクローム P450（以下、CYP）又は他の薬物代謝酵素による代謝を受けないと考えられ[47),48)]、Ipilimumab とその他の薬剤との薬物間相互作用を検討する厳密な薬物間相互作用試験は実施していない。しかしながら、一般的に蛋白製剤の刺激により放出されたサイトカインを介して、CYP 又はトランスポーターのダウンレギュレーションが起こる可能性がある[49)]ことから、パクリタキセル／カルボプラチン及び DTIC と Ipilimumab との相互作用の可能性を評価するため、臨床試験（CA184078）を実施した。

さらに、複数の臨床試験成績を統合して、母集団薬物動態解析及び E-R 解析を実施し、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の PK と有効性若しくは安全性との関連性について考察し、詳細は臨床薬理の概要に示した（モジュール 2.7.2）。本項では Ipilimumab 投与時の PK、E-R 相関（3.2 項）、薬力学（3.3 項）及び免疫原性（3.4 項）の概要を示す。

### 3.1 薬物動態

Ipilimumab の PK 成績は主に悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験から得られた（【モジュール 2.7.2】）。進行期悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週間隔で静脈内投与したときに得られたフル PK データから、ノンコンパートメント解析（以下、NCA）を実施して得られた PK パラメータの一覧を表 3.1-1 に示す。Medarex 社が実施した MDX010-15 試験においては Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与し、BMS 社が実施した CA184007 試験及び CA184008 試験においては 10 mg/kg、CA184078 試験では Ipilimumab 10 mg/kg 単独投与、若しくは、Ipilimumab 10 mg/kg に加えてカルボプラチン／パクリタキセル又は DTIC と併用投与した。さらに、日本人 NSCLC 患者を対象とした CA184113 試験において、パクリタキセル及びカルボプラチンを 3 週間隔で 2 回投与した後、Ipilimumab（3 又は 10 mg/kg）及びパクリタキセル／カルボプラチンを 3 週間隔で 4 回併用投与したときに得られた PK パラメータも表 3.1-1 に示す。

また、海外第 1 相試験（CA184078）、第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び第 3 相試験（CA184024）において、Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg が投与された進行期悪性黒色腫患者 785 例の PK データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、各種共変量が Ipilimumab の PK に与える影響について検討した（モジュール 2.7.2、3.2 項）。日本人被験者を統合した母集団薬物動態解析では、第 1 相試験（CA184113）の導入期に Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を投与された NSCLC 患者 12 例及び第 2 相試験（CA184396）において Ipilimumab 3 を投与された進行期悪性黒色腫患者 20 例の計 32 例の PK データを、先に述べた日本人以外の進行期悪性黒色腫患者のデータと統合して解析を実施し、民族間差が PK に及ぼす影響について検討した。そ

の結果、Ipilimumab 投与後の PK パラメータは、日本人と日本人以外とで同様であり、民族的要因の影響は認められなかった。また、海外で実施された NSCLC 及び SCLC 患者を対象とした第 2 相試験（CA184041）の PK データと悪性黒色腫患者を対象とした母集団薬物動態解析データを統合することによって、癌腫差が PK に及ぼす影響についても検討した。

母集団薬物動態解析及び NCA の結果から、Ipilimumab の PK は 0.3～10 mg/kg の用量範囲において線形を示し、初回投与から約 12 週後までの導入期を通して時系列変動を示さないことがわかった。また、全試験を通じて Ipilimumab の T-HALF は約 15 日であった。Ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与した場合、全身曝露量の蓄積はごくわずかであり、4 回目の投与までに Ipilimumab の濃度はほぼ定常状態に到達していた。さらに、Ipilimumab 3 mg/kg を投与した被験者の大部分では、Ipilimumab の血清中トラフ濃度は非臨床試験の結果から推定した最低閾値濃度を上回っており、既治療及び未治療の患者集団の双方で CTLA-4 を介した抑制性調節を阻害するのに十分な濃度が得られている。全般的に、NCA によって得られた PK パラメータ推定値は、血漿若しくは血清のいずれを用いても、母集団薬物動態解析による PK パラメータ推定平均値と同程度で一致していた。これらの結果から得られた PK 特性は、他のヒト型モノクローナル抗体薬及び蛋白製剤と同様であった [47),48)]。母集団薬物動態解析の結果から、Ipilimumab の CL 及びセントラル・コンパートメントの分布容積は、体重とともに増加することが示された。また、CL はベースラインの LDH が高値であるほど大きくなることが示されたが、その影響は臨床的に重要ではなく、ベースラインの LDH に基づく用量調節を必要とするほどではないと考えられた。したがって、体重あたりの用量（mg/kg）を設定することによって体重により曝露量が大きく変動することはないことが予想された。

他の共変量検討の結果、年齢、性別、ECOG PS、免疫原性［Ipilimumab に対する抗薬物抗体（以下、ADA）の発現有無］、癌腫、遠隔転移の評価に基づく M 分類、DTIC の併用、前治療歴の有無、肝機能障害及び腎機能障害の程度は、Ipilimumab の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

CA184078 試験において、未治療の進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 10 mg/kg＋カルボプラチン＋パクリタキセル又は Ipilimumab＋DTIC を投与した結果、パクリタキセル又は DTIC（プロドラッグ）及びその主要代謝物の 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド（以下、AIC）の PK に対して Ipilimumab は臨床的に重要な影響を及ぼさず、Ipilimumab の併用時と非併用時との曝露量の幾何平均比の 90% CI は一般的な同等性の基準（0.80～1.25）に完全に含まれるか、又は下限値をわずかに下回るかのいずれかであった（モジュール 2.7.2、2.4 項）。また、Ipilimumab をカルボプラチン／パクリタキセル若しくは DTIC と併用投与した場合、単独で投与した場合と比べて Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)は減少したがその程度は小さく、臨床的に意味のある減少とは考えられなかった。これらの結果から、Ipilimumab とカルボプラチン／パクリタキセル、DTIC 又はその代謝物 AIC との間では、いずれの場合も臨床的に意味のある PK 学的薬物相互作用は生じないことが示された。

これまでに述べたように、Ipilimumab の CL は治療歴の有無によらず一定であったため、推定された曝露量は既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者との間で同程度であると考えられた。

さらに、日本人被験者と日本人以外の被験者の間で Ipilimumab の PK は同様であり、日本人と日本人以外の進行期悪性黒色腫患者において推定される定常状態の曝露量に臨床的に重要な民族間差はないと考えられた。

表 3.1-1 IpilimumabのPKパラメーター一覧（MDX010-15、CA184007/CA184008 統合データ、CA184078、CA184087 及びCA184113）

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

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

[b] 時間を日数に変換した。

[c] MDX010-15 試験の異なるコホートのデータを引用。

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

[e] Cmax 及び Tmax は N=36、AUC、T-HALF、CL 及び Vss は N=33。

[f] Cmax 及び Tmax は N=38、AUC、T-HALF、CL 及び Vss は N=36。

出典：モジュール 2.7.2、表 3.1.1-1

### 3.2 曝露－応答相関

進行期悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab の曝露量と有効性及び安全性評価項目（それぞれ OS 及び irAE）との関係を評価するため、E-R 解析を実施した。Ipilimumab の曝露量の指標は、薬理作用と有効性及び安全性指標との関係を適切に記述できると考えられる Ipilimumab の定常状態におけるトラフ濃度（以下、Cminss）が選択され、Cminss は、他の一般的な曝露量の指標と高い相関をもっていた。

有効性に関する E-R 解析には、海外第 2 相試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び海外第 3 相試験（CA184024）で得られた既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者 1064 例のデータを用いた。その結果、Cminss の増加に従い OS のハザードが減少し、Cminss 値の範囲全体でプラセボと比較してその効果が統計学的に有意であったことから、進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab 3 mg/kg を単独で 3 週間隔で 4 回投与した場合、臨床的に意味のある OS の延長が示されると考えられた。また、前治療歴の有無は OS を延長させる有意な共変量ではなく、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法による OS 延長の程度は既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者の間で同程度であった。本解析によって、Ipilimumab 3 mg/kg 投与時に推測される Cminss の 5 パーセンタイル値という低い曝露量においても Ipilimumab 投与が OS を延長させることが明らかになり、Ipilimumab 3 mg/kg 投与は適切な投与量であると考えられた。

さらに、Cminss と Grade 2 以上及び Grade 3 以上の irAE 発現割合との関係を、海外第 1 相試験（CA184078）、海外第 2 相試験 4 試験（CA184004、CA184007、CA184008、CA184022）及び海外第 3 相試験（CA184024）の被験者 1036 例のデータを用いて検討した。このうち 528 例には Ipilimumab 単独療法、257 例には Ipilimumab と DTIC の併用療法、251 例には DTIC+プラセボによる治療が行われた。E-R 解析から、用量範囲 0.3～10 mg/kg での Ipillimumab 投与によって達成される曝露量の範囲において、Cminss が高いほど Grade 2 以上及び Grade 3 以上の irAE の発現割合が上昇することが示された（モジュール 2.7.2、3.3 項）。

### 3.3 薬力学

Ipilimumab の薬力学バイオマーカーとして、活性化 T 細胞の割合及びリンパ球絶対数（以下、ALC）の変動について評価した。

海外第 2 相試験（CA184004）において、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg が投与された既治療又は未治療の悪性黒色腫患者での活性化 T 細胞の割合について検討した結果、CD4+及び CD8+活性化 T 細胞の割合は、ベースライン値より Ipilimumab 投与 4 週及び 12 週後に上昇しており、既治療及び未治療患者のいずれにおいてもその傾向は類似していた。また、既治療及び未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第 2 相試験（CA184004 及び CA184007）における全身療法の治療歴の有無別にベースラインの T 細胞分画の相対的な頻度を評価した結果、ベースライン時の活性化（HLA-DR+又は ICOS+、CD4+及び CD8+）T 細胞又は制御性（FOXp3+、$CD25^{bright}$、CD4+）T 細胞の割合は、前治療歴の有無にかかわらず同様であった。

一方、ALC は循環する T 細胞及び B 細胞を合わせた複合的な指標であることから、MDX010-20 試験、CA184004 試験、CA184007 試験、CA184008 試験及び CA184022 試験において ALC の投与

後経時変動を評価した。その結果、ALC は Ipilimumab 3 mg/kg 及び 10 mg/kg による免疫細胞活性化に対する薬力学的バイオマーカーであることが明らかになり、Ipilimumab の単独投与によって、投与開始後の ALC 平均値がベースライン値よりも用量依存的に増加した。また、MDX010-20 試験では、Ipilimumab 投与開始から最初の 6 週間の ALC 変化率と OS との間に正の相関が認められた（【モジュール 5.3.5.3-1】）。さらに、MDX010-20 試験では、各投与群に関わらずベースライン時の ALC 高値は長い生存期間と関連したが、gp100 単独療法と比較した OS に対する Ipilimumab のベネフィットはベースラインの ALC によって異ならないことから、ベースラインの ALC は進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の効果の有意な予測因子とは言えないと考えられた。

### 3.4 免疫原性

Ipilimumab は完全ヒト型 IgG1κ蛋白であるが、治療薬として投与した場合に Ipilimumab に対する ADA が出現する可能性がある。Medarex 社が実施した試験と BMS 社が実施した日本人及び日本人以外を対象とした試験では分析法が異なるため、Ipilimumab の免疫原性についての集計は別々に実施し、詳細は臨床薬理の概要（モジュール 2.7.2）に示した。既治療及び未治療患者集団を含む日本人以外の進行期悪性黒色腫患者を対象として BMS 社が実施した試験全体を通して、Ipilimumab 投与期間中の ADA の発現率は約 2%（19/830）であり、中和抗体の発現した患者はみられなかった。ADA が発現した場合でもその抗体価はおおむね低く、多くの場合は一過性であり、Ipilimumab の PK に及ぼす臨床的に意義のある影響は認められなかった。したがって、ADA の発現が Ipilimumab の安全性又は有効性に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

また、日本人被験者を対象とした試験では、海外試験で用いられた ADA 測定法を一部改良した方法を使用した。本測定法は、より薬剤耐性に優れた分析法であり、これまで試料中に高濃度の Ipilimumab が存在することによりマスクされていた ADA 反応を新法では検出する可能性があり、これまでの測定結果と直接比較することはできない。これまでに得られている日本人被験者を対象とした試験の結果（悪性黒色腫患者 20 例、NSCLC 患者 12 例）から、Ipilimumab 投与期間中の日本人における ADA の発現率は約 6%（2/32）であった。しかし、ADA 陽性の日本人被験者の抗体価は概して低く、一過性であり、陽性であった被験者の血清中薬物濃度は陰性の被験者と同程度であった。さらに、陽性例において、Ipilimumab の注入に伴う注入部位周囲の過敏症又はアナフィラキシー反応は認められず、いずれの検体も中和抗体活性は陰性であった。

日本人被験者数が少ないこと、及び日本人を対象とした試験で使用した ADA 分析法がより新しく高感度な方法であることから結果の解釈は困難である。しかしながら、中和抗体の発現した被験者はみられず、免疫原性による PK への影響は認められなかったことから、日本人被験者における Ipilimumab の免疫原性発現は、日本人以外の被験者と同様に Ipilimumab の安全性又は有効性に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

## 4 有効性の概括評価

本章ではIpilimumabの進行期悪性黒色腫を対象とした臨床試験における有効性の結果を要約する。

既治療（IL-2 等の免疫療法剤又は DTIC 等の化学療法剤による治療）の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg の有効性は、ピボタル試験と位置づけた海外第 3 相試験（MDX010-20）、及び海外第 2 相試験（CA184022、CA184004、MDX010-08）の結果に基づき、有効性の主要な評価を行った（4.1 項）。

未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性は、上記 4 つの海外試験（MDX010-20、CA184022、CA184004、MDX010-08）の個々の試験及び統合解析の結果（生存成績）を用いて、前治療の有無別（未治療と既治療、化学療法未治療と化学療法既治療）に評価した。また、未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性を支持するため、未治療の進行期悪性黒色腫を対象とした 2 つの海外観察試験（CA184332、CA184338）のデータも示し、さらに、本申請の用法用量とは異なるものの、未治療の進行期悪性黒色腫を対象に Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 併用療法と DTIC 単独療法を比較し、統計学的に有意な OS の延長が示された海外第 3 相試験（CA184024）の生存成績も参考として併せて示した（4.2 項）。

日本人の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の有効性は、国内第 2 相試験（CA184396）の結果により評価した（4.3 項）。

これら有効性評価に用いた試験の概要を以下に示す。

- **MDX010-20 試験**：HLA-A2*0201 陽性で既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 の併用療法、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法又は gp100 単独療法（3：1：1 の割合でランダム割付け）を比較検討する多国間、二重盲検、ランダム化第 3 相試験
- **MDX010-08 試験**：化学療法未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab 3 mg/kg と DTIC の併用療法又は Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を検討するランダム化第 2 相試験
- **CA184022 試験**：既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab（0.3、3 及び 10 mg/kg）単独療法を検討するランダム化第 2 相試験
- **CA184004 試験**：未治療又は既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として治療効果及び／又は毒性の予測可能性のあるマーカーを明らかにすることを目的とした Ipilimumab（3 及び 10 mg/kg）単独療法を検討するランダム化第 2 相試験
- **CA184396 試験**：化学療法未治療又は既治療の日本人進行期悪性黒色腫患者を対象として Ipilimumab（3 mg/kg）単独療法を検討する第 2 相試験

各試験において Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群にランダム化された被験者の進行期悪性黒色腫に対する前治療歴有無の内訳を以下に示す（表 4-1 ）。

表 4-1 海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184022 及びCA184004 試験統合：ITT集団）及び国内試験（CA184396 試験：治験薬投与例）の対象集団の内訳（前治療歴別及び前化学療法歴別）

| | | | Prior Systemic Anti-cancer Therapy | | Prior Chemotherapy Use | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study** | **Group** | **N Randomized** | **Previously Untreated** | **Previously Treated** | **Chemo Naive** | **Chemo Pretreated** |
| MDX010-20 | 3 mg/kg | 137 | 0 | 137 | 13 | 124 |
| | 3 mg/kg + gp100 | 403 | 0 | 403 | 33 | 370 |
| MDX010-08 | 3 mg/kg | 40 | 20 | 20 | 40 | 0 |
| | 3 mg/kg + DTIC | 36 | 22 | 14 | 35 | 1 |
| CA184004/ CA184022[a] | 3 mg/kg | 112 | 15 | 97 | 25 | 87 |
| **Total** | **Any ipi** | **728** | **57** | **671** | **146** | **582** |
| **Pooled** | **3 mg/kg monotherapy** | **289** | **35** | **254** | **78** | **211** |
| CA184396 | 3 mg/kg | 20[b] | 4 | 16 | 5 | 15 |

Source: Refer to Table 1.2.1.1 of SCE EU 2012, CA184396 CSR

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

[b] CA184396 study is non-randomized trial. It indicates number of treated subjects.

chemo = chemotherapy; DTIC = dacarbazine; ipi = ipilimumab; SCE = Summary of Clinical Efficacy

<u>投与期間</u>

投与期間として、すべての試験において導入期を設定した。導入期では、Ipilimumab を 3 週間隔（MDX010-08 試験では 4 週間隔）で 4 回投与（90 分かけて静脈内投与）した。

その他の投与期間として、試験ごとに再導入期、維持期又はクロスオーバー期を設定した。再導入期は、導入期に Week 12 から 3 ヵ月以上の安定（以下、SD）又は最初の導入期で部分奏効（以下、PR）又は完全奏効（以下、CR）であった後に進行（以下、PD）となった被験者に対し Ipilimumab を再度導入する期間であり、MDX010-20 試験で設定した。再導入期では、再導入の適格基準を満たし続け、投与中止基準に該当しない限り、導入期と同じレジメンで投与した。

また、維持期は Week 24 の初めから Ipilimumab の継続投与が可能な被験者に対し、12 週間隔で Ipilimumab の投与を行う期間であり、CA184004 試験及び CA184022 試験で設定した。クロスオーバー期は導入期で Ipilimumab 3 mg/kg を投与し PD が認められた被験者を対象に、Ipilimumab 3 mg/kg と DTIC の併用投与を 28 日間隔で 4 回行う期間とし、MDX010-08 試験で設定した。

海外では導入期のみ承認されていることから、CA184396 試験では、海外の承認用法用量である 3 週間隔で 4 回投与（導入期）のみ設定し、その他の投与期間は設定しなかった。

抗腫瘍効果の判定

抗腫瘍効果は、modified World Health Organization（以下、mWHO）規準に基づいて評価した。ただし、MDX010-08 試験に関しては、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST version 1.0）に基づいて評価した。CA184022 試験では、抗腫瘍効果を評価するために、独立レビュー委員会がすべての腫瘍画像（放射線画像及び写真）を盲検下で逐次的に評価した。MDX010-20 試験、CA184004 試験、MDX010-08 試験及び CA184396 試験では、治験責任医師が抗腫瘍効果を評価した。腫瘍評価は、多くの試験で Week 12（MDX010-08 試験では Week 13）に初回の評価を行った。その後、MDX010-20 試験では Week 24 まで Week 16、Week 24 に腫瘍評価を行い、その他の海外試験では Week 24（MDX010-08 試験では Week 25）まで 4 週ごとに腫瘍評価を行った。CA184396 試験では Week 24 まで Week 18、Week 24 に腫瘍評価を行った。その後の腫瘍評価については、PD が確認されるまで、各治験実施計画書の手順に従って行った。

解析対象集団、解析方法

ランダム化臨床試験（MDX010-20 試験、CA184022 試験、CA184004 試験及び MDX010-08 試験）では、Intent-to-treat（以下、ITT）集団を用いて解析を行った。非ランダム化臨床試験（CA184396 試験）では、投与例を用いて解析を行った。

OS 及び無増悪生存期間（以下、PFS）の time-to-event analysis では、Kaplan-Meier 推定法を用いて中央値とその両側 95% CI（Brookmeyer and Crowley 法）を算出した。MDX010-20 試験では、ランダム化時点の M 分類及び IL-2 前治療歴有無について調整した層別ログランク検定により投与群間で OS を比較した。また、HR とその両側 95% CI は、層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。全生存率及び無増悪生存率は Kaplan-Meier 積極限推定法により算出した。BORR 及び病勢コントロール率（以下、DCR）は、対応する正確な両側 95% CI（Clopper-Pearson 法）と共に算出した。BORR の群間差は、層別因子で層別した層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。奏効期間は、奏効例を対象として投与群別に要約統計量を算出した。

## 4.1 既治療の進行期悪性黒色腫における有効性

本項では、MDX010-20 試験の結果に基づき、既治療の進行期悪性黒色腫における Ipilimumab 3 mg/kg の有効性について説明する。

### 4.1.1 試験デザインの特徴

MDX010-20 試験は多施設共同（13 ヵ国 125 施設）、ランダム化、二重盲検並行群間比較海外第 3 相試験であった。主要評価項目を OS とし、主要目的は Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と gp100 群の OS を比較することであった。主な副次目的としては、Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の OS を比較すること、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することであった。なお、試験開始当初、主要評価項目は BORR であったが、その後、OS に変更した。変更

の経緯は1.3.1項に示した。対照群のgp100は転移性悪性黒色腫での有効性を示唆する公表データ、Ipilimumab との併用による相乗効果の可能性が示唆され、既治療の進行期悪性黒色腫に対する海外での標準治療が存在しなかったことから設定された（【モジュール 2.7.3、1.2.1 項】）。なお、結果として確認された対照群の gp100 の OS は、過去の進行期悪性黒色腫の試験結果に基づき予想された OS（Korn モデルより予測された OS）と相違がなかったことから、gp100 治療群が、過去の進行期悪性黒色腫の生存期間を反映していると考えられ、Ipilimumab の有効性を評価するための対照群として妥当であったことが示された（【モジュール 2.7.3、2.1 項】）。

さらに、本試験は約 80%の死亡イベントを確認し、十分な検出力を有するよう計画され、実施された。

本試験は独立データモニタリング委員会の監督下で実施され、最終解析時には最長 55 ヵ月の追跡期間を有する十分なデータが得られた。

### 4.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

Ipilimumab 臨床開発プログラムにおいて検討した進行期悪性黒色腫患者集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間及び試験間でおおむね類似していた。MDX010-20 試験において対象とした被験者の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（表 4.1.2-1）は、概して第 2 相試験と類似しており（【モジュール 2.7.3、3.2.1 項】）、進行期悪性黒色腫患者を対象とした他剤の臨床試験でも確認されている（1.1.2.2 項）。なお、MDX010-20 試験では被験者は BRAF 変異の有無に関わらず登録された。

表 4.1.2-1 MDX010-20 - 人口統計学的特性及びベースライン特性

| | **Ipilimumab 3 mg/kg** N = 137 | **Ipilimumab 3 mg/kg + gp100** N = 403 | **gp100** N = 136 |
|---|---|---|---|
| Median Age (years) | 57.0 | 57.0 | 57.0 |
| Age by Category (N, %) | | | |
| < 65 years | 95 (69.3) | 291 (72.2) | 94 (69.1) |
| ≥ 65 years | 42 (30.7) | 112 (27.8) | 42 (30.9) |
| Gender (N, %) | | | |
| Male | 81 (59) | 247 (61) | 73 (54) |
| Female | 56 (41) | 156 (39) | 63 (46) |
| Race | | | |
| White | 129 (94.2) | 380 (94.3) | 129 (94.9) |
| Black | 1 (0.7) | 3 (0.7) | 1 (0.7) |
| Hispanic | 7 (5.1) | 18 (4.5) | 5 (3.7) |
| Asian | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.7) |

| | Ipilimumab 3 mg/kg N = 137 | Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 N = 403 | gp100 N = 136 |
|---|---|---|---|
| M-stage (N, %) | | | |
| M0 | 1 (0.7) | 5 (1.2) | 4 (2.9) |
| M1a | 14 (10.2) | 37 (9.2) | 11 (8.1) |
| M1b | 22 (16.1) | 76 (18.9) | 23 (16.9) |
| M1c | 100 (73.0) | 285 (70.7) | 98 (72.1) |
| Prior IL-2 (N, %) | | | |
| No | 105 (76.6) | 314(77.9) | 103 (75.7) |
| Yes | 32 (23.4) | 89 (22.1) | 33 (24.3) |
| LDH (N, %) | | | |
| ≤ ULN | 84 (61.3) | 252 (62.5) | 81 (59.6) |
| > ULN | 53 (38.7) | 149 (37.0) | 52 (38.2) |
| Unknown | 0 | 2 (0.5) | 3 (2.2) |
| History of Treated Brain Metastases | 15 (10.9) | 46 (11.4) | 21 (15.4) |
| ECOG Performance Status (N, %) | | | |
| 0 | 72 (52.6) | 232 (57.6) | 70 (51.5) |
| 1 | 64 (46.7) | 166 (41.2) | 61 (44.9) |
| 2 | 1 (0.7) | 4 (1.0) | 4 (2.9) |
| 3 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Unknown | 0 | 0 | 1 (0.7) |

Source: MDX010-20 CSR (Table 5.3.1, Section 5.3.2, Supplemental Table 1.3.1)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group; IL-2 = interleukin-2; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal

### 4.1.3 有効性の結果

#### 4.1.3.1 全生存期間

MDX010-20 試験における主要評価項目である OS の成績を以下に示す（表 4.1.3.1-1）。

表 4.1.3.1-1 MDX010-20 試験におけるOS

| | Primary Comparison | Ipilimumab + gp100 | gp100 |
|---|---|---|---|
| Overall Survival | N | 403 | 136 |
| p-value = 0.0004 | Number of deaths | 306 | 119 |
| | Number censored | 97 | 17 |
| | Hazard ratio (95% CI) | 0.68 (0.55, 0.85) | |
| | Median OS, months (95% CI) | 9.95 (8.48, 11.50) | 6.44 (5.49, 8.71) |
| | **Secondary Comparisons** | **Ipilimumab** | **gp100** |
| Overall Survival | N | 137 | 136 |
| p-value = 0.0026 | Number of deaths | 100 | 119 |

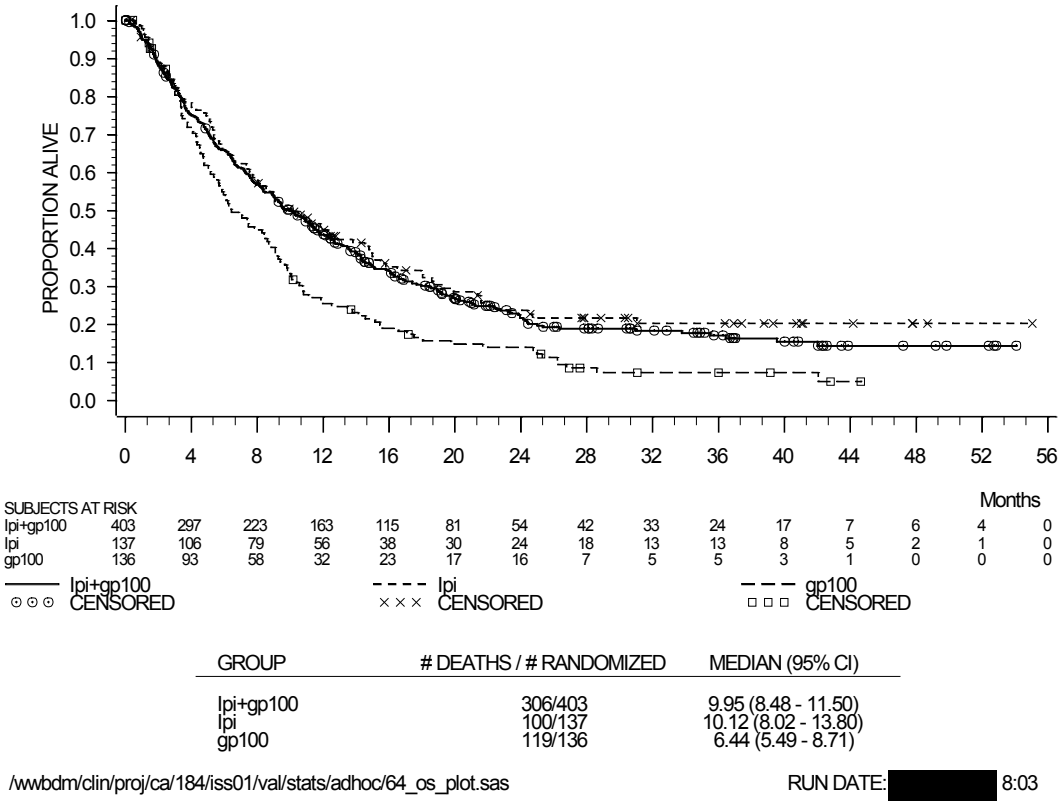
| | | | |
|---|---|---|---|
| | Number censored | 37 | 17 |
| | Hazard ratio<br>(95% CI) | 0.66<br>(0.51, 0.87) | |
| | Median OS, months<br>(95% CI) | 10.12<br>(8.02, 13.80) | 6.44<br>(5.49, 8.71) |
| | | **Ipilimumab + gp100** | **Ipilimumab** |
| Overall Survival | N | 403 | 137 |
| p-value = 0.7575 | Number of deaths | 306 | 100 |
| | Number censored | 97 | 37 |
| | Hazard ratio<br>(95% CI) | 1.04<br>(0.83, 1.30) | |
| | Median OS, months<br>(95% CI) | 9.95<br>(8.48, 11.50) | 10.12<br>(8.02, 13.80) |

Source: MDX010-20 CSR

CI = confidence interval; OS = overall survival

MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群（Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群）では gp100 群と比較して、死亡リスク減少率がそれぞれ 32%［HR：0.68（95%CI: 0.55, 0.85）、p=0.0004］、34%［HR：0.66（95%CI: 0.51, 0.87）、p=0.0026］であり、統計学的有意差が認められ、OS 中央値は約 4 ヵ月延長した（図 4.1.3.1-1）ことより、Ipilimumab の生存効果が認められた。一方、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の群間で OS に差を認めなかったことから、gp100 は Ipilimumab の生存成績に影響を与えないことが裏付けられた。

図 4.1.3.1-1 MDX010-20 試験のKaplan-Meier生存曲線（ITT集団）




Source: Refer to Figure A of SCE EU 2010

Kaplan-Meier 生存曲線は、投与開始から約 4 ヵ月間は 3 投与群でほぼ同様であったが、その後、経時的に曲線の差は広がり、gp100 群と比較し、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の OS に対する有益な効果が示された。最長 55 ヵ月の十分な追跡期間を通じて OS に対する効果は持続し、これは持続的な抗腫瘍効果とも一致した。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群における OS 中央値は gp100 群と約 4 ヵ月の差があったが、OS 中央値は必ずしも長期生存効果を的確に特徴付けるものとはいえず、長期生存効果は 1 年生存率及び 2 年生存率によってより適切に示されるものと思われる。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群における 1 年生存率及び 2 年生存率を表 4.1.3.1-2 に示す。1 年及び 2 年生存率の推定値は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群が gp100 群と比較して一貫して高かった。第 2 相試験（CA184022、CA184004 及び MDX010-08）における OS 及び生存率の結果は MDX010-20 試験の結果と一貫し、長期生存効果がここからも示唆される（【モジュール 2.7.3、3.2.2 項】参照）。

表 4.1.3.1-2 各評価時点の生存率-MDX010-20 試験（ITT集団）

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

Source: Supplemental Table 4.1.7.1 of MDX010-20 CSR

#### 4.1.3.2 部分集団解析

MDX010-20 試験において、Ipilimumab の OS に対するベネフィットは、年齢、性別、人種、M 分類の亜分類（M0、M1a、M1b、M1c）、ECOG PS、ベースラインの LDH 値、免疫療法の前治療歴、IL-2 の前治療歴、前治療の全身療法での効果及び地域（欧州、北米及び南米）などの進行期悪性黒色腫患者に関連のある部分集団すべてにおいて認められ、gp100 群と比較して Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の一貫した良好な生存効果（ハザード比）が示された（【モジュール 2.7.3、図 3.4.1-1】及び【モジュール 2.7.3、付録 8-29】）。

また、MDX010-20 試験では、前治療の抗がん剤治療のレジメン数及び種類を問わず、Ipilimumab の OS に対するベネフィットが認められた。特に、DTIC、DTIC を除くその他の化学療法及び免疫療法の各治療歴の有無に関わらず、OS に対するベネフィットが認められ、前治療のレジメン数が 1 又は 2 以上の被験者のいずれにも OS に対するベネフィットが認められた（【モジュール 2.7.3、図 3.4.1-2】）。

以上の結果から、これらの部分集団における Ipilimumab の治療成績は良好であり、試験対象集団全体で示された生存期間延長効果と一貫していた。

#### 4.1.3.3 抗腫瘍効果に関連する評価項目

第 3 相試験及び第 2 相試験全体を通じて Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を施行した被験者では、BORR は mWHO 及び RECIST などの従来の効果判定規準を用いて判定され、既治療の被験者で 4.2%～10.9%であった（【モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項】参照）。MDX010-20 試験で用いた従来の効果判定規準（mWHO）では、BORR 及び DCR に関して、Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の群間差及び Ipilimumab 3 mg/kg+ gp100 群と gp100 群の群間差に有意差が認められた（BORR：それぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0433$、DCR：それぞれ $p = 0.0002$ 及び $p = 0.0179$）。

MDX010-20 試験では、抗腫瘍効果に関連するすべての評価項目（BORR、DCR 及び PFS）において、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群が gp100 群に比べて一貫して良好な結果を示した（表 4.1.3.3-1）。

さらに、各第 2 相試験で一貫して認められた BORR、DCR 及び PFS は MDX010-20 試験での

Ipilimumab（3 mg/kg）の有効性を支持するものであった（【モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項】）。

表 4.1.3.3-1 MDX010-20 試験における抗腫瘍効果（ITT集団）

| | Phase 3 Study (MDX010-20) | | |
|---|---|---|---|
| | **3 mg/kg Ipi (N = 137)** | **3 mg/kg Ipi + gp100 (N = 403)** | **gp100 (N = 136)** |
| BORR (%) (95% CI) | 10.9 (6.3, 17.4) | 5.7 (3.7, 8.4) | 1.5 (0.2, 5.2) |
| Ipi vs gp100 | p = 0.0012 | | |
| Ipi + gp100 vs gp100 | p = 0.0433 | | |
| CR (%) | 1.5 | 0.2 | 0 |
| PR (%) | 9.5 | 5.5 | 1.5 |
| SD (%) | 17.5 | 14.4 | 9.6 |
| DCR (%) (95% CI) | 28.5 (21.1, 36.8) | 20.1 (16.3, 24.3) | 11.0 (6.3, 17.5) |
| Ipi vs gp100 | p = 0.0002 | | |
| Ipi + gp100 vs gp100 | p = 0.0179 | | |
| Median PFS, months[a] (95% CI) | 2.86 (2.76, 3.02) | 2.76 (2.73, 2.79) | 2.76 (2.73, 2.83) |
| HR vs gp100 (95% CI) | 0.64 (0.50, 0.83) | 0.81 (0.66, 1.00) | |
| PFS Rate at Week 24 (%) (95% CI) | 23.98 (17.14, 31.48) | 16.40 (12.92, 20.25) | 10.00 (5.6, 15.9) |

Source: MDX010-20 CSR; Summary of Clinical Efficacy

BORR = best objective response rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; HR = hazard ratio; Ipi = Ipilimumab; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease

[a] Reflects the timing of the first scheduled tumor assessment at Week 12.

効果の持続性：

MDX010-20 試験では、奏効期間が 2 年を超えたのは、Ipilimumab 3 mg/kg 群では奏効例の 60.0%（15 例中 9 例）（範囲：26.5+～44.2+ヵ月）、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群では奏効例の 17.4%（23 例中 4 例）（範囲 27.9+～44.4+ヵ月）であった。奏効例 13 例のうち 12 例が最終評価時点においても奏効が継続しており、奏効期間は 26.5～44.4 ヵ月であった。さらに、このうち 3 例は 36 ヵ月を超えて奏効が継続していた。gp100 群で 2 年時点まで奏効が持続した例はみられなかった（【モジュール 2.7.3、2.1 項】）。なお、ここで示した「+」は最終評価時点で奏効が継続していたことを示す。

初回腫瘍評価及び Week 24 以降の抗腫瘍効果：

MDX010-20 試験では、3 週間隔で 4 回の治験薬の投与を行った後、Week 12 に初回の腫瘍評価を行い、その後、PD が確認されるまで、Week 16、Week 24、その後は 3 ヵ月毎に腫瘍評価を行った。初回の腫瘍評価後（Week 12 後）、Ipilimumab によって効果が引き続き持続し、一部の被験者では PD から SD に改善し、Ipilimumab の最終投与から数ヵ月後に SD から PR、PR から CR への改善もみられ、Ipilimumab の投与中止後にも、持続的な抗腫瘍効果を有することが示された。また、Week 24 での最良総合効果（BOR）が PD、SD 又は PR であった Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の 12 例において、Week 24 以降に 1 以上のカテゴリーの改善が確認された［PD から SD（3 例）、SD から PR（5 例）、PR から CR（4 例）］（【モジュール 5.3.5.1-1】）。

なお、MDX010-20 試験において、進行が認められた後の再確認が推奨されたが、必須とはされなかった。このため、みかけの進行がみられた後に病勢コントロールが認められた被験者の割合は、実際よりも低く見積もられている可能性がある。

このように、免疫に基づく Ipilimumab の特徴的な抗腫瘍効果は、しばしば新たな効果発現パターン[45)]とともに持続的な病勢コントロールをもたらし、OS の改善に寄与していると考えられる。実際、主要な第 3 相試験及びそれを支持する第 2 相試験における BORR は低かったが、一部の被験者における抗腫瘍効果は持続的であり、長期生存につながった。

### 4.2 未治療及び化学療法未治療の進行期悪性黒色腫における有効性

前項では、既治療の進行期悪性黒色腫における Ipilimumab の有効性について説明したが、本項では、未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab の OS に対するベネフィットについて説明する。

患者の予後、治療の観点から、未治療及び既治療の進行期悪性黒色腫を区別することの臨床的な関連性は見いだせず、標準薬の DTIC は未治療及び既治療の進行期悪性黒色腫に対して使用されているのが現状である。

1975 年から 2005 年にかけて実施された Ipilimumab を除く他剤の第 2 相試験 42 試験（N=2100）のメタアナリシスの結果でも、進行期悪性黒色腫に対する未治療例と既治療例の Kaplan-Meier 生存曲線は重ね合わさり、OS について大きな相違がないことが確認されており、Stage IV の転移性悪性黒色腫において、前治療が予後因子ではないことが報告されている[9)]。

MDX010-20 試験では、すべての被験者が前治療を受けていたが、部分集団解析において、前治療の抗がん剤治療のレジメン数及び種類を問わず、Ipilimumab の OS に対するベネフィットが認められた。特に、各前治療の有無（DTIC の有無、DTIC 以外の化学療法の有無、免疫療法の有無）に関わらず、OS に対するベネフィットが認められ、前治療のレジメン数が 1 又は 2 以上の被験者のいずれにも OS に対するベネフィットが認められた。したがって、MDX010-20 試験で確認された OS に対するベネフィットは未治療の進行期悪性黒色腫まで適用できる可能性がある。

未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法のランダム化比較試験は実施されていないが、未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の長期生存のベネフィットは、これまでに Ipilimumab 3 mg/kg を投与された試験における OS のデータにより説明される。本項では以下に示すデータセットにより、未治療の進行期悪性黒色腫に対する

Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の生存成績について説明する。

- 個々の試験での前治療の有無別の評価

  海外 4 試験（MDX010-20、CA184022、CA184004、MDX010-08）の個々の結果（生存成績）を用いて、前治療の有無別（未治療と既治療、化学療法未治療と化学療法既治療）に生存成績の評価を行った。CA184004 と CA184022 は、試験デザイン等が類似していることから統合した。

- 統合データでの前治療の有無別の評価

  海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184004、CA184022）の統合データを使用して、化学療法未治療と未治療の生存成績の評価を行った。これら統合データのうち、Ipilimumab 3 mg/kg が単独投与された化学療法未治療被験者は 78 例、未治療被験者は 35 例であった。

- レトロスペクティブ観察試験

  米国の実臨床における未治療患者を対象とした 2 つの海外レトロスペクティブ観察試験（CA184332 及び CA184338）の患者の生存成績の評価を行った。、Ipilimumab 3 mg/kg が単独投与された未治療患者はそれぞれ 157 例、273 例（計 430 例）であった。

これらのデータセットで得られた結果は、未治療の進行期悪性黒色腫の患者背景（例えば、ベースライン特性）を反映しており、既治療の進行期悪性黒色腫を対象としたピボタル試験の MDX010-20 試験で確認された OS ベネフィットが、未治療の進行期悪性黒色腫患者においても同様のベネフィットを有する可能性を示唆するものである。生存成績は既治療被験者、化学療法未治療被験者、未治療被験者の間で一貫していた。

本項では、さらに、本申請の用法・用量とは異なるものの、未治療の進行期悪性黒色腫を対象に Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 併用療法と DTIC 単独療法を比較し、統計学的に有意な OS の延長が示された海外第 3 相試験（CA184024）の生存成績も参考として併せて示し、上記で示した未治療及び化学療法未治療の対象集団の生存成績と比較した。すべてのデータセットにおける OS 中央値、1 年生存率は、CA184024 試験での DTIC 単独療法群と比較して、良好な結果であった。

### 4.2.1 未治療及び化学療法未治療の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

未治療被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を示し、既治療被験者との類似性、未治療例を対象にした試験間での類似性について説明する。

4 つの海外試験（MDX010-20、CA184022、CA184004、MDX010-08）で観察された未治療被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は既治療被験者とおおむね同様であった（【モジュール 2.7.3、3.2.1.1 項】）。

既治療被験者（MDX010-20 試験）及び化学療法未治療被験者の統合データ（78 例）で確認された主な人口統計学的特性及びベースライン特性はおおむね類似していた（表 4.2.1-1）。予後因子とされる M 分類（大半が M1c であり、次に M1b が多い）、ベースラインの LDH 値（多くが正常値）、性別、及び ECOG PS（多くが PS 0）は、おおむね既治療被験者と化学療法未治療被験者

で一致していた。

なお、未治療患者を対象とした観察試験（CA184332 及び CA184338）の Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法と海外第 3 相試験（CA184024）での人口統計学的特性、ベースライン特性は、CA184332 試験で脳転移を有する患者が多く、CA184332 及び CA184338 試験で ECOG PS が 0 以外の患者が多かったこと以外は、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の化学療法未治療例の統合データ（78 例）とおおむね同様であった。

これらの結果より、既治療、化学療法未治療、未治療の患者に大きな相違がないことが示唆された。

表 4.2.1-1 主な人口統計学的特性及びベースライン特性

| | CA184338<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 273) | CA184332<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 157) | CA184024<br>Previously Untreated<br>(N = 502) | MDX010-20<br>Previously Treated<br>(N = 676) | Pooled Chemotherapy-naive[a]<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 78) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age | | | | | |
| Mean (years) | 62.7 | 64.0 | 57.0 | 56.2 | 57.4 |
| Age, n (%) | | | | | |
| < 65 | 141 (51.6) | 75 (47.8) | 342 (68.1) | 480 (71.0) | 48 (61.5) |
| ≥ 65 | 132 (48.4) | 82 (52.2) | 160 (31.9) | 196 (29.0) | 30 (38.5) |
| Gender, n (%) | | | | | |
| Male | 177 (64.8) | 107 (68.2) | 301 (60.0) | 401 (59) | 47 (60.3) |
| Female | 96 (35.2) | 50 (31.9) | 201 (40.0) | 275 (41) | 31 (39.7) |
| M stage, n (%)[b] | | | | | |
| M0 | 33 (12.1) | NA | 14 (2.8) | 10 (1.5) | 0 |
| M1a | 30 (11.0) | 34 (21.7) | 80 (15.9) | 62 (9.2) | 18 (23.1) |
| M1b | 57 (20.9) | 35 (22.3) | 126 (25.1) | 121 (17.9) | 16 (20.5) |
| M1c | 153 (56.0) | 85 (54.1) | 282 (56.2) | 483 (71.4) | 44 (55.6) |
| LDH, n (%) | | | | | |
| Elevated (>ULN) | 100 (36.6) | 39 (24.8) | 203 (40.4) | 254 (37.6) | 21 (26.9) |
| Normal (≤ULN) | 127 (46.5) | 86 (54.8) | 297 (59.2) | 417 (61.7) | 56 (71.8) |
| Not reported (unknown) | 46 (16.8) | 32 (20.4) | 2 (0.4) | 5 (0.7) | 1 (1.3) |

| | CA184338<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 273) | CA184332<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 157) | CA184024<br>Previously Untreated<br>(N = 502) | MDX010-20<br>Previously Treated<br>(N = 676) | Pooled Chemotherapy-naive[a]<br>3 mg/kg ipilimumab<br>(N = 78) |
|---|---|---|---|---|---|
| Prior chemotherapy for advanced melanoma | 0 | 0 | 0 (0) | 621 (91.9) | 0 (0) |
| Prior immunotherapy for advanced melanoma | 0 | 0 | 0 (0) | 344 (50.9) | 41 (52.6) |
| Brain metastasis | 33 (12.1) | 52 (33.1) | 0 (0) | 82 (13) | NA |
| ECOG PS, n (%) | | | | | |
| 0 | 104 (38.1) | 69 (44.0) | 356 (70.9) | 374 (55.3) | 45 (57.7) |
| 1 | 116 (42.5) | 58 (36.9) | 146 (29.1) | 291 (43.0) | 30 (38.5) |
| 2 | 16 (5.9) | 13 (8.3) | 0 | 9 (1.3) | 3 (3.8) |
| 3 | 3 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Unknown | 34 (12.5) | 16 (10.2) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Source: CA184332 CSR, CA184338 CSR, CA184024, MDX010-20 CSR,

[a] Pooled Phase 2 and 3 (MDX010-20, MDX010-08, CA184004, CA184022)

[b] 1.9% patients as Unknown/Missing in CA184332

Abbreviations: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: lactate dehydrogenase, NA: not available, PS: performance status, ULN: upper limit of normal

### 4.2.2 Ipilimumab 3 mg/kg単独療法における未治療及び化学療法未治療の被験者の生存成績

**個々の試験での前治療の有無別の評価**

既治療例を対象とした MDX010-20 試験は、被験者数が多いことから、本試験の生存成績を、海外第 2 相試験 3 試験と比較する際の基準として用いた。

MDX010-08 試験、CA184004/CA184022 試験の各試験における未治療例の OS 中央値、1 年生存率、2 年生存率は、これら海外第 2 相試験での既治療例及び MDX010-20 試験（既治療例、3 mg/kg 投与群）の結果と比較し、数値的に高い又は同程度であった。

また、各海外第 2 相試験での化学療法未治療例の生存成績は、これらの試験での化学療法既治療例及び MDX010-20 試験（既治療例、3 mg/kg 投与群）の結果と比較し、数値的に高い又は同程度であった。

なお、海外第 2 相試験の未治療例及び化学療法未治療例の生存成績は、同様の予後因子を有する未治療例を対象とした CA184024 試験における DTIC 群での生存成績と比較して、良好であった。

これらの結果の詳細は【モジュール 2.7.3、3.2.1 項】及び【モジュール 2.7.3、3.2.2 項】に示す。

**統合データでの前治療の有無別の評価**

海外 4 試験（MDX010-20、MDX010-08、CA184004、CA184022）の統合データを使用して、前治療の有無別に評価した。統合データでは主に Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での生存成績に関する評価を行った。

Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での未治療例（35 例）での OS 中央値、1 年生存率、2 年生存率は、既治療例（254 例）の生存成績と比較して数値的に高い又は同程度であった。同様に、化学療法未治療例（78 例）における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の生存成績は、化学療法既治療例（211 例）と比較して数値的に高かった。

これらの結果の詳細は【モジュール 2.7.3、3.2.1 項】及び【モジュール 2.7.3、3.2.2 項】に示す。

なお、未治療例及び化学療法未治療例の統合データでの生存成績は、同様の予後因子を有する未治療例を対象とした CA184024 試験における DTIC 群での生存成績と比較して、良好であった（表 4.2.2-1）。

評価試験における未治療例と化学療法未治療例での生存成績は既治療例と比較し、同様の OS のベネフィット及び長期生存効果を示すことを支持する結果であった。

**レトロスペクティブ観察試験**

評価資料の未治療例での有効性をさらに補強するため、多くの症例（計 430 例）を含む 2 つの観察試験（CA184332、CA184338）の生存成績の評価を行った。CA184332 試験と CA184338 試験での OS 中央値と 1 年生存率は Ipilimumab の臨床試験で確認された未治療例と化学療法未治療例の結果と一貫しており、未治療例を対象とした CA184024 試験における DTIC 群での OS 中央値、

1 年生存率と比較して数値的に高かった（表 4.2.2-1）。

表 4.2.2-1 各集団での全生存期間（ランダム化被験者、観察試験は投与例）

| | Previously Untreated | | | | Pooled Chemotherapy-naive[a] | Previously Treated |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | CA184338 3 mg/kg ipilimumab (N = 273) | CA184332 3 mg/kg ipilimumab (N=157) | CA184024 Placebo + DTIC (N = 252) | Pooled 3 mg/kg ipilimumab[b] (N = 35) | 3 mg/kg ipilimumab (N = 78) | MDX010-20 3 mg/kg ipilimumab (N = 137) |
| Median follow-up months (min, max) | 12.2 (0.2, 27.5) | 8.5 (0.39, 29.39) | 8.85 (0.10, 47.61) | 11.20 (0.16, 47.90) | 11.60 (0.03, 69.72) | 9.46 (0.36, 55.06) |
| Overall Survival | | | | | | |
| Number of events | 142 | 83 | 218 | 29 | 55 | 100 |
| Median, in months | 14.5 | 11.5 | 9.07 | 13.5 | 13.47 | 10.12 |
| 95% CI for median | (12.9 - 18.7) | (8.9 - 16.6) | (7.75 - 10.51) | (8.77 - 15.47) | (11.20 - 19.58) | (8.02 - 13.80) |
| Survival rate at 1-year (%) (95% CI) | 59.2 (53.0 - 64.8) | 46.7 (38.1 - 54.9) | 36.3 (30.4 - 42.4) | 51.52 (34.38 - 68.57) | 54.1 (42.5 - 65.6) | 45.6 (37.0 - 54.1) |
| Survival rate at 2-year (%) (95% CI) | NA | NA | 17.9 (13.3 - 22.8) | 24.24 (9.68 - 39.39) | 31.6 (20.7 - 42.9) | 23.5 (16.0 - 31.5) |

N = number of treated subjects for CA184332 and CA184338, number of randomized subjects for other studies.

[a] Pooled Phase 2/3 3 mg/kg ipilimumab monotherapy (MDX010-20: previously treated, MDX010-08: chemotherapy-naive, CA184004: advanced melanoma, CA184022: previously treated)

[b] Pooled Phase 2/3 3 mg/kg ipilimumab monotherapy in patients who were previously untreated with systemic therapy (MDX010-08, CA184004/CA184022)

Abbreviations: CI = confidence interval; DTIC = dacarbazine; NA = not available

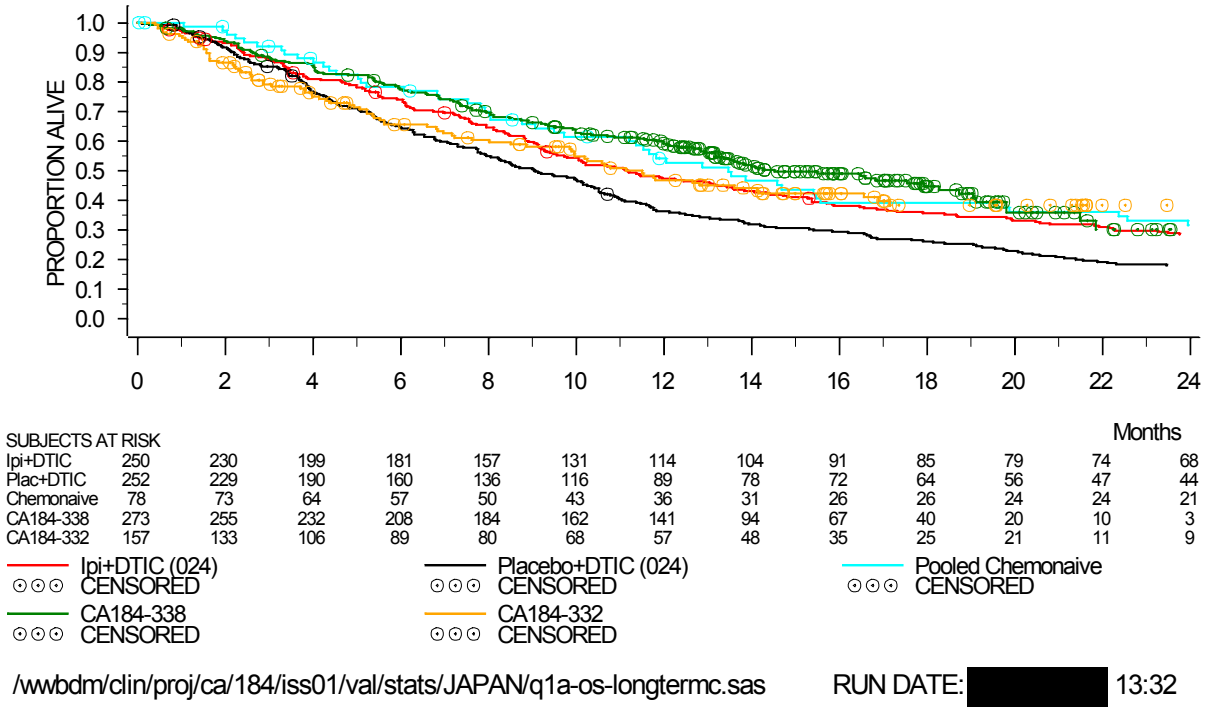
次に、各データセットにおける生存成績をより詳細に示すために、化学療法未治療統合データ、2 つの観察試験、及び CA184024 試験の 2 群（DTIC 単独療法群及び Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 群）に関する OS の Kaplan-Meier 曲線をひとつの図中に示す（図 4.2.2-1）。Ipilimumab 3 mg/kg を投与した未治療患者（CA184338 試験）と化学療法未治療統合データの OS の Kaplan-Meier 曲線はほぼ重なり、DTIC 単独療法（CA184024 試験）に対する OS の Kaplan-Meier 曲線を常に上回った。

CA184332 試験の未治療患者に対する OS の Kaplan-Meier 曲線は、最初、DTIC 単独療法に対する曲線を下回ったが、6 ヵ月の時点で交差して、最終的に化学療法未治療統合データ（Ipilimumab 3 mg/kg）の曲線に重なった。この結果は、進行期悪性黒色腫患者の予後不良因子であることが裏付けられている、脳転移を有する患者の割合が高い（33%）ことによるものと考えられる。例えば、CA184332 試験の脳転移のある患者の部分集団では OS 中央値は 7.0 ヵ月（95% CI 5.06-12.81）であり、これに対して、脳転移が認められない患者では OS 中央値が 14.1 ヵ月（95% CI 9.96, --）であった。脳転移のある患者集団における OS 中央値は、過去の臨床試験で Ipilimumab 10 mg/kg の投与を受けた脳転移のある進行期悪性黒色腫患者において観察された値と一致する [50)]。これ以外の 3 集団にはベースラインで脳転移が認められる被験者はより少数（CA184338 試験）であるか、脳転移を有する被験者が含まれていない（CA184024 試験）、又は脳転移を有する被験者数が不明（化学療法未治療統合データ）であった。

なお、Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 併用療法の OS の Kaplan-Meier 曲線は Ipilimumab 3 mg/kg（化学療法未治療統合データ、CA184338 試験）に対する曲線と類似していた。

図 4.2.2-1 24 ヵ月までのKaplan-Meier生存曲線

CA184-338,-332,-024 and Chemonaive




Note: The plot line for the CA184024 Placebo+DTIC arm will be truncated at the last event time prior to Month 24.

## 4.3 CA184396 試験 – 日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした第 2 相試験

**試験デザイン**

CA184396 試験は化学療法未治療又は既治療の日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の単群オープンラベル第 2 相試験であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価した。本試験の被験者数は検出力の考察に基づかず、登録の実施可能性から目標被験者数は約 18 例とした。

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

対象は化学療法未治療又は治療歴を有する切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色腫患者であり、ECOG PS が 0 又は 1、mWHO 規準に基づく測定可能病変、適切な骨髄機能、腎機能、肝機能を有する患者が選択された。

本試験はスクリーニング期、導入期、毒性／PD 追跡調査期、生存追跡調査期の 4 期から構成された。同意取得後、スクリーニング期で適格と判断された患者は、導入期に移行し、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与された。海外第 3 相試験（MDX010-20）では、導入期終了後、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する再導入期が設定されているが、MDX010-20 試験で

再導入期に移行した被験者が非常に限られていること、また、海外で承認された用法が導入期（Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与）のみであることから、本試験では再導入は実施しなかった。腫瘍評価は、スクリーニング時、Week 12、18、24 及びそれ以降は最終被験者の投与開始後 1 年又は PD が確認されるまで、12 週間隔で実施することとした。PD、耐容できない毒性の発現、あるいは導入期での治験薬投与の継続を希望しない被験者、及び Week 24 までこれらが確認されず、導入期の評価を終了した被験者は追跡調査期に移行した。

有効性の解析は、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例を対象に、最終被験者の投与終了 90 日後のデータベースロック日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータに基づいて行った。

**被験者の内訳、被験者背景及び疾患特性**

26 例が本試験に登録され、20 例が Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与された。Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与された 20 例の年齢（中央値）は 62.5 歳（範囲：29～76 歳）で、男性被験者の割合は 50.0%（10/20 例）、すべての被験者が日本人であった。ステージ IV の被験者は 95.0%（19/20 例）であり、M 分類が M1c の被験者は 70.0%（14/20 例）であった。LDH の基準値上限（以下、ULN）を超えていた被験者は 60.0%（12/20 例）であった。ECOG PS が 0 及び 1 の被験者はそれぞれ 70.0%（14/20 例）、30.0%（6/20 例）であった。未治療の被験者は 4 例、既治療の被験者は 16 例であった。なお、化学療法未治療の被験者は 5 例、化学療法既治療の被験者は 15 例であった。本試験において Ipilimumab が投与された被験者の被験者背景及び疾患特性は、海外第 2 相（CA184004、CA184022、MDX010-08）及び第 3 相試験（MDX010-20）とおおむね類似していた。

**投与状況**

Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与された被験者 20 例のうち、計画された 4 回の投与を受けた被験者は 75.0%（15/20 例）であり、多くの被験者が 4 回の投与を完遂した。投与回数の中央値は 4.0 であった。4 回の投与を受けた被験者の割合、投与回数の中央値は海外第 2 相（CA184004、CA184022、MDX010-08）及び第 3 相試験（MDX010-20）とおおむね類似していた。

### 4.3.1 奏効に関連する評価項目

本試験では、mWHO 規準を用いて、治験責任医師等の腫瘍評価に基づき、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の抗腫瘍効果の評価を行った。

Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、PR が認められたのは 2 例（未治療例及び既治療例の各 1 例）、SD が認められたのは 2 例（すべて既治療例）、PD が認められたのは 13 例、評価不能が 3 例（初回の腫瘍評価前に死亡）であった。BORR は 10.0%（95% CI : 1.2, 31.7）、DCR は 20.0%（95% CI : 5.7, 43.7）であった。PR を認めた 1 例（未治療例）は、Week 12 時点で PR となり、Week 18 時点でも更なる腫瘍縮小が認められ、PR が確定した。PR を認めたもう 1 例（既治療例）は、Week 18 時点で PR となり、Week 24 時点でも更なる腫瘍縮小が認められ、PR が確定した。SD の 1 例は、Week 24 時点でも SD が継続していた。SD のもう 1 例は、Week 18 時点で PD とな

った。以上より、被験者数、観察期間とも限られているものの、未治療例及び既治療例において奏効及び腫瘍縮小が認められたことから、日本人においても、海外第 2 相及び第 3 相試験で確認されたのと同様に、前治療歴の有無にかかわらず、有効性が期待できると考えられた。

### 4.4 用法・用量に関する考察

既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした MDX010-20 試験（N=676）では、Ipilimumab の用法用量として、3 mg/kg を 12 週（導入期）にわたり 3 週間隔で 4 回投与した。Ipilimumab 3 mg/kg は標的部位の阻害に関する in vitro でのデータ（【モジュール 2.7.2、3.1.2 項】）及びそれまでに実施された臨床試験の結果に基づき選択された用量であった（【モジュール 2.7.2、3.6 項】）。

MDX010-20 試験の結果、Ipilimumab 3 mg/kg において、臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な生存期間の延長が確認され、耐容性も認められた。また、有効性に関する E-R 解析の結果、Ipilimumab 3 mg/kg 投与時に推測される Cminss の 5 パーセンタイル値という低い曝露量においても Ipilimumab 投与が OS を延長させることが明らかになり、Ipilimumab 3 mg/kg の用量においてベネフィットをもたらすことが可能であると考えられた（【モジュール 2.7.2、3.3.1 項】）。さらに、MDX010-20 試験での Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の抗腫瘍効果は Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与を行った海外第 2 相試験の有効性成績とも一貫しており、PK、薬力学データ（投与後に ALC が増加）からも Ipilimumab 3 mg/kg を支持する結果が得られている（【モジュール 2.7.2、3.6 項】）。

さらに、Ipilimumab 3 mg/kg を投与した未治療統合データ（N=35）及び化学療法未治療統合データ（N=78）において、MDX010-20 試験と同様の生存成績が確認されており、また、Ipilimumab 3 mg/kg の PK、E-R 解析及び安全性において、進行期悪性黒色腫に対する前治療歴の有無により大きな相違は認められなかった（モジュール 2.7.2、3.6 項及びモジュール 2.7.4）。

以上より、進行期悪性黒色腫の前治療歴の有無にかかわらず、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与する方法は推奨用法・用量として適切であると判断している。

CA184396 試験では、日本人進行期悪性黒色腫患者（N=20）を対象とし、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与した。この結果、免疫関連事象を含む有害事象の種類、発現頻度及び重症度などについて、これまでに海外試験で報告されたものと比べて大きな差異はみられなかった。日本人に特有に発現した有害事象は認められず、海外試験と同様に治験薬と関連のある有害事象の多くは免疫関連の有害事象であった。これらの免疫関連の有害事象は管理可能であり、耐容可能であることが確認された（モジュール 2.7.4）。有効性では、Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、2 例に PR（未治療例及び既治療例の各 1 例）、2 例に SD（すべて既治療例）が認められた。また、本試験の BORR 及び DCR はこれまでに海外試験で報告されたものと同様であり、日本人においても前治療歴の有無にかかわらず、有効性を示唆する結果が確認されている。また、CA184396 試験及び日本人 NSCLC 患者を対象とした CA184113 試験の結果から、日本人と日本人以外の PK 及び免疫原性に関して臨床的に重要な相違はないことが示された（モジュール 2.7.2）。

以上より、日本人進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の 3 週間隔、4 回投与は有効な治療法であると判断した。

## 4.5 有効性のまとめ

Ipilimumab は既治療の進行期悪性黒色腫に対し、臨床的に意義のある統計学的に有意な生存期間の延長を認めた。さらに、長期にわたる腫瘍増殖の抑制（長期間持続する奏効及び／又は安定）が確認され、持続的な長期の OS のベネフィットが得られている。また、ヒストリカルコントロールとの比較であるが、未治療の進行期悪性黒色腫に対する標準治療である DTIC の生存成績と比べて Ipilimumab の生存成績は良好であることが示唆された。さらに、未治療の進行期悪性黒色腫においても長期の OS が確認されており、Ipilimumab の生存延長効果の持続性は治療歴の有無に影響されないことが示された。日本人の進行期悪性黒色腫患者でも、未治療及び既治療例において抗腫瘍効果が示唆されており、BORR 及び DCR はこれまでに海外試験で報告されたものと同様であった。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は、海外と同様、切除不能又は転移性悪性黒色腫に対して有効性が期待できる新たな治療法の 1 つであると考えられた。

## 5 安全性の概括評価

進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab の安全性は、主に、Ipilimumab 3 mg/kg を投与した海外 3 試験（MDX010-20 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験）より得られた結果に基づき評価した。さらに、上記海外 3 試験に、化学療法未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を投与した海外 MDX010-08 試験を加えた計 4 試験の統合解析を行い、Ipilimumab の安全性に対する前治療歴の有無の影響を検討した。

未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg の安全性データを補足するため、未治療例を対象としたその他の海外観察試験（CA184338 試験）を参考として用いた。なお、もう一つの海外観察試験である CA184332 試験においては、有害事象の重症度、発現日、因果関係等の情報を収集しておらず、Ipilimumab の安全性データに関する情報が限定的であるため、安全性の評価には含めないこととした。

日本人における Ipilimumab の安全性は主に CA184396 試験で得られた結果に基づき評価し、補足として、NSCLC を対象とした国内 CA184113 試験も評価に用いた。

### 5.1 安全性を評価した臨床試験

本項の構成は以下のとおりである。

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価は、主に海外第 3 相試験である MDX010-20 試験のすべての投与群（643 例）を用いて行い、さらに海外第 2 相試験である CA184004 試験及び CA184022 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群を統合した集団（以下、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群）（111 例）で補足した（計 754 例）。結果は 5.4 項に示す。

MDX010-20 試験（643 例）:

- Ipilimumab 3 mg/kg 群（131 例）
- Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群（380 例）
- gp100 群（132 例）

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群（111 例）:

- CA184004 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群（40 例）
- CA184022 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群（71 例）

前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験

前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性を検討するため、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験で Ipilimumab 3 mg/kg の投与を受けた被験者（計 696 例）の統合データを基に、化学療法未治療例と化学療法既治療例、未療治例と既治療例の間で安全性を比較した。試験ごとの被験者の前治療の有無の内訳を表 5.1-1 に示す。また、上記の 4 試験で Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者のみを対象に、化学療法未治療例及び化学療法既治療例別、並びに未治療例及び既治療例別に検討した。前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全

性の結果は 5.5 項に示す。

表 5.1-1 前治療の有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較に用いた試験と集団の内訳

| | | | Prior Systemic Anti-cancer Therapy | | Prior Chemotherapy Use | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study | Group | N Treated | Previously Untreated | Previously Treated | Chemo Naive | Chemo Pretreated |
| MDX010-20 | 3 mg/kg | 131 | 0 | 131 | 12 | 119 |
| | 3 mg/kg + gp100 | 380 | 0 | 380 | 32 | 348 |
| CA184004 | 3 mg/kg | 40 | 14 | 26 | 17 | 23 |
| CA184022 | 3 mg/kg | 71 | 1 | 70 | 8 | 63 |
| MDX010-08 | 3 mg/kg | 39 | 19 | 20 | 38 | 1 |
| | 3 mg/kg + DTIC | 35 | 21 | 14 | 34 | 1 |
| **Pooled** | **Any ipi** | **696** | **55** | **641** | **141** | **555** |
| **Pooled** | **Monotherapy** | **281** | **34** | **247** | **75** | **206** |

Source: Refer to Table 1.1A-2 of the Summary of Clinical Safety EU 2012

chemo = chemotherapy; dacarbazine = DTIC; ipi = ipilimumab

**未治療例を対象としたその他の海外試験**

未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg の安全性データを補足するため、未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験である CA184338 試験（273 例）について記述した。本試験については 5.6 項に示す。

- CA184338 試験（Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験）

**国内試験**

国内の進行期悪性黒色腫患者を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した試験である CA184396 試験（20 例）を記載した。さらに、国内の NSCLC 患者を対象に Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg をカルボプラチン・パクリタキセルと併用投与した試験である CA184113 試験（12 例）を補足として記載した。国内試験の結果は 5.7 項に示す。

- CA184396 試験（進行期悪性黒色腫を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した第 2 相試験）
- CA184113 試験（NSCLC を対象に Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg とカルボプラチン・パクリタキセルを併用投与した第 1 相試験）

## 5.2 安全性の評価方法

投与期間として、すべての試験において導入期を設定した。本資料に示した安全性解析では、特別に記載しない限り、導入期で 1 回以上の治験薬投与を受けた被験者を安全性の解析対象集団とした。

導入期では、Ipilimumab を 3 週間隔（MDX010-08 試験では 4 週間隔）で 4 回投与（90 分かけて静脈内投与）した。導入期での安全性解析対象期間は、海外試験では、導入期の初回投与から導入期の最終投与 70 日後若しくは再導入期､維持期又はクロスオーバー期の初回投与の前日のどちらか早い方までとし、国内 CA184396 試験及び CA184113 試験では導入期の初回投与から導入期の最終投与 90 日後までとした。CA184396 試験の安全性主要解析は各被験者の投与終了 90 日後までのデータにより要約し、投与終了後 90 日超に収集されたデータについても評価した。

その他の投与期間として、試験ごとに再導入期、維持期又はクロスオーバー期を設定した。再導入期は、導入期に安定（SD、Week 12 から 3 ヵ月以上安定）又は最初の導入サイクルで PR 又は CR であった後に PD となった被験者に対し Ipilimumab を再度導入する期間であり､MDX010-20 試験で設定した。再導入期では、投与終了の基準を満たすまで、導入期と同じレジメンで投与した。再導入期での安全性は、再導入期の投与開始日から再導入期の最終投与の 70 日後までを集計した。

また、維持期は Week 24 の初めから Ipilimumab の継続投与が可能な被験者に対し、12 週間ごとに Ipilimumab の投与を行う期間であり、CA184004 試験及び CA184022 試験で設定した。クロスオーバー期は導入期で Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与し PD が認められた被験者を対象に、Ipilimumab 3 mg/kg と DTIC の併用投与を 28 日ごとに 4 回行う期間とし、MDX010-08 試験で設定した。

試験期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象として収集し、重篤／非重篤、重症度及び治験薬との因果関係を治験担当医師が評価した。

有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づいて分類し、報告された最異常 Grade を集計した。CTC のバージョンは、MDX010-08 試験では 2.0 を使用し、これ以外の試験では 3.0 を用いた。有害事象はすべて ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）を使用してコーディングした。各試験の治験総括報告書作成に用いた MedDRA のバージョンに加え、Ipilimumab の安全性評価に用いた MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合データについてはバージョン 12.1、前治療歴の有無別の Ipilimumab の安全性の比較に用いた海外 4 試験統合ではバージョン 14.1 で読み替えた。器官別大分類（SOC）及び基本語（以下、PT）は、該当するバージョンの MedDRA/J を用いて和訳して表記した。

Ipilimumab の安全性を評価する上で注目すべき有害事象として、Ipilimumab の作用機序に基づく炎症性の事象を免疫に関連した有害事象（irAE）として集計した。irAE は、治験責任医師が治験薬と関連ありと判断した炎症性の有害事象と定義した。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象を、あらかじめ規定した免疫に関連した炎症性事象の MedDRA 用語［高位グループ用語（HLGT）、高位語（HLT）及び PT］に基づき、器官別（消化管、肝臓、内分泌、皮膚、神経系、その他）に分類した。また、Ipilimumab の安全性を評価した MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、消化管 irAE 及び皮膚 irAE における初回治験薬投与開始から irAE 発現までの期間及び irAE の発現から回復までの期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。irAE（Grade 2～4）の回復とは「Grade 1 以下又はベースラインまで回復」と定義

した。内分泌及び肝臓などのその他の分類については、事象が発現した被験者が非常に少なくKaplan-Meier 解析を用いて信頼性のある結果を得ることができないため、個別の被験者データに基づいて発現及び回復までの期間を評価した。なお、CA184396 試験における irAE 発現までの期間又は回復までの期間についても、被験者数が少ないため、個別のデータに基づいて評価した。

さらに、MedDRA の HLT 及び PT に基づき特定した「Infusion reaction の可能性のある事象」のうち、治験薬投与との時間的関連性及び同時期に発現したその他の有害事象又は重篤な有害事象を検討し、治験薬投与後 48 時間以内に発現した事象を「Infusion reaction の可能性が高い事象」と定義し、検討した。

### 5.3 全般的な曝露状況

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性評価に用いた試験

MDX010-20 試験では、いずれの投与群においても、導入期に半数以上の被験者（Ipilimumab 3 mg/kg 群 67.2%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 63.7%、gp100 群 59.1%）が目標回数である 4 回の投与を受けた。各群の投与回数中央値は 4 回であり、平均値はそれぞれ 3.4、3.3 及び 3.3 回であった。CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の導入期における投与回数（中央値 4 回、平均値 3.5 回）は MDX010-20 試験における Ipilimumab を含む投与群の被験者と同様であった。

前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた試験

投与回数中央値は化学療法未治療例及び未治療例でいずれも 4 回であり、半数以上の被験者が導入期に 4 回の投与を受けた（化学療法未治療例 60.3%、未治療例 54.5%）。投与回数平均値はそれぞれ 3.3 回及び 3.2 回であった。この結果は化学療法既治療例及び既治療例（いずれも中央値 4 回、平均値 3.3 回）と同様であった。

国内試験

CA184396 試験では、Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 20 例であった。導入期に 4 回の投与を受けた被験者の割合は、75.0%（15 例）であり、多くの被験者が 4 回の Ipilimumab の投与を完遂した。投与回数の中央値は 4.0 回であり、平均値は 3.5 回であった。この結果は海外試験における結果と同様であった。

なお、CA184113 試験では、Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた被験者は 12 例であった（用量レベル 1：Ipilimumab 3 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC 6 で 6 例、用量レベル 2：Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC 6 で 6 例）。導入期に Ipilimumab の投与を 4 回受けた被験者は、用量レベル 1 で 3 例、用量レベル 2 で 3 例であった。維持期では、用量レベル 2 の 1 例が 1 回の投与を受けた。

#### 5.3.1 投与延期

MDX010-20 試験では、重度又は死亡に至る可能性のある有害事象については投与を中止するこ

とが規定されていたが、主に中等度又は中止に至らない重度の irAE が確認された場合には、投与を延期することとしていた。海外の添付文書においても投与延期が規定されている。

MDX010-20 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者における投与延期の結果を表 5.3.1-1 に示す。導入期に 1 回以上の投与延期を要した被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者で 9.0%（511 例中 46 例）であり、主な投与延期理由は有害事象（4.9%、25 例）であった。投与延期期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 6.0 日、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 8.0 日であり、およそ 1 週間であった。

MDX010-20 試験では、ほとんどの irAE は軽度又は中等度であり、投与延期により悪化する傾向は認められなかった。

表 5.3.1-1 導入期における投与延期（MDX010-20 試験）

| | MDX010-20 | |
|---|---|---|
| | 3 mg/kg Ipi (N = 131) | 3 mg/kg Ipi + gp100 (N = 380) |
| Subjects with at Least One Dose Delay in the Induction Phase[a] | 12 (9.2) | 34 (8.9) |
| Reaseon for Dose Delay[b,c] | | |
| AE | 7 (58.3) | 18 (52.9) |
| Scheduling Conflinct | 2 (16.7) | 4 (11.8) |
| Other | 3 (25.0) | 12 (35.3) |
| Not Reported | 0 | 1 (2.9) |
| Number of Dose Delays in the Induction Phase[a] | | |
| 0 | 119 (90.8) | 346 (91.1) |
| 1 | 11 (8.4) | 28 (7.4) |
| 2 | 1 (0.8) | 6 (1.6) |
| 3 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 |
| Duration of Dose Delay (days)[d] | | |
| Median | 6.0 | 8.0 |
| Min-Max | (1.0, 47) | (2.0, 36) |

Source: EMEA response Attachment Q2 Table 1, Table 3

a The percentage is based on number of subjects treated during induction.

b There may be more than one reason for dose delay per subject.

c The percentage is based on the number of subjects with at least one dose delay during induction.

d Averaged duration of dose delay per subject is used in the computation of summary statistics to account for multiple delays per subject.

CA184396 試験において、1 回以上投与延期を要した被験者数は 20 例中 4 例であり、延期回数が 1 回の被験者は 3 例、2 回の被験者は 1 例であった。投与延期理由は、「治験薬と関連のある有害事象」（2 例）、「治験薬と関連のない有害事象」（1 例）、「その他」（1 例）であった。「治験薬と

関連のある有害事象」の 2 例の内訳は、下痢が 1 例と ALT 増加及び AST 増加が 1 例であり、「治験薬と関連のない有害事象」の 1 例は脳梗塞であった。有害事象で投与延期を要した被験者は、いずれも投与を再開した。

## 5.4 Ipilimumab 3 mg/kg評価に用いた試験の結果

Ipilimumab 3 mg/kg 評価に用いた試験の安全性の概要を表 5.4-1 に示す。

MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 96.9%（131 例中 127 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 98.4%（380 例中 374 例）及び gp100 群の 97.0%（132 例中 128 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、97.3%（111 例中 108 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。各有害事象の発現割合は、MDX010-20 試験の gp100 群を含め、全投与群を通じてほぼ同程度であり、進行期悪性黒色腫に関連する事象が多く認められた。

表 5.4-1 導入期における安全性の概要（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

| | % of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Phase 3 Study (MDX010-20) | | | Phase 2 Studies (CA184004/022) |
| | 3 mg/kg Ipi (N = 131) | 3 mg/kg Ipi + gp100 (N = 380) | gp100 (N = 132) | Pooled 3 mg/kg (N = 111) |
| Any AE | 96.9 | 98.4 | 97.0 | 97.3 |
| Treatment-related AEs | 78.6 | 88.9 | 78.8 | 79.3 |
| Grade 3-4 AEs | 43.5 | 44.2 | 47.0 | 27.0 |
| Treatment-related Grade 3-4 AEs | 20.6 | 16.1 | 11.4 | 14.4 |
| AEs Leading to Discontinuation | 13.0 | 8.9 | 3.8 | 10.8 |
| Treatment-related AEs Leading to Discontinuation | 9.9 | 6.8 | 3.0 | 8.1 |
| Serious AEs | 41.2 | 38.2 | 38.6 | 45.0 |
| Treatment-related SAEs | 16.8 | 12.6 | 3.8 | 17.1 |
| Deaths | 20.6 | 21.6 | 27.3 | 23.4 |
| Treatment-related deaths[a] | 2.3 | 1.8 | 1.5 | 1.8 |

Source: Summary of Clinical Safety EU 2010 (Table 2.1.1.1, Table 2.1.1.2, Appendix 2.3A, Appendix 2.13A, Appendix 2.41A, Table 2.1.4, Appendix 2.21A, Table 2.1.3, Table 2.1.2A)

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

AE = adverse event; Ipi = ipilimumab; SAE = serious adverse event

[a] Includes deaths more than 70 days after the last induction dose associated with a treatment-related AE with an outcome of death reported during the induction phase.

### 5.4.1 治験薬と関連のある有害事象

MDX010-20 試験では、治験薬と関連のある有害事象は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 78.6%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 88.9%及び gp100 群の 78.8%に認められた。比較的よくみられた

（10%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（Ipilimumab 3 mg/kg 群 26.7%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 29.2%、gp100 群 13.6%）、注射部位反応（1.5%、27.6%、19.7%）、そう痒症（23.7%、16.3%、10.6%）、疲労（23.7%、22.9%、19.7%）、悪心（22.9%、18.7%、17.4%）、発疹（17.6%、16.8%、4.5%）、嘔吐（12.2%、8.9%、6.8%）、食欲減退（11.5%、10.3%、6.1%）、発熱（7.6%、10.5%、6.1%）であった（モジュール 2.7.4、表 2.1.1.1.2-1）。治験薬と関連のある有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群でそれぞれ 20.6%、16.1%、11.4%であった。これらの事象の多くは Grade 3（16.8%、15.0%、11.4%）であり、Grade 4 の発現割合は低かった（3.8%、1.1%、0%）。比較的よくみられた Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は、大腸炎（5.3%、2.6%、0%）及び下痢（4.6%、3.4%、0.8%）であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、79.3%で、MDX010-20 試験と同様であった。比較的よくみられた（10%以上）治験薬と関連のある有害事象は、疲労（26.1%）、下痢（25.2%）、発疹（25.2%）、そう痒症（20.7%）、悪心（17.1%）及び発熱（11.7%）であった。Grade 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は 14.4%に認められた。このうち、比較的よくみられた事象は大腸炎及び下痢（各 2.7%）であった。

### 5.4.2 死亡

導入期の最終投与後 71 日目以降の追跡調査期間中に認められた死亡を含めた全試験期間における治験薬と関連のある死亡を表 5.4.2-1 に示す。

MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群でそれぞれ 20.6%、21.6%、27.3%の被験者が導入期に死亡した。このうち、ほとんどが治験薬と関連がなく、死因のほとんどは疾患進行であった。

再導入期及び維持期では治験薬と関連のある死亡は認められなかった。すべての投与群において、全試験期間中の治験薬と関連のある死亡の割合は、約 2%～3%の範囲内であった［Ipilimumab 3 mg/kg 群 3.1%（4 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 2.1%（8 例）、gp100 群 1.5%（2 例）］。このうち 7 例には irAE（消化管穿孔 4 例、大腸炎 1 例、肝不全 1 例、ギラン・バレー症候群 1 例）との関連が認められた。なお、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 例では Grade 4 の皮膚 irAE（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、ライエル症候群）が認められたが、死因は急性呼吸窮迫症候群であった。この急性呼吸窮迫症候群は治験薬との関連が認められたものの、irAE ではなかった。死亡例に関する詳細はモジュール 2.7.4 に示す（【モジュール 2.7.4、2.1.1.2 項】）。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、導入期おける死亡の割合は 23.4%であり、全試験期間における治験薬と関連のある転帰死亡の有害事象の発現割合は 1.8%（2 例）であった。この 2 例のうち、1 例が消化管 irAE（消化管穿孔）に関連していた。維持期では死亡は認められず、治験薬最終投与後 71 日目以降の死亡も認められなかった。

表 5.4.2-1 全試験期間における治験薬と関連のある死亡（MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）

| | Phase 3 Study (MDX010-20) | | | Phase 2 Studies (CA184004/022) |
|---|---|---|---|---|
| | **3 mg/kg N = 131** | **3 mg/kg Ipi + gp100 N = 380** | **gp100 N = 132** | **Pooled 3 mg/kg N = 111** |
| All treatment-related deaths | 4 (3.1) | 8 (2.1) | 2 (1.5) | 2 (1.8) |
| Associated with an irAE | 2 (1.5) | 5 (1.3) | 0 | 1 (0.9) |

Source: Summary of Clinical Safety EU 2010 (Table 2.1.2A)

Ipi = ipilimumab; irAE = immune-related adverse event

### 5.4.3 その他の重篤な有害事象

MDX010-20 試験において、重篤な有害事象の発現割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群でそれぞれ 41.2%、38.2%、38.6%であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 16.8%、12.6%、3.8%であった。比較的よくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は大腸炎（5.3%、3.4%、0%）及び下痢（3.8%、3.4%、0%）であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群における重篤な有害事象の発現割合は 45.0%、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は 17.1%であり、MDX010-20 試験の結果と同程度であった。比較的よくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象として、大腸炎及び下痢が各 4.5%に認められた。

### 5.4.4 投与中止に至った有害事象

MDX010-20 試験において、投与中止に至った有害事象の発現割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群でそれぞれ 13.0%、8.9%、3.8%であった。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、9.9%、6.8%、3.0%であった。比較的よくみられた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、下痢（1.5%、2.6%、0%）及び大腸炎（2.3%、2.4%、0%）であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.8%、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.1%であり、MDX010-20 試験の結果と同程度であった。比較的よくみられた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、下垂体機能低下症 2.7%、大腸炎 1.8%、下痢 0.9%であった。

なお、MDX010-20 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験では、重度の irAE が認められた場合、Ipilimumab の投与を中止することが規定されていた（投与中止基準についてはモジュール 2.7.4 の付録 9-9 を参照）。

### 5.4.5 免疫に関連した有害事象（irAE）

Ipilimumab の作用機序に基づき、特に注目すべき重要な有害事象として irAE を設定した。irAE には比較的よくみられるものとして消化管 irAE（下痢、大腸炎など）及び皮膚 irAE（そう痒症、発疹など）があり、より発現割合が低い irAE として肝臓 irAE（トランスアミナーゼ上昇など）、内分泌 irAE［甲状腺、下垂体及び副腎に関する症状（甲状腺機能低下、下垂体機能低下を伴う下垂体炎及び副腎機能不全など）］及び神経系 irAE［感覚ニューロパチーを伴う（又は伴わない）運動ニューロパチーなど］がある。MDX010-20 試験において、irAE は Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の約 60%に報告されているが、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は 10%～13%であった。irAE の発現までの期間は、ほとんどが初回投与から 3～10 週間であった。回復までの期間は irAE 分類ごとに異なるが、ほとんどが 2～14 週間であった。Grade 5 の irAE の発現割合は Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の約 1%であった。

irAE を適切に管理するため、臨床試験では安全性管理アルゴリズムを治験薬概要書に記載して配布している。また、BMS 社では、MDX010-20 試験の結果に基づきグローバルベースで企業中核リスク管理計画（以下、CCRMP）を策定した。本 CCRMP プログラムは世界中で Ipilimumab の市販製品に適用され、有効に機能している。

#### 5.4.5.1 導入期におけるirAE

導入期において認められた irAE を表 5.4.5.1-1 に示す。

MDX010-20 試験では、全 irAE の発現割合は Ipilimumab 3 mg/kg 群、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、gp100 群でそれぞれ 59.5%、56.8%、31.8%であり、治験薬と関連のある有害事象の大部分が irAE であった。irAE の多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の全 irAE の発現割合はそれぞれ 13.0%、10.0%、3.0%であった。

比較的よくみられた分類別の irAE は、消化管 irAE（28.2%、31.1%、14.4%）及び皮膚 irAE（42.0%、38.9%、16.7%）であった。肝臓 irAE（3.1%、2.1%、3.8%）、内分泌 irAE（7.6%、3.4%、1.5%）、神経系 irAE（0%、0.5%、0%）及びその他の irAE（3.8%、2.6%、2.3%）の発現割合は低かった。

Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群において、比較的よくみられた消化管 irAE は、下痢（26.7%、29.2%）及び大腸炎（7.6%、5.0%）であり、臨床症状として発熱を伴う又は伴わない下痢、排便回数増加、腹痛又は血便排泄があった。Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者で比較的よくみられた Grade 3 又は 4 の irAE は、約 3%～5%に認められた大腸炎及び下痢であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群において、比較的よくみられた皮膚 irAE は、そう痒症（23.7%、16.3%）及び発疹（17.6%、16.8%）であった。肝臓 irAE のほとんどは臨床的に無症状であり、トランスアミナーゼやビリルビンの臨床検査値異常として認められた。内分泌 irAE の臨床症状は主に頭痛や疲労であり、それ以外の症状・徴候としては、視野欠損、行動の変化、電解質障害及び低血圧が認められた。神経系 irAE の臨床症状としては、筋力低下及び感覚ニューロパチーが認められた。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、全 irAE は 61.3%、Grade 3 又は 4 の全 irAE

は 6.3%に認められ、MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者とおおむね同様であった。比較的よくみられた irAE は皮膚 irAE（42.3%）及び消化管 irAE（30.6%）であった。肝臓 irAE（0%）、内分泌 irAE（4.5%）、神経系 irAE（0%）及びその他の irAE（1.8%）の発現割合は低かった。比較的よくみられた消化管 irAE は、下痢（25.2%）、大腸炎（5.4%）であり、比較的よくみられた皮膚 irAE はそう痒症（20.7%）及び発疹（25.2%）であった。

**表 5.4.5.1-1　導入期におけるirAE（MDX010-20 試験及びCA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg群：治験薬投与例）**

| | % of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Phase 3 Study (MDX010-20) | | | Phase 2 Studies (CA184004/022) |
| | 3 mg/kg Ipi (N = 131) | 3 mg/kg Ipi + gp100 (N = 380) | gp100 (N = 132) | Pooled 3 mg/kg (N = 111) |
| Any irAE | 59.5 | 56.8 | 31.8 | 61.3 |
| Grade 3-4 | 13.0 | 10.0 | 3.0 | 6.3 |
| Grade 5 | 0.8 | 1.1 | 0 | 0.9 |
| Any Skin irAE | 42.0 | 38.9 | 16.7 | 42.3 |
| Grade 3-4 | 0.8 | 2.4 | 0 | 0.9 |
| Grade 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any GI irAE | 28.2 | 31.1 | 14.4 | 30.6 |
| Grade 3-4 | 7.6 | 5.3 | 0.8 | 4.5 |
| Grade 5 | 0 | 0.5 | 0 | 0.9 |
| Any Endocrine irAE | 7.6 | 3.4 | 1.5 | 4.5 |
| Grade 3-4 | 3.8 | 1.1 | 0 | 0.9 |
| Grade 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Hepatic irAE | 3.1 | 2.1 | 3.8 | 0 |
| Grade 3-4 | 0 | 1.1 | 2.3 | 0 |
| Grade 5 | 0.8 | 0 | 0 | 0 |
| Any Neurological irAE | 0 | 0.5 | 0 | 0 |
| Grade 3-4 | 0 | 0.3 | 0 | 0 |
| Grade 5 | 0 | 0.3 | 0 | 0 |
| Any Other irAE | 3.8 | 2.6 | 2.3 | 1.8 |
| Grade 3-4 | 1.5 | 1.3 | 0.8 | 0 |
| Grade 5 | 0 | 0.3 | 0 | 0 |

Source: Summary of Clinical Safety EU 2010 (Table 2.1.5.1.1A)

Events during induction are events reported between induction start date and the earliest of 70 days after induction end date or day before re-induction/maintenance start date.

Unknown intensities are included in the Any grade category.

GI = gastrointestinal; Ipi = ipilimumab; irAE = immune-related adverse event

### 5.4.5.2　irAE管理アルゴリズム

治療を継続し、合併症を最小限に抑えるためには、irAE を早期に診断することが重要である。臨床試験では、Ipilimumab の臨床プログラムで得られた irAE の情報に基づいて作成された irAE

管理アルゴリズムを治験実施計画書又は治験薬概要書に規定した。irAE 管理アルゴリズムでは、Grade 1 又は 2 の irAE は対症療法又はステロイド投与によって管理することとし、Grade3 又は 4 の irAE はステロイド全身投与、ステロイド不応性の消化管 irAE や肝臓 irAE はその他の免疫抑制剤（例：インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルなど）によって管理することとした。また、irAE が軽度又は中等度の場合は Ipilimumab の投与を延期又はスキップし、重度の場合は Ipilimumab の投与を中止することとした。

MDX010-20 試験では、Grade 3 以上の消化管 irAE を 1 件以上発現した被験者 35 例のうち、全身ステロイドの投与を受けた被験者の割合は、発現から 10 日以内が約 75%、11 日以降が約 15%であり、残りの約 10%には投与されなかった。消化管 irAE が発現した被験者において、irAE 管理のためステロイドにインフリキシマブを追加した被験者は 5 例のみであり、インフリキシマブ追加投与によって全例で症状改善が認められた。

MDX010-20 試験で Grade 3 以上の肝臓 irAE を発現した被験者は 8 例と少なく、全身ステロイドを使用した被験者の割合も 8 例中 3 例（約 38%）と消化管 irAE と比べて少なかった。この 3 例はいずれも 10 日以内に全身ステロイドの投与を受けた。8 例中 4 例がベースライン時に肝臓への転移を有しており、肝毒性に対するステロイド使用について判断が難しかったことが、全身ステロイドを使用した被験者の割合が低かった一因であると思われる。

#### 5.4.5.3 導入期中におけるirAEの発現と回復

治験薬初回投与から irAE が発現するまでの期間及び irAE が回復するまでの期間を irAE の分類別に以下に示す。なお、神経系 irAE については発現例数が少ないため、回復及び発現までの期間は評価しなかった。

<u>消化管 irAE</u>

MDX010-20 試験において、Grade 2～5 の消化管 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のそれぞれ 13.7%（131 例中 18 例）及び 12.9%（380 例中 49 例）に認められた。Ipilimumab 初回投与から Grade 2～5 の消化管 irAE が発現するまでの期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 8.64 週間、6.00 週間であった。Grade 2～4 の消化管 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 89%（18 例中 16 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 83%（48 例中 40 例）が回復しており、回復までの期間の中央値はそれぞれ 4.14 週間、3.00 週間であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群での発現までの期間の中央値は 7.29 週間、回復までの期間の中央値は 2.00 週間であり、MDX010-20 試験と同程度であった。

<u>肝臓 irAE</u>

MDX010-20 試験において、Grade 2～5 の肝臓 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のそれぞれ 2.3%（131 例中 3 例）及び 1.3%（380 例中 5 例）に認められた。

Ipilimumab 初回投与から Grade 2～5 の肝臓 irAE が発現するまでの期間は、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 3.43～9.00 週間及び 2.86～10.43 週間であった。Grade 2～5 の肝臓 irAE のうち、Ipilimumab 3 mg/kg 群では、Grade 2～4 が 2 例、Grade 5 の肝臓 irAE が 1 例（肝不全）に認められた。Grade 2～4 の肝臓 irAE の 2 例は、いずれも回復した。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では、Grade 5 の肝臓 irAE は認められず、Grade 2～4 の肝臓 irAE が 5 例に発現した。このうち 4 例は回復した。残りの 1 例では、観察打ち切りの時点での事象の持続期間が 10 週間を超えていた。回復までの期間は Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で、それぞれ 0.71～2.14 週間及び 1.57～10.43 週間であった。CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群に肝臓 irAE は認められなかった。

内分泌 irAE

MDX010-20 試験では、Grade 2～5 の内分泌 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のそれぞれ 6.1%（131 例中 8 例）及び 2.6%（380 例中 10 例）に認められた。Ipilimumab 投与後から Grade 2～5 の内分泌 irAE が発現するまでの期間は、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 7.14～19.29 週間及び 3.14～17.43 週間であり、投与群内及び投与群間でばらつきがみられた。Grade 2～4 の内分泌 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 8 例中 3 例、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 10 例中 2 例が回復した。内分泌障害では継続的なホルモン補充療法が必要となる場合がある。本解析では Grade 1 以下になった場合に回復と定義しているため、継続的に治療が必要な内分泌 irAE は Grade 2 に該当し、回復と判断されなかった。したがって、他の irAE と異なる結果が得られたものの、回復と判断されない事象についても継続的な免疫抑制療法を要することなく、標準のホルモン補充療法で管理可能であった。

皮膚 irAE

MDX010-20 試験において、Grade 2～5 の皮膚 irAE は Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群のそれぞれ 18.3%（131 例中 24 例）及び 12.6%（380 例中 48 例）に認められた。Ipilimumab 投与後から Grade 2～5 の皮膚 irAE が発現するまでの期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 3.14 週間、3.43 週間であった。Grade 2～4 の皮膚 irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 88%（24 例中 21 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 88%（48 例中 42 例）が回復し、回復までの期間の中央値はそれぞれ 5.21 週間、4.21 週間であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群での発現までの期間の中央値は 4.71 週間、回復までの期間の中央値は 13.9 週間であった。

#### 5.4.5.4 重篤化したirAE

MDX010-20 試験において、irAE として消化管穿孔を発現した又は irAE に対する処置として結腸切除を行った被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 0.8%（1 例）、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100

群で 1.3%（5 例）であり、CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg では 0.9%（1 例）であった。

Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例（M20-393-0903）では、最終投与後 71 日目以降に大腸穿孔（Grade 5）が認められた。本被験者では、導入期に消化管 irAE として下痢及び大腸炎が認められていた。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 5 例のうち、転帰死亡は 3 例に認められ、その内訳は、Grade 5 の腸管穿孔 1 例（M20-384-0636）、Grade 4 の大腸穿孔 1 例（M20-426-1133）及び Grade 5 の消化管穿孔 1 例（M20-291-0506）であった。他の 2 例（M20-418-0545 及び M20-357-0411）は結腸切除であり、後遺症を伴う回復であった。CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群の 1 例（CA184004-18-4045）は大腸穿孔のため死亡した。

また、MDX010-20 試験では、Grade 5 の肝臓 irAE として肝不全及び肝機能異常が Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例（0.8%）に認められた。

これらの症例は、アルゴリズムによって適切に管理されておらず、特に消化管 irAE が消化管穿孔に至るなど多くが重篤化した。このことから、irAE 管理アルゴリズムによる適切な管理の重要性が示唆される。

#### 5.4.5.5 最終投与後 31 日目以降に発現したirAE

すべての投与期間（導入期、再導入期又は維持期）において最終投与後 31 日目以降に発現した irAE の発現割合を評価した。

MDX010-20 試験において、最終投与後 31 日目以降に発現した irAE は、Ipilimumab 3 mg/kg 群の 13.0%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 7.1%及び gp100 群の 0.8%に認められた。Ipilimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群において、導入期に認められた irAE の発現割合（59.5%、56.8%）と比較してかなり低かった。比較的よくみられた分類別の irAE は消化管 irAE 及び皮膚 irAE であり、その大部分は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 3.1%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 1.8%及び gp100 群で 0.0%であった。Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例に Grade 5 の大腸穿孔が認められた。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群では、最終投与後 31 日目以降に発現した irAE の割合は 9.9%、Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は 1.8%であった。Grade 5 の大腸穿孔が 1 例に認められた。

これらの結果により、irAE のほとんどが導入期に発現し、Ipilimumab の最終投与後 31 日目以降における irAE の発現割合は低いことが明らかになった。

### 5.4.6 試験開始後 2 年時点で生存している被験者における試験後の安全性

MDX010-20 試験開始後 2 年時点で生存していた被験者は、計 94 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 24 例、Ipilimumab + gp100 群 54 例、gp100 群 16 例）であった。これらの被験者のうち、導入期又は再導入期の最終投与後 71 日目以降に治験薬と関連した有害事象がそれぞれ 1 例（4.2%）、5 例（9.3%）及び 1 例（6.3%）に報告された。Grade 4 又は 5 の事象はなく、Grade 3 として Day 147 に大腸炎を発現した Ipilimumab + gp100 群の 1 例（1.9%）を除き、すべての事象が Grade 1 又は 2 であった。この Grade 3 の事象は重篤な有害事象として報告され、回復（後遺症あり）した。これらの

結果から、試験開始後 2 年時点で生存している長期生存例では最終投与後 71 日目以降に新たに発現した治験薬と関連のある有害事象はほとんどなく、あっても軽度であったことが示された。

### 5.4.7 臨床検査値

MDX010-20 試験において、Ipilimumab 投与後の血液学的検査値（白血球数、好中球絶対数及び血小板数）はいずれの群でも 90%以上の被験者で正常であり、認められた異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。投与後のヘモグロビン異常は Ipilimumab 3 mg/kg 群の 52.9%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 49.7%及び gp100 群の 52.4%と各群で約半数の被験者にみられたが、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、1 例を除き全例でベースライン時にヘモグロビンの異常が認められていた。

投与後の肝機能検査値（ALT、AST、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ）の異常の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg 群でそれぞれ 22.3%、26.4%、5.8%、27.3%、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群でそれぞれ 15.6%、18.5%、4.5%、25.5%、gp100 群でそれぞれ 14.3%、17.5%、1.6%、28.1%であった。認められた肝機能検査値異常のほとんどが Grade 1 又は 2 で、Grade 3 又は 4 の異常の割合は、ALT 及び AST が各群で 2%未満であり、総ビリルビンが各群で 1%未満であった。

腎機能検査値について、投与後のクレアチニン値はいずれの群でも約 90%で正常であった。認められたクレアチニン異常のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群において、血液学的検査値、肝機能検査値及び腎機能検査値について投与後に認められた異常の傾向は、MDX010-20 試験と同様であった。

#### 5.4.7.1 既治療の進行期悪性黒色腫における前治療薬の数別のirAE発現状況

既治療例を対象とした第 3 相試験（MDX010-20 試験）の Iplimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群を統合した集団を対象に、前治療の数が irAE の発現割合に及ぼす影響を検討した結果を表 5.4.7.1-1 に示す。前治療薬の数は Grade 3～5 の irAE の発現割合に影響を及ぼさなかった。また、前治療薬の種類も Grade 3～5 の irAE の発現割合に影響を及ぼさなかった（【モジュール 2.7.4、5.2.2 項】）。この結果から、既治療例における前治療の数や種類が Ipilimumab の安全性に影響しないことが示唆された。

表 5.4.7.1-1 導入期における前治療薬の数別のGrade 3～5 のirAE（MDX010-20 試験、治験薬投与例）

| | Prior Systemic Treatment | |
|---|---|---|
| Grade ≥ 3 irAEs | 1 Prior Therapy<br>N = 180 | > 1 Prior Therapy<br>N = 331 |
| Any irAE | 12.8 | 11.2 |
| GI irAE | 6.1 | 6.3 |
| Skin irAE | 3.3 | 1.2 |
| Liver irAE | 1.7 | 0.6 |

| Grade ≥ 3 irAEs | Prior Systemic Treatment | |
|---|---|---|
| | 1 Prior Therapy N = 180 | > 1 Prior Therapy N = 331 |
| Endocrine irAE | 1.7 | 1.8 |

Source: Refer to Appendices A.5.30, A.5.35, A.5.40, A.5.45, and A.5.50 of Summary of Clinical Safety EU 2012

GI = gastrointestinal, irAE = immune-related adverse event

## 5.5 前治療有無別のIpilimumab 3 mg/kgの安全性の比較の結果

前治療の有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性を検討するため、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者（計 696 例）の統合データを基に、化学療法未治療例（141 例）と化学療法既治療例（555 例）、未療治例（55 例）と既治療例（641 例）の間で安全性を比較した。

導入期における前治療の有無別の安全性の概要を表 5.5-1 に示す。

治験薬と関連のある有害事象及び治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、発現割合及び重症度ともに、化学療法既治療例及び化学療法未治療例で同様であった。これらの主要な安全性パラメータは、未治療例と既治療例でも同様であった。海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験）の Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者のみを統合して解析した結果においても、同様の安全性プロファイルが認められた。

表 5.5-1 導入期における前治療の有無別の安全性の概要（治験薬投与例）

| | Prior Systemic Anti-cancer Therapy Use | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemotherapy-naive N = 141 | Chemotherapy Pretreated N = 555 | Previously Untreated N = 55 | Previously Treated N = 641 |
| Any AEs | | | | |
| Any grade | 98.6% | 98.0% | 98.2% | 98.1% |
| Grade 3-4 | 36.9% | 42.7% | 40.0% | 41.7% |
| Drug-related AEs | | | | |
| Any grade | 85.8% | 84.7% | 85.5% | 84.9% |
| Grade 3-4 | 14.2% | 17.5% | 20.0% | 16.5% |
| Drug-related AEs leading to discontinuation | | | | |
| Any grade | 8.5% | 7.7% | 12.7% | 7.5% |
| Grade 3-4 | 5.7% | 5.0% | 7.3% | 5.0% |
| Drug-related Serious AEs | | | | |
| Any grade | 11.3% | 15.0% | 16.4% | 14.0% |
| Grade 3-4 | 7.8% | 9.2% | 10.9% | 8.7% |

Source: Refer to Tables 2.1.1.1A, 2.1.1.2A, 2.1.3A and 2.1.4A, Appendices A.2.1B, A.2.6B, A.2.10B and A.2.13B of Summary of Clinical Safety EU 2012

AE = adverse event

### 5.5.1 死亡

海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験）で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の統合データにおける前治療の有無別の治験薬と関連のある死亡の割合を表 5.5.1-1 に示す。化学療法未治療例の 3 例（2.1%）、化学療法既治療例の 10 例（1.8%）に治験薬と関連のある死亡が認められた。未治療例における治験薬と関連のある死亡の発現割合は 5.5%（3 例）で、既治療例の 1.6%（10 例）よりも高かったが、治験薬と関連のある死亡が認められた未治療例 3 例は化学療法未治療例の 3 例と同じ被験者であり、化学療法未治療例と化学療法既治療例の間には治験薬と関連のある死亡の発現割合に差は認められなかった。

未治療例（化学療法未治療例）3 例の死因は、1 例（M08-002-0036、Ipilimumab 3 mg/kg 群）が肺塞栓症及び敗血症、1 例（M08-008-0219、Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群）が疾患進行と直近の化学療法に起因する過敏症又は血管虚脱の合併、1 例（CA184004-18-4045、Ipilimumab 3 mg/kg 群）が大腸穿孔であった。このうち後の 2 例には irAE が関連していた（M08-008-0219 の多臓器不全及び CA184004-18-4045 の大腸穿孔）。

**表 5.5.1-1 前治療の有無別の治験薬と関連のある死亡（治験薬投与例）**

| Drug-related Deaths, n (%) | Prior Systemic Anti-cancer Therapy Use | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemotherapy-naive N = 141 | Chemotherapy Pretreated N = 555 | Previously Untreated N = 55 | Previously Treated N = 641 |
| Induction Period | 3 (2.1) [a,b] | 10 (1.8) | 3 (5.5) [a,b] | 10 (1.6) |
| Associated with an irAE [c] | 2 (1.4) [b] | 6 (1.1) | 2 (3.6) [b] | 6 (0.9) |
| Post-Induction Period | 0 | 3 (0.5) | 0 | 3 (0.5) |
| Associated with an irAE [c] | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.2) |
| Entire Study Duration | 3 (2.1) | 13 (2.3) | 3 (5.5) | 13 (2.0) |
| Associated with an irAE | 2 (1.4) | 7 (1.3) | 2 (3.6) | 7 (1.1) |

Sources: Refer to Table 2.1.2.1A of the Summary of Clinical Safety EU 2012

[a] Cause of death: one death due to sepsis, pulmonary embolus, or ipilimumab (n=1; ipilimumab monotherapy)

[b] Cause of death: large intestine perforation (n=1; ipilimumab monotherapy) and multi-organ failure with autopsy report of death due to disease progression complicated by hypersensitivity or vascular collapse due to recent chemotherapy (n= 1, ipilimumab + DTIC)

[c] Subset of Induction Period deaths limited to subjects with at least 1 immune-related adverse event (irAE) with outcome of death.

### 5.5.2 免疫に関連した有害事象（irAE）

海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験及び CA184022 試験）で Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与を受けた被験者の統合データにおける irAE の発現割合を表 5.5.2-1 に示す。irAE の発現割合は化学療法未治療例と化学療法既治療例で臨床的に意義のある違いはなく、未治療例と既治療例においても同様であった。Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた被験者の

みを解析した結果においても同様の安全性プロファイルが認められた。

表 5.5.2-1 導入期における前治療の有無別のirAE（治験薬投与例）

| | Prior Systemic Treatment | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemotherapy Naive N = 141 | Chemotherapy Pretreated N = 555 | Previously Untreated N = 55 | Previously Treated N = 641 |
| **GI irAE** | | | | |
| Any grade | 29.1 | 29.9 | 29.1 | 29.8 |
| Grade ≥ 3 | 5.7 | 5.9 | 7.3 | 5.8 |
| **Skin irAE** | | | | |
| Any grade | 49.6 | 39.1 | 50.9 | 40.4 |
| Grade ≥ 3 | 2.1 | 2.0 | 3.6 | 1.9 |
| **Liver irAE** | | | | |
| Any grade | 3.5 | 2.0 | 3.6 | 2.2 |
| Grade ≥ 3 | 1.4 | 0.9 | 1.8 | 0.9 |
| **Endocrine irAE** | | | | |
| Any grade | 1.4 | 4.7 | 1.8 | 4.2 |
| Grade ≥ 3 | 0 | 1.8 | 0 | 1.6 |

Source: Refer to Table 2.1.5.2A-1 of the Summary of Clinical Safety EU 2012

irAE = immune-related adverse event; GI = gastrointestinal

### 5.5.3 Infusion reaction

海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）の統合解析集団 696 例において、「Infusion reaction の可能性のある事象」が 12 例（MDX010-20 試験 : 8 例、MDX010-08 試験 : 2 例、CA184004 試験 : 1 例、CA184022 試験 : 1 例）に認められた。このうち、Grade 2 以上の「Infusion reaction の可能性が高い事象」と判定されたのは 5 例（MDX010-20 試験 : 4 例、CA184004 試験 : 1 例）であった。これら 5 例はいずれも化学療法既治療例及び既治療例に該当した。「Infusion reaction の可能性が高い事象」は、Grade 3 の事象を含めすべて一過性であり、適切な治療後に回復した。

## 5.6 未治療例を対象としたその他の海外試験の結果

進行期悪性黒色腫に対する未治療例での Ipilimumab の安全性データを補足するため、未治療例を対象に Ipilimumab 3 mg/kg を単独投与した海外レトロスペクティブ観察試験である CA184338 試験（273 例）について記述し、既治療例を対象とした MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 群（131 例、以下本項において「既治療例」とする）の結果、並びに前治療有無別の Ipilimumab 3 mg/kg の安全性の比較に用いた海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）統合データにおいて Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を受けた化学療法未治療例（75 例、以下本項において「化学療法未治療例」とする）の結果と比較した（表 5.6-1）。

なお、CA184338 試験では、臨床試験と同様に CRF を用いてデータ収集を行った。有害事象については、疾患に関連した有害事象及び Ipilimumab と関連がある有害事象を収集した。

CA184338 試験の未治療例の大部分（77.7%）が全 4 回の投与を完了した。この割合は既治療例（67%）及び化学療法未治療例（55%）と同程度であった。

CA184338 試験の未治療例の Ipilimumab と関連がある有害事象（全 Grade）の発現割合は、化学療法未治療例及び既治療例と比較して低かった。

CA184338 試験の未治療例における Ipilimumab と関連がある投与中止に至った有害事象の発現割合及び重症度は、化学療法未治療例及び既治療例とおおむね同程度であった。

CA184338 試験の未治療例では、Ipilimumab と関連がある有害事象又は irAE による死亡は認められなかった。化学療法未治療例と既治療例では、治験薬と関連のある有害事象による死亡の割合はそれぞれ 2.7%（2 例）及び 3.1%（4 例）［このうち化学療法未治療例の 1.3%（1 例）及び既治療例の 1.5%（2 例）は irAE による死亡］であり、いずれにおいても割合は低かった。

以上から、CA184338 試験の未治療例において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は耐容可能であり、安全性プロファイルは化学療法未治療例と既治療例と比較して同様であることが示された。

**表 5.6-1 導入期における前治療の有無別の安全性の概要（CA184338 試験：Ipilimumab 投与例）**

| | CA184338<br><br>Previously Untreated (N = 273) | Pooled Analysis<br><br>Chemo Naive (N = 75) | MDX010-20<br><br>Previously Treated (N = 131) |
|---|---|---|---|
| Median doses (range) during induction | 4 (1 - 5) | 4 (1 - 4) | 4 (1 - 4) |
| Subjects who received all 4 intended ipilimumab doses (%) | 77.7 | 55 | 67.2 |
| Drug-related AEs during induction | | | |
| Any grade | 147 (53.8) | 61 (81.3) | 103 (78.6) |
| Grade ≥ 3 | 43 (15.8) | 10 (13.3) | 27 (20.6) |
| Drug-related AEs during induction leading to discontinuation | | | |
| Any grade | 29 (10.6) | 5 (6.7) | 13 (9.9) |
| Grade ≥ 3 | 21 (7.7) | 2 (2.7) | 9 (6.9) |
| Drug-related AE with outcome of death | 0 (0) | 2 (2.7) | 4 (3.1) |
| Associated with an irAE | 0 (0) | 1 (1.3) | 2 (1.5) |

Source: CSR of CA184338; Table 2.1.1.2, 2.1.2A of Summary of Clinical Safety EU 2010; Appendices 1.12A, 2.13A, 2.50A, 2.51A, 2.52A of Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety EU 2010; Table 6.1-1, Table 8.1-1 of Final Report on Efficacy and Safety of Ipilimumab (3 mg/kg) in Chemotherapy-naive subjects

AE = adverse event; chemo = chemotherapy

## 5.7 国内試験における安全性

### 5.7.1 進行期悪性黒色腫を対象としたCA184396 試験

CA184396 試験の安全性の概要を表 5.7.1-1 に示す。

本試験では、100%（20 例中 20 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。20%以上（4 例以上）に認められた有害事象は、発疹（40.0%、8 例）、発熱（30.0%、6 例）、食欲減退（25.0%、5 例）、並びに下痢、AST 増加及び ALT 増加（以上各 20.0%、4 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は、45.0%（9 例）に認められ、その内訳は Grade 3 が 35.0%（7 例）及び Grade 4 が 10.0%（2 例）であった。10%以上（2 例以上）に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、AST 増加、糖尿病及び肺塞栓症（以上各 10.0%、2 例）であり、いずれの事象も Grade 3 であった。

治験薬と関連のある有害事象は 60.0%（12 例）の被験者に認められた。10%以上（2 例以上）に認められた治験薬と関連のある有害事象は、発疹（35.0%、7 例）、発熱、AST 増加及び ALT 増加（以上各 15.0%、3 例）並びにそう痒症、食欲減退及び下痢（以上各 10.0%、2 例）であった。治験薬と関連のある有害事象は、多くが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の治験薬と関連のある有害事象が認められたのは 3 例（ALT 増加、AST 増加及び糖尿病の各 1 例）であった。Grade 4 以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

死亡は 8 例に認められ、すべて疾患進行による死亡であった。死亡例は 6 例が既治療例であり、2 例が未治療例であった。8 例中 6 例はベースラインにおいて LDH が ULN を超えていた。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。なお、8 例中 3 例は治験薬投与終了後 90 日超に死亡が認められた。

重篤な有害事象は 55.0%（11 例）に認められ、そのうち 3 例（15.0%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた 3 例の内訳は、Grade 2 の AST 増加、Grade 3 の ALT 増加及び Grade 2 の CRP 増加が認められた被験者が 1 例（CA184396-5-39601）、Grade 2 の AST 増加及び Grade 2 の ALT 増加が認められた被験者が 1 例（CA184396-6-39615）、Grade 3 の糖尿病が認められた被験者が 1 例（CA184396-3-39606）であった。なお、治験薬投与終了後 90 日超に、治験薬と関連のある重篤な有害事象として、Grade 2 の下垂体機能低下症が 1 例（CA184396-6-39617）報告された。

投与中止に至った有害事象は、1 例に認められた Grade 3 の髄膜転移であり、治験薬との関連はなしと判断された。

全 irAE は 60.0%（12 例）に認められた。このうち最も多く認められたのは皮膚 irAE であり 45.0%（9 例）に認められた。肝臓 irAE が 15.0%（3 例）、消化管 irAE が 10.0%（2 例）及び内分泌 irAE が 5.0%（1 例）に発現した。なお、消化管穿孔は発現しなかった。また、神経系 irAE は認められなかった。10%以上（2 例以上）に認められた irAE（PT 別）は、発疹（35.0%、7 例）、ALT 増加及び AST 増加（以上各 15.0%、3 例）、並びにそう痒症及び下痢（以上各 10.0%、2 例）であった。多くの irAE が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の irAE は ALT 増加、AST 増加及び糖尿病（各 1 例）であった。Grade 4 以上の irAE は認められなかった。irAE に関連する死亡又は投与中止は認められなかった。なお、治験薬投与終了後 90 日超に皮膚 irAE である Grade 1 の尋常性白斑、内分泌 irAE である Grade 1 の甲状腺機能低下症及び Grade 2 の下垂体機能低下症が各 1 例に認められた。

Grade 2 以上の irAE について、初回投与から発現までの期間は 1.1～13.6 週であった。内分泌 irAE を除き、すべての irAE は回復と判断され、回復までの期間は 0.7～14.0 週であった。irAE の分類

別にみると、初回投与から Grade 2 以上の肝臓 irAE の発現までの期間は、1.1～8.1 週、回復までの期間は 0.7～0.9 週であった。初回投与から Grade 2 以上の皮膚 irAE の発現までの期間は、3.9～7.7 週、回復までの期間は 3.1～14.0 週であった。Grade 2 以上の消化管 irAE は 1 例のみに認められ、初回投与から発現までの期間は 4.1 週、回復までの期間は 2.1 週であった。Grade 2 以上の内分泌 irAE は 1 例（糖尿病）に認められ、初回投与から発現までの期間は 13.6 週であった。また、投与終了後 90 日超に発現した Grade 2 以上の内分泌 irAE は 1 例（下垂体機能低下症）に認められ、初回投与から発現までの期間は 169 日であった。これらの内分泌 irAE はいずれもデータベースロック時点で継続していた。

海外試験と同様に、CA184396 試験においても irAE の管理アルゴリズムに従い、irAE の治療及び管理を行った。irAE の発現により全身又は局所ステロイドを使用した被験者は 12 例中 11 例であった。Grade 2 以上の irAE は、内分泌 irAE を除き、対症療法又はステロイド投与によって Grade 1 以下に回復した。Grade 3 の肝臓 irAE である AST 増加及び ALT 増加は、施設基準値上限の 8 倍以下であり、ステロイドにより適切に治療され、いずれの被験者も Ipilimumab の投与を中止することなく 4 回の投与を完遂した。その後、肝機能検査値の上昇は認められなかった。Grade 3 の内分泌 irAE である糖尿病（発現時の血糖値 376 mg/dL、HbA1c 9.2%）はインスリン及び経口糖尿病薬による治療を受け、状態は改善した。被験者は退院し、経口糖尿病薬は中止され、データベースロック時点において、血糖値は 159 mg/kg 及び HbA1c は 7.7%まで回復し、インスリンにより管理されている。なお、投与終了後 90 日超に発現した Grade 2 の内分泌 irAE である下垂体機能低下症は、ステロイドにより治療され、被験者の状態は改善傾向にあった。その後、ステロイドの投与量は減量された。Grade 2 の下垂体機能低下症は、データベースロック時点で継続しており、ホルモン補充療法により管理されている。いずれの irAE もステロイド以外の免疫抑制剤を必要とせず、ほとんどの irAE は管理アルゴリズムに従って管理可能であった。

その他の特に注目すべき有害事象である Infusion reaction の可能性がある事象として、Grade 1 の過敏症が 1 例に認められた。本事象は Day 1 に発現したが、処置なく回復し、その後の Ipilimumab 投与においても再発は認められなかった。

**表 5.7.1-1　　安全性の概要（CA184396 試験：治験薬投与例）**

| Number (%) of Subjects | |
|---|---|
| | **3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)** |
| Deaths | 8 ( 40.0) |
| Primary Cause of Death; Disease | 8 ( 40.0) |
| SAEs | 11 ( 55.0) |
| Related SAEs | 3 ( 15.0) |
| AEs Leading to Discontinuation | 1 ( 5.0) |
| Related AEs Leading to Discontinuation | 0 |

| Number (%) of Subjects | |
|---|---|
| | **3 MG/KG IPILIMUMAB (N = 20)** |
| AEs | 20 ( 100.0) |
| Grade 3/4 | 9 ( 45.0) |
| Related AEs | 12 ( 60.0) |
| Related Grade 3/4 AEs | 3 ( 15.0) |
| Most Frequent AEs (≥ 20% ) | |
| 発疹 | 8 ( 40.0) |
| 発熱 | 6 ( 30.0) |
| 食欲減退 | 5 ( 25.0) |
| 下痢 | 4 ( 20.0) |
| AST 増加 | 4 ( 20.0) |
| ALT 増加 | 4 ( 20.0) |
| irAEs | 12 ( 60.0) |
| Grade 3/4 irAEs | 3 ( 15.0) |
| Skin irAEs | 9 ( 45.0) |
| Liver irAEs | 3 ( 15.0) |
| Gastrointestinal irAEs | 2 ( 10.0) |
| Endocrine irAEs | 1 ( 5.0) |
| Neurological irAEs | 0 |
| Other irAEs | 1 ( 5.0) |

Note: There were no related Grade 5 AEs.

Sources: Table S.6.3, Table S.6.4, Table S.6.5, Table S.6.6, Table S.6.7, Table S.6.8, Table S.6.10, Table S.6.11, Table S.6.12, Table S.6.13, Table S.6.14, Table S.6.15, Table S.6.20, Appendix 6.10.

### 5.7.2 非小細胞肺癌を対象としたCA184113 試験

CA184113 試験は、日本人の進行性又は転移性の NSCLC を対象に、Ipilimumab とパクリタキセル/カルボプラチンの併用療法、非盲検、群間増量、第 1 相試験であった。未治療の NSCLC 患者計 15 例が登録され、用量レベル 1（Ipilimumab 3 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC 6）に 8 例、用量レベル 2（Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC 6）に 7 例が登録された。ただし、用量レベル 1 の 8 例中 2 例はパクリタキセル／カルボプラチンの毒性のため、用量レベル 2 の 7 例中 1 例は同意撤回のため、Ipilimumab の初回投与（サイクル 3）前に試験を中止したため、Ipilimumab の投与を受けた被験者は各用量レベルでそれぞれ 6 例であった。導入期に Ipilimumab の投与を 4 回受けた被験者は、用量レベル 1 で 3 例、用量レベル 2 で 3 例であった。Ipilimumab 投与を 1 回以上受けた 12 例中、11 例が血液毒性又は非血液毒性により投与延期した。

有害事象は、治験薬投与を受けた全 15 例において認められた。また Grade 3 又は 4 の有害事象

は用量レベル 1 の全 8 例及び用量レベル 2 の全 7 例に認められ、いずれもほとんどが治験薬と関連ありと判定された。

治験期間中において、死亡例は認められなかった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、用量レベル 1 で 3 例及び用量レベル 2 で 1 例に認められた。

投与中止に至った有害事象は、用量レベル 1 で 6 例（このうち Ipilimumab の投与を受けたのは 4 例含む）に認められ、このうち Ipilimumab 投与後に投与中止に至った有害事象は、副腎機能不全、副甲状腺機能低下症及び低カルシウム血症、網膜出血、血小板減少症が各 1 例であった。用量レベル 2 では 3 例に認められ、下痢及び発熱、好中球減少症、肺臓炎が各 1 例であった。

irAE は、Ipilimumab の投与を受けた全 12 例において認められた。用量レベル 1 において 2 例以上認められた irAE は、発疹（5 例）、下痢（3 例）、感覚鈍麻（2 例）であった。用量レベル 2 において 2 例以上認められた irAE は、末梢性感覚ニューロパチー（5 例）、発疹（3 例）、脱毛症（2 例）、そう痒症（2 例）であった。Grade 3 又は 4 の irAE は用量レベル 1 で 2 例（Grade 4 のアミラーゼ増加が 1 例、Grade 3 の副腎機能不全が 1 例）、用量レベル 2 で 2 例（Grade 3 の腸炎、Grade 3 の血中ビリルビン増加及び Grade 4 のリパーゼ増加が 1 例、Grade 3 の γ-GTP 増加が 1 例）に認められた。なお irAE の管理アルゴリズムに基づき、Grade 3 の副腎機能不全についてはステロイド経口剤による治療が実施され、追跡調査終了時まで継続された。また、Grade 3 の腸炎についてはステロイド静脈内投与が実施され、速やかに回復した。

## 5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

人口統計学的特性、疾患の特性及び前治療が Ipilimumab 3 mg/kg の安全性に及ぼす影響を MDX010-20 試験及び CA184004/CA184022 試験の統合 3 mg/kg 群を対象に評価した。検討した項目は、内因性要因として、人口統計学的特性［人種、年齢、体重、性別、女性被験者の年齢、既往歴（自己免疫疾患の家族歴、飲酒歴又は憩室炎若しくは憩室症の既往歴）］、疾患の特性（腫瘍量、ベースライン時の M 分類）、外因性要因として、導入期における治験薬の投与回数、前治療（免疫療法治療歴）、地域及び麻薬併用状況であった。さらに前治療について補足するため、MDX010-20 試験の Iplimumab 3 mg/kg 群及び Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群を統合した集団を対象に、DTIC 治療歴、化学療法歴、治療のライン数、前治療の数を検討した。

いくつかの項目で数値的な差が認められたものの、Ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルはおおむね同様であった。差が認められた項目についても、被験者数が少なく、発現割合の低い有害事象もあり、これらの比較の解釈には限界があった。

## 5.9 市販後の安全性

Ipilimumab は、2011 年 3 月 25 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され、欧州を始め全世界で 40 ヵ国以上において進行期悪性黒色腫に対し承認を取得している。

国際誕生日から 2014 年 3 月 24 日までの全世界の Ipilimumab の推定販売総量は [redacted] mg である。平均体重 80 kg の成人患者が平均 [redacted] 回の Ipilimumab 3 mg/kg 投与を受けたと仮定した場合、1 名あたりの投与総量は [redacted] mg である。この条件に基づくと、2014 年 3 月 24 日までに市販

後で Ipilimumab の投与を受けた患者数は、18,103 名と推定される。

市販後において、重篤な副作用は 4934 件報告された。このうち、3716 件が自発報告及び文献報告であり、1218 件が非介入の市販後試験からの報告であった。市販後における安全性プロファイルは臨床試験で確認されたものと同様であり、安全性に関する新たな重大な懸念は認められなかった。

## 5.10 安全性のまとめ

上記で得られた所見を以下に示す。これらの所見により Ipilimumab 3 mg/kg が進行期悪性黒色腫に対し、前治療の有無にかかわらず耐容可能であり、有害事象は管理可能であることが示された。

- 既治療例を対象とした海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）、並びに既治療例及び未治療例を対象とした 2 つの海外第 2 相試験（CA184004 試験及び CA184022 試験）の統合 3 mg/kg 群からなる安全性解析集団（計 754 例）において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。また、既治療例を対象とした第 3 相試験（MDX010-20 試験）において、前治療の種類又は前治療薬の数による irAE の発現割合及び重症度の差は認められなかった（5.4 項）。
- 海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）を統合した安全性解析集団（計 696 例）のうち、化学療法未治療例 141 例における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は、化学療法既治療例 555 例と同様であった。また、未治療例 55 例における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は既治療例 641 例と同様であった。したがって、Ipilimumab 3 mg/kg は前治療の有無にかかわらず耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。
- 海外レトロスペクティブ観察試験である CA1840338 試験の未治療例における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性は、化学療法未治療例及び既治療例における安全性と同様であった（5.6 項）。
- CA184396 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は進行期悪性黒色腫の日本人被験者に対し耐容可能であり、確立された管理アルゴリズムを用いて有害事象は管理可能であった。安全性プロファイルは海外試験とほぼ同様であり、海外試験と比較して新たな懸念となるような所見は認められなかった。（5.7 項）。また、CA184113 試験では、日本人 NSCLC 被験者に対するパクリタキセル及びカルボプラチン併用下での Ipilimumab 3 mg/kg 及び 10 mg/kg の耐容性が確認された。

# 6 ベネフィットとリスクに関する結論

## 6.1 進行期悪性黒色腫に対するアンメットメディカルニーズ

悪性黒色腫はメラノサイト系細胞の癌化によって生じる非常に悪性度の高い皮膚癌であり、特に、進行期悪性黒色腫は、OS 中央値 6.2 ヵ月、1 年生存率 25.5%と極めて予後不良である。海外では、最近、進行期悪性黒色腫に対し、BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤が承認されたが、これらの薬剤はその適応が BRAF 変異を有する進行期悪性黒色腫に限定されており、しかも耐性が確認され、持続的な長期生存ベネフィットは認められていない。

国内における進行期悪性黒色腫に対する治療は、DTIC 単独療法が唯一の標準治療薬として推奨されているが[23)]、DTIC は単一群の臨床試験成績に基づき 1985 年に承認された古い薬剤であり、生存期間の延長を示したデータはなく、その有益性は決して満足できるものではない。また、最近承認されたニボルマブは、効能・効果に関連する使用上の注意に化学療法未治療患者に対する有効性及び安全性は確立していないことが記載されており、化学療法未治療患者への使用は制限されている。

Ipilimumab は 2011 年 3 月に米国で承認されたのを皮切りに、現在、世界 40 ヵ国以上で化学療法未治療患者も含め用いられている。国内では悪性黒色腫の効能・効果で 2013 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けている［指定番号（25 薬）第 300 号］。

## 6.2 ベネフィット

### 6.2.1 Ipilimumabの長期的なベネフィット

Ipilimumab は進行期悪性黒色腫を対象とした海外第 3 相比較試験（MDX010-20）で初めて生存期間延長効果を示した。

免疫に基づく Ipilimumab の抗腫瘍効果は、投与終了後も持続的に認められる。MDX010-20 試験でも Ipilimumab の投与が終了した被験者において持続的な抗腫瘍効果がみられ、奏効期間が 2 年を超えた被験者は、Ipilimumab 3 mg/kg 群で奏効例の 60.0%であった。MDX010-20 試験での各被験者の最終評価時点で、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群 13 例の奏効例中 12 例は抗腫瘍効果が持続しており、その範囲は 26.5～44.4 ヵ月であった。また、Ipilimumab 投与群の 3 例に 36 ヵ月を超える奏効がみられ、これらの 3 例全例が MDX010-20 試験の各被験者の最終評価時点で抗腫瘍効果が持続していた。

Ipilimumab のこのような持続的な抗腫瘍効果は、長期生存に寄与していると考えられる。MDX010-20 試験において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は、既治療の進行期悪性黒色腫患者に対し、対照群の gp100 と比較し、OS を約 4 ヵ月延長、死亡リスクを 34%［HR：0.66（95%CI: 0.51, 0.87）、p=0.0026］減少させた（図 4.1.3.1-1）。1 年及び 2 年生存率（推定値）も gp100 群と比較して一貫して高く、Kaplan-Meier 生存曲線は最終追跡時点である 2 年を超えて gp100 対照群の曲線に収束せず、Ipilimumab の OS に対する持続的なベネフィットが明確に示された（表 4.1.3.1-1、図 4.1.3.1-1、表 4.1.3.1-2）。これらの長期生存効果は、年齢、性別、ECOG PS、ベースラインの LDH 値等の部分集団においても同様に確認されている。

Ipilimumab の長期生存効果は、OS データが得られている Ipilimumab の前向き試験及び後向き試験 12 試験の統合解析（計 1861 例、Ipilimumab 3 mg/kg 投与例は 965 例）の長期追跡によっても裏付けられている。この統合解析では、254 例が少なくとも 3 年の追跡期間を有しており、未治療の被験者（N=604）及び既治療の被験者（N=1257）における OS は、いずれも生存率が 3 年目以降一定となり（それぞれ、26%及び 20%）、最長の OS はそれぞれ 7 年及び 10 年であった（図 1.2.3-1）。

これまでの進行期悪性黒色腫患者の生存期間の中央値が 6～9 ヵ月であること、1 年生存率が 25%程度であることを踏まえると、Ipilimumab の長期的なベネフィットは明確に示されていると考えられる。

### 6.2.2 前治療の有無に影響されない有効性

MDX010-20 試験では、すべての被験者が前治療を受けていたが、部分集団解析において、前治療の抗がん剤治療のレジメン数及び種類を問わず、Ipilimumab の OS に対するベネフィットが認められた。特に、DTIC、DTIC を除くその他の化学療法及び免疫療法の各治療歴の有無に関わらず、OS に対するベネフィットが認められ、前治療のレジメン数が 1 又は 2 以上の被験者のいずれにも OS に対するベネフィットが認められた。このことは Ipilimumab の有効性は前治療の有無に影響されないことを示唆している。

未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法のランダム化比較試験は実施されていないが、未治療の進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の長期生存のベネフィットは、これまでに Ipilimumab 3 mg/kg を投与された試験における 500 例を超える未治療あるいは化学療法未治療患者の OS 及び安全性のデータにより支持されている。これらのデータセットで得られた結果は、未治療の進行期悪性黒色腫の患者背景（例えば、ベースライン特性）を十分に反映しており、既治療の進行期悪性黒色腫を対象としたピボタル試験の MDX010-20 試験で確認された OS ベネフィットが、未治療及び化学療法未治療の進行期悪性黒色腫患者においても同様のベネフィットを有する可能性を示唆するものである。実際、未治療及び化学療法未治療被験者に対する Ipilimumab 3 mg/kg の生存期間（中央値）や 1 年生存の成績は、MDX010-20 試験の成績と同様であり、さらに DTIC の成績に比べ優れていた。

## 6.3 リスク

Ipilimumab による有害事象は、通常、免疫を活性化する作用機序によって起こり、十分に確立された管理アルゴリズムに則り、免疫抑制剤等を用いて管理可能であると考えられる。

### 6.3.1 IpilimumabによるirAE

Ipilimumab による免疫に関連した有害事象（irAE）は、主として消化管（下痢、大腸炎等）、皮膚（そう痒症、発疹等）、肝臓（AST/ALT 増加等）、内分泌系（甲状腺機能低下症、下垂体炎等）及び神経系でみられる。

MDX010-20 試験では、Ipilimumab 3 mg/kg を投与された被験者の約 60%に irAE が発現した。irAE の大半は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は 10～13%であった。ほとんどの irAE は Ipilimumab の投与期間中に発現し、回復までの期間はおおよそ 2～14 週間であった。Grade 5 の irAE が iIpilimumab 投与を受けた被験者 5 例にみられた。

Ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルについては、他の海外試験においても同様であり、既治療被験者、化学療法未治療被験者、未治療被験者の間で一貫していた。

なお、18,000 例を超える市販後データにおいて、新たに安全性上問題となるような有害事象は報告されていない。

### 6.3.2 管理アルゴリズムによる安全性管理

Ipilimumab による治療を継続し、合併症を最小限に抑えるためには、irAE を早期に診断することが重要である。Ipilimumab の臨床試験においてみられた irAE は、Ipilimumab の臨床プログラムで得られた irAE の情報に基づいて作成された管理アルゴリズム（治験実施計画書又は治験薬概要書に規定）によって管理することが推奨されている。この管理アルゴリズムは十分に確立されており、ほとんどの臨床試験及び市販後の安全性管理において使用されてきた。

管理アルゴリズムでは、irAE の重症度に応じ、対症療法やステロイド全身投与、ステロイド不応性の消化管 irAE や肝臓 irAE はその他の免疫抑制剤（例：インフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルなど）によって管理することが推奨されると同時に、Ipilimumab の投与を延期又は中止することが推奨されている。

MDX010-20 試験では、Grade 3 以上の消化管 irAE を発現した被験者のほとんどで、発現から 10 日以内に全身ステロイドが投与された。消化管 irAE が発現した被験者全体において、インフリキシマブの追加を要した被験者は 5 例のみであり、5 例全例で症状改善が認められた。他の irAE について追加の免疫抑制剤を要した例はなかった。

MDX010-20 試験においてみられた irAE のほとんどは、管理アルゴリズムに従うことで 2～14 週以内に回復した。内分泌系 irAE については、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群の 18 例に Grade 2 以上の内分泌 irAE がみられたが、そのうち 5 例が回復し、ホルモン補充療法が長期にわたり必要な被験者もみられた。

## 6.4 日本人におけるベネフィットリスク

日本人進行期悪性黒色腫を対象とした国内第 2 相試験（CA184396）は、主要目的が Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性の評価であり、副次目的が抗腫瘍効果の評価であった。

CA184396 試験では 20 例に Ipilimumab が投与され、12 例（60.0%）に irAE が発現した。最も多くみられた irAE は皮膚 irAE の 9 例（45.0%）であり、肝臓 irAE が 3 例（15.0%）、消化管 irAE が 2 例（10.0%）、内分泌 irAE が 1 例（5.0%）にみられた。神経系 irAE は認められなかった。なお、消化管穿孔は発現しなかった。irAE の大半は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の irAE は肝臓 irAE が 2 例、内分泌 irAE が 1 例であった。Grade 4 以上の irAE は認められなかった。また、irAE に関連する死亡や投与中止は認められず、irAE の大半は管理アルゴリズムに則った管理がなされ、

ほとんどが回復した。なお、治験薬投与終了後 90 日超に皮膚 irAE である Grade 1 の尋常性白斑、内分泌 irAE である Grade 1 の甲状腺機能低下症及び Grade 2 の下垂体機能低下症が各 1 例に認められた。

このように CA184396 試験でみられた安全性プロファイルは、海外データと同様であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法において発現する有害事象は海外と同様に日本人に対しても管理可能であり、耐容可能であることが示された。

抗腫瘍効果の評価については、Ipilimumab 3 mg/kg が単独投与された 20 例中、PR が 2 例（未治療例及び既治療例の各 1 例）、SD が 2 例（すべて既治療例）、PD が 13 例、評価不能が 3 例（初回の腫瘍評価前に死亡）であり、BORR は 10.0%（95% CI：1.2, 31.7）、DCR は 20.0%（95% CI：5.7, 43.7）であった。

このように日本人進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の腫瘍縮小効果が治療歴の有無に関わらず確認され、海外試験と同様の BORR 及び DCR がみられた。なお、PK 及び免疫原性に関して、Ipilimumab は臨床的に重要な民族間差はないことが示されている。

以上より、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は日本人進行期悪性黒色腫患者に対しても、良好なベネフィットリスクプロファイルを提供できる薬剤であると考えられた。

さらなる日本人におけるベネフィットリスク評価については、海外の市販後プログラムに基づいた包括的な医薬品リスク管理計画（【モジュール 1.11】）が、承認後に国内で実施される予定である。

## 6.5 ベネフィットとリスクに関するまとめ

国内における進行期悪性黒色腫に対する治療は、現在、DTIC 単独療法が標準治療薬として推奨されているが [23)]、臨床試験において生存延長のベネフィットは報告されておらず、その有益性は決して満足できるものではない。また、ニボルマブについては、化学療法未治療患者に対する有効性及び安全性が確立していないことから、効能・効果に関連する使用上の注意において、制限が設けられている。すなわち、国内における進行期悪性黒色腫に対し高いアンメットニーズが存在するといえる。

Ipilimumab は海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）において、進行期悪性黒色腫患者に対し初めて生存期間延長を示し、現在、世界 40 ヵ国以上で承認されている。長期間の追跡データによれば、Ipilimumab 投与により生存率は 3 年目以降一定となり、最大 10 年までの生存が確認されている。この Ipilimumab の生存延長ベネフィットは、未治療及び既治療の進行期悪性黒色腫患者に同様に認められていることから、海外の主要なガイドラインでは治療歴の有無に関わらず Ipilimumab が進行期悪性黒色腫に対し推奨されている。また、Ipilimumab の包括的な安全性については、これまで実施された臨床試験や 18,000 例を超える市販後のデータにより、一貫性のある耐容可能な安全性プロファイルが示されている。Ipilimumab の有害事象のほとんどは irAE であり、これらの irAE は確立された管理アルゴリズムに従うことで、十分に管理可能であると考えられる。

国内臨床試験（CA184396）において Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は、海外と同様に、耐容可能で、有害事象は管理可能であることが示され、また、未治療例及び既治療例において抗腫瘍効果

がみられた。

以上より、Iplimumab 3 mg/kg 単独療法は、日本人進行期悪性黒色腫患者に対しても、治療歴の有無にかかわらず、臨床的に意味のあるベネフィット並びに良好なベネフィットリスクプロファイルを提供できると判断した。

## 7 参考文献


1) 斎田敏明、山本明史編集、悪性黒色腫の診断・治療指針、金原出版：p12-30

2) Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol 2004; 150:179-185.

3) Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer 2000;89:1269-1278.

4) Siegel R, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011 Jul-Aug; 61(4):212-36.

5) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):765-81.

6) Bedikian AY, Millward, M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) Plus Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: the Olimersen Melanoma Study. J Clin Oncol. 2006:24:4738-4745.

7) Chapman PB, Einhorn E, Meyers ML, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients with Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 1999;17 (9)2745-2751.

8) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. J Clin Oncol. 2000;18:158-166

9) Korn EL, Liu P-Y, Lee S, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008;26:527-534.

10) 厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表総患者数、傷病基本分類別
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075

11) WHO GLOBOCAN 2012
http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx

12) 石原和之、発生頻度増加の要因、癌と化学療法,33(10);1380-1385, 2006

13) 石原和之、皮膚悪性腫瘍の統計　過去、Skin Cancer 22;209-16, 2007

14) 平成24年　人口動態調査
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do?method=init

15) Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update, Int J Clin Oncol (2008) 13:33-41

16) Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009; 27:6199-6206.

17) 日本皮膚悪性腫瘍学会編、皮膚悪性腫瘍取扱い規約、2010年8月版、金原出版：p.31-33.（viii項）

18) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. J Clin Oncol. 2004; 22(6):1118-1125.

19) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol. 1999; 17:2105-2116.

20) Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. Cancer. 2010; 116:146-154.

21) Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol. 2009; 27:2823-2830.

22) 日本臨床腫瘍学会編、臨床腫瘍学、Third edition、癌と化学療法社：p.861-873.（V項）

23) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン　2007、社団法人日本皮膚科学会
http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/index.html

24) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, version 3.2014

25) Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? Eur J Cancer. 2004; 40:1825-1836.

26) Uhara H., et al.: Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. Journal of Dermatological Science 66: 240-242, 2012

27) Yamazaki N., et al.: BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma. ESMO poster presentation: Presented at the 17th ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress; Amsterdam, The Netherlands, September 27-October 1, 2013

28) Lito, P., Rosen, N., Solit DB., Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors, Nature Medicine 2013; 19; 1401-1409

29) Chapman P, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 8502).

30) Chapman P., Mechanisms of Resistance to RAF Inhibition in Melanomas Harboring a BRAF Mutation; 2013 ASCO EDUCATIONAL BOOK; e80-e82

31) Dummer R., Hauschild A, Guggenheim M., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diacnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2012. 23 (Supplement 7): vii86-91

32) 医薬品インタビューフォーム、ダカルバジン注用100、2013年3月改訂（第9版）

33) オプジーボ®点滴静注 20 mg、同注 100 mg、添付文書、2014 年 7 月（初版）

34) Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. Adv Immunol. 2006; 90:297-339.

35) Read S et al. Blockage of CTLA-4 on $CD4^+$ $CD25^+$ Regulatory T Cells Abrogates Their Function In VIvo. J. Immunol. 2006; 177(7): 4376-4383.

36) Wing K. CTLA-4 Control over $Foxp^{3+}$ Regulatory T Cell Function. Science 2008; 322: 271-275.

37) Selby et al. Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity through Reduction of Intratumoral Regulatory T. Cells. Cancer Immunol Res 2013; 1: 32-42.

38) Simpson et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. J Exp Med 2013; 210: 1695.

39) Liakou et al. CTLA-4 blockade increases IFNγ-producing $CD4^+ICOS^{hi}$ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. PNAS 2008; 105: 14987-14992.

40) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A, Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30: 2691-2697.

41) Effect of Human Anti-CTLA-4 Administration on Unstaged MC38 Tumors in hCTLA-4 Transgenic Mice (Study MDX-010-005-R). Medarex Inc, 22-Dec-2006. BMS Document Control No. 930020107.

42) An immunogenic study following combined intravenous/intramuscular administration of MAb10D1/HBsAg, respectively, to cynomolgus monkeys (Study [redacted] 0992-128), Report. [redacted] 20-Apr-2001. BMS Document Control No. 930009968.

43) MDX-CTLA-4: A 6-month intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys (Study 01-3460), Report. [redacted] 25-Feb-2002. BMS Document Control No, 930009980.

44) BMS-663513 and BMS-734016: One-month intravenous combination toxicity study in monkeys (Study No. DS06064), Report. Bristol-Myers Squibb Company, 8-Aug-2007. BMS Document Control No. 930021064.

45) Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009; 15: 7412-7420

46) Schadendorf D, et al.: Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and III trials of Ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma, ESMO 2013, abstract number 24LBA

47) Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. J Pharm Sci 2004; 93: 2184-2204

48) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004; 93:2645-2668.

49) Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(4):497-503.

50) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, Phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):459-65.