# CTD 第２部

# 2.7　臨床概要

# 2.7.6　個々の試験のまとめ

ブリストル・マイヤーズ株式会社

臨床試験一覧

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.2-1 | 第 1 相 | CA184087（海外） | 製造プロセス C による Ipilimumab の薬物動態をプロセス B と比較 | オープンラベル、ランダム化、並行群間、反復投与、2 群 | A 群又は B 群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>A 群（製造プロセス B）：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br>B 群（製造プロセス C）：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>維持期：<br>A 群（製造プロセス B）：Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。<br>B 群（製造プロセス C）：Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。 | 計 75 例（A 群 37 例、B 群 38 例） | 既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.2-1 | 第 1 相 | MDX010-15（海外） | [redacted]又は[redacted] Ipilimumab の単回投与時及び反復投与時の安全性及び薬物動態の検討 | オープンラベル、用量漸増、多施設共同 | A 群の反復投与群（A-MD 群）：[redacted]（製造プロセス A）Ipilimumab 3 mg/kg 3 回投与コホート若しくは[redacted]（製造プロセス B）Ipilimumab 2.8 又は 5 mg/kg 3 回投与コホートのいずれかにランダム割付けをする。<br>A 群の単回投与群（A-SD 群）：[redacted]（製造プロセス B）Ipilimumab 7.5、10、15、20 mg/kg を単回投与する各コホートの、低用量コホートから順に割付けをした。<br>B 群（反復投与）：Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与した。 | 計 88 例（A-MD 群 34 例、A-SD 群 30 例、B 群 24 例） | 既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.2-2 | 第 2 相 | CA184007（海外） | Ipilimumab と経口ブデソニドの予防投与の併用時と非併用時の安全性の検討 | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 | Ipilimumab＋ ブデソニド群又は Ipilimumab +プラセボ群のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>いずれの群にも Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。ブデソニド又はプラセボ 9 mg を 1 日 1 回 12 週目まで、その後 6 mg を 1 日 1 回 14 週目まで、その後 3 mg を 1 日 1 回 16 週目まで投与する。<br><br>維持期：<br>Ipilimumab 10 mg/kg を、PD、治験薬投与中止を要する毒性の発現、又は同意撤回まで 12 週ごとに投与する。 | 計 115 例（Ipilimumab＋ブデソニド群 58 例、Ipilimumab＋プラセボ群 57 例） | 既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |
| 5.3.3.2-3 | 第 2 相 | CA184008（海外） | Ipilimumab の有効性、安全性、及び薬物動態の検討 | オープンラベル、単群、多施設共同 | 導入期：<br>Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>維持期：<br>Ipilimumab 10 mg/kg を、PD、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回、又は試験終了まで 12 週ごとに投与する。 | 155 例 | 既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.2-4 | 第 2 相 | CA184022（海外） | Ipilimumab の有効性、安全性、及び薬物動態の検討 | ランダム化、二重盲検、多施設共同 | Ipilimumab 0.3、3、又は 10 mg/kg のいずれかの群に 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>Ipilimumab 0.3、3、又は 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>維持期：<br>PD、治験薬投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 0.3、3、又は 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。 | 計 214 例（Ipilimumab 0.3 mg/kg 群 72 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 71 例、Ipilimumab 10 mg/kg 群 71 例） | 既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |
| 5.3.4.2-1 | 第 2 相 | CA184004（海外） | Ipilimumab の有効性、及び安全性の予測バイオマーカー検討 | ランダム化、二重盲検、多施設共同 | Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg 群のいずれかに 1:1 の比率でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>維持期：<br>PD、治験薬投与中止を要する毒性の発現又は同意撤回まで、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。 | 計 82 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 40 例、Ipilimumab 10 mg/kg 群 42 例） | 既治療又は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.4.2-3 | 第 1 相 | CA184078（海外） | Ipilimumab と化学療法の薬物動態の相互作用の検討 | オープンラベル、ランダム化、並行 3 群、多施設共同 | A 群、B 群又は C 群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>A 群 : Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与し、パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC = 6 を 3 週ごとに 8 回投与する。<br>B 群 : Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与し、DTIC 850 mg/m$^2$ を 3 週ごとに 8 回投与する。<br>C 群 : Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>維持期：<br>Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。パクリタキセル／カルボプラチン又は DTIC は投与しない。 | 計 59 例（A 群 20 例、B 群 19 例、C 群 20 例） | 未治療の切除不能なステージ III 又は IV の進行期悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1-1 | 第 3 相 | MDX010-20（海外） | Ipilimumab と悪性黒色腫ペプチドワクチン（gp100）の併用療法又は単剤療法における有効性及び安全性の検討 | ランダム化、二重盲検、多施設共同 | 導入期：<br>以下のいずれかの群に 1:3:1 の割合でランダム割付けをする。<br>Ipilimumab 3 mg/kg 群：<br>Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 プラセボを 3 週ごとに 4 回投与する。<br>Ipilimumab + gp100 群：<br>Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 を 3 週ごとに 4 回投与する。<br>gp100 群：<br>Ipilimumab のプラセボと gp100 を 3 週ごとに 4 回投与する。<br><br>再導入期：<br>適格被験者を対象に導入期と同様の用法・用量で投与する。 | 計 643 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 131 例、Ipilimumab + gp100 群 380 例、gp100 群 132 例） | HLA-A*0201 陽性で、既治療の切除不能なステージ III 又 IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1-2 | 第 2 相 | MDX010-08（海外） | Ipilimumab の単独療法と DTIC との併用療法における安全性及び有効性の検討 | ランダム化、オープンラベル、多施設共同 | 初期サイクル：<br>以下の 2 群にランダム割付けする。<br>Ipilimumab 3 mg/kg 群：<br>Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週ごとに 4 回投与する<br>Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群：<br>Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週ごとに 4 回投与し、DTIC 250 mg/m$^2$ を 4 週ごとに 5 日間連続投与（最大 6 サイクル）する<br><br>クロスオーバーサイクル：<br>初期サイクルで Ipilimumab の単独療法を受けた被験者に PD を認めた場合に、DTIC との併用療法を可とした。 | 計 74 例（Ipilimumab 3 mg/kg 群 39 例、Ipilimumab 3 mg/kg + DTIC 群 35 例） | 化学療法未治療の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1-5 | 第 3 相 | CA184024（海外） | Ipilimumab と DTIC との併用療法における有効性、安全性、及び薬物動態の検討 | ランダム化、二重盲検、2 群、多施設共同 | Ipilimumab + DTIC 又はプラセボ+ DTIC のいずれかに 1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>導入期：<br>1) Ipilimumab 10 mg/kg 又はプラセボを 3 週ごとに 4 回投与する。<br>2) オープンラベル下で DTIC 850 mg/m$^2$ を 3 週ごとに Week 22 まで投与する。<br><br>維持期：<br>PD、投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 10 mg/kg 又はプラセボを 12 週ごとに投与する。 | 計 498 例（Ipilimumab + DTIC 群 247 例、DTIC 単独療法群 251 例） | 未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |
| 5.3.5.2-1 | 第 2 相 | CA184396（日本） | 日本人悪性黒色腫患者における Ipilimumab 単独療法の安全性及び有効性の検討 | オープンラベル、単群 | 導入期：<br>Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。 | 20 例 | 化学療法未治療又は既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 実施中<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2-2 | 第 1 相 | CA184113（日本） | 日本人非小細胞肺癌患者における Ipilimumab とパクリタキセル及びカルボプラチン併用療法の推奨用量の設定 | オープンラベル、用量漸増 | 導入期：<br>用量レベル 1：<br>1 コースを 3 週間とし、パクリタキセル 175 mg/m$^2$ 及びカルボプラチン AUC = 6 を 2 コース投与後、3 コース目以降は Ipilimumab 3 mg/kg とパクリタキセル 175 mg/m$^2$ 及びカルボプラチン AUC = 6 を併用投与する。<br>用量レベル 2：<br>1 コースを 3 週間とし、パクリタキセル 175 mg/m$^2$ 及びカルボプラチン AUC = 6 を 2 コース投与後、3 コース目以降は Ipilimumab 10 mg/kg とパクリタキセル 175 mg/m$^2$ 及びカルボプラチン AUC = 6 を併用投与する。<br><br>維持期：<br>PD、投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg 投与を 12 週間ごとに継続する。 | 計 15 例（用量レベル 1：8 例 用量レベル 2：7 例） | 非小細胞肺癌患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2-3 | 第 2 相 | CA184202（日本） | 日本人悪性黒色腫患者における Ipilimumab と DTIC 併用療法の有効性及び安全性の検討 | オープンラベル、単群 | 導入期：<br>1) Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与する。<br>2) DTIC 850 mg/m$^2$ を 3 週ごとに Week 22 まで投与する。<br><br>維持期：<br>PD、投与中止を要する毒性の発現、同意撤回又は試験終了まで、Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに投与する。 | 15 例 | 未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 完了<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.4-1 | 第 2 相 | CA184041（海外） | 未治療の肺癌患者における Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用療法の有効性及び安全性の検討 | ランダム化、二重盲検、多施設共同、並行 3 群 | A 群、B 群又は C 群のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム割付けをする。<br>A 群（同時投与群）：Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC = 6 を 4 回投与した後、Ipilimumab のプラセボ＋パクリタキセル／カルボプラチンを 2 回投与<br>B 群（順次投与群）：Ipilimumab のプラセボ＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC = 6 を 2 回投与した後、Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル／カルボプラチンを 4 回投与<br>C 群（対照群）：パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC = 6 を併用して、Ipilimumab のプラセボを 6 回投与する。 | 計 203 例（A 群 71 例、B 群 67 例、C 群 65 例） | 未治療のステージ IIIb 又は IV の非小細胞肺癌患者又は進展型小細胞肺癌患者 | 完了<br>完全な報告書 |
| 5.3.6-1 | 該当せず* | CA184332（海外） | 実臨床で一次治療として Ipilimumab を投与された患者における患者背景、疾患特性、安全性及び有効性の検討 | レトロスペクティブ、観察コホート、多施設共同 | Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法 | 157 例 | 未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 実施中<br>完全な報告書 |

| 添付資料番号 | 開発相 | 治験実施計画書番号（実施国又は地域） | 試験の目的 | 試験デザイン対照の種類 | 治験薬、投与方法、投与期間 | 投与例数 | 対象 | 試験の進行状況報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.6-2 | 該当せず* | CA184338（海外） | 実臨床で一次治療として Ipilimumab を投与された患者における患者背景、疾患特性、安全性及び有効性の検討 | レトロスペクティブ、観察コホート、多施設共同 | Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法 | 273 例 | 未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 | 実施中<br>完全な報告書 |

出典：CA184087 試験、MDX010-15 試験、CA184007 試験、CA184008 試験、CA184022 試験、CA184004 試験、CA184078 試験、MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184024 試験、CA184396 試験、CA184113 試験、CA184202 試験、CA184332 試験、CA184338 試験、CA184041 試験の各 CSR

*CA184332 及び CA184338 はレトロスペクティブ観察試験である。

PD = 進行、DTIC = ダカルバジン

### 2.7.6.1 CA184087 試験（参考資料）

**試験の標題**：進行期悪性黒色腫患者を対象として、製造プロセス C による Ipilimumab の薬物動態をプロセス B と比較した、ランダム化、並行群間、オープンラベル試験

**治験実施施設及び地域**：米国の 7 施設

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）

**試験の相**：第 1 相

## 目的

### 主要目的

進行期悪性黒色腫患者を対象として、製造プロセス C による Ipilimumab を静脈内投与した際の薬物動態をプロセス B と比較すること。

### 副次目的

- 進行期悪性黒色腫患者を対象として、プロセス C 及びプロセス B の Ipilimumab の抗腫瘍効果を評価すること。
- プロセス C 及びプロセス B の Ipilimumab の安全性及び耐容性を評価すること。
- プロセス C 及びプロセス B の Ipilimumab の免疫原性を評価すること。
- プロセス C 及びプロセス B の Ipilimumab のリンパ球絶対数（ALC）に対する薬力学的作用を評価すること。

### 探索的目的

- プロセス C 及びプロセス B の Ipilimumab について、ALC と抗腫瘍効果の関係を評価すること。
- 進行期悪性黒色腫患者を対象として、プロセス C 又はプロセス B の Ipilimumab 投与後の全生存期間（OS）を評価すること。

## 試験デザイン

本試験は進行期悪性黒色腫患者を対象として、計 4 回の導入期の投与の一部として Ipilimumab 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態（Cmax 及び AUC(0-21d)）について、製造プロセス C のプロセス B に対する生物学的同等性を評価した、オープンラベル、ランダム化、並行群間、反復投与試験であった。

本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期から構成された。スクリーニングは Day 1（Week 1）の投与開始前 28 日以内に実施した。選択基準を満たした被験者を Ipilimumab

のプロセス B 群又はプロセス C 群に 1:1 の比率でランダムに割り付けた。ランダム化時に Ipilimumab のクリアランスに影響を及ぼすことが知られている 2 つの共変量である体重（80 kg 未満又は 80 kg 以上）及び乳酸脱水素酵素（LDH）（基準値上限以下又は基準値上限超）のベースライン値による層別化を行った。

導入期では、両群ともに Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、静脈内投与した。導入期に免疫関連効果判定規準による進行（irPD）及び投与中止に至る毒性が認められなかった被験者は、維持期へ移行可能とした。維持期では、進行（PD）、投与中止に至る毒性の発現、妊娠、死亡、同意撤回又は追跡不能まで、Ipilimumab を 12 週ごとに投与した。投与終了時（追跡調査期）の来院は、Ipilimumab の最終投与の 10 週（70 日）以上後に実施した。

治験実施計画書では当初から投与期の完了を試験完了と定義しており、治験実施計画書の改訂により OS の調査を追加した後も、試験完了の定義は変更しなかった。

薬物動態の生物学的同等性を評価するため、導入期の Day 1 の初回投与後から 21 日間、複数の時点で採血を行った。その他の時点でトラフ時の薬物動態評価用の採血も行った。腫瘍評価、免疫原性、安全性及び薬力学は規定された時点に評価し、試験期間を通して有害事象の評価を行った。

各被験者の維持期（改訂前の治験実施計画書では Week 48 まで）の完了までの試験期間は、約 62 週間であった（スクリーニング及び投与終了時の来院を含む）。

## 被験者数（計画時及び解析時）

薬物動態の主要解析の評価可能例として、各群 31 例を確保するために十分な目標被験者数（脱落を考慮）を設定した。

計 99 例が登録され、うち 75 例がランダム化及び治験薬の投与を受け、薬物動態の主要解析の対象とされた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女で、体重が 55 kg 以上 105 kg 以下であり、病理組織学的又は細胞学的診断により進行期悪性黒色腫（切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫）と確認された患者で、modified World Health Organization（mWHO）規準に基づく測定可能／評価可能病変を有し、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 1 以下であり、16 週以上の生存が期待できる患者。

脳転移を有する患者（治療済みであり、過去 4 週間以上ステロイドを投与しておらず、安定している脳転移は除く）、原発巣が眼球又は粘膜の悪性黒色腫を有する患者、過去 5 年以内に活動性の悪性腫瘍の既往を有する患者（局所治療可能であり、適切に治療され、Bristol-Myers Squibb 社のメディカルモニターが参加可能と判断したものは除く）、LDH が基準値上限の 2.5 倍を超える患者は除外した。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プロセス C の Ipilimumab 10 mg/kg を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごとに投与し、それぞれ 90 分かけて静脈内投与した。減量は禁止したが、毒性発現時の投与スキップ又は投与延期は可能とした。

投与にはプロセス C の Ipilimumab 注射液 5 mg/mL（ロット番号：[redacted]998）を用いた。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プロセス B の Ipilimumab 10 mg/kg を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごとに投与し、それぞれ 90 分かけて静脈内投与した。減量は禁止したが、毒性発現時の投与スキップ又は投与延期は可能とした。

投与にはプロセス B の Ipilimumab 注射液 5 mg/mL（ロット番号：[redacted]821）を用いた。

## 評価項目

### 有効性

腫瘍評価は、スクリーニング時、Week 12、16、20、24、36、48、Week 48 以降の 12 週ごと（Week 48 以降も治験薬の投与を継続した場合）及び投与終了時の来院で行った。腫瘍評価では、既知の転移の有無に関わらず胸部、腹部及び骨盤の CT／MRI を行い、さらに深部軟部組織への転移が疑われる部位又はスクリーニング時に病変が認められた部位についても CT／MRI を行った。奏効［完全奏効（CR）／免疫関連効果判定規準による CR（irCR）又は部分奏効（PR）／免疫関連効果判定規準による PR（irPR）］が認められた被験者では、初回判定後 4 週間以上経過後に確認のための画像診断を行うことを必須とし､PD が認められた被験者も確認の画像診断を推奨した。なお､PD が認められた被験者の確認の画像診断は､Ipilimumab の投与中止前及び他の抗がん剤治療の開始前の可能な時点で実施することとした。腫瘍評価は mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づき行い、免疫関連効果判定規準に基づく評価に応じて、試験期間中の治療方法を決定することとした。

### 安全性

安全性の評価では、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値の評価を行った。有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いて判定した。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 13.0 を使用した。安全性の評価は、治験薬を投与された全被験者を対象に、Ipilimumab の初回投与時から投与終了時の来院まで行った。

### 免疫原性

免疫原性の評価では、Ipilimumab の各投与前及び投与終了時の来院で血清中の Ipilimumab に対する抗薬物抗体（ADA）産生を評価した。

薬物動態

プロセスB及びプロセスCのIpilimumabの初回投与後からWeek 4までの血清中濃度－時間データを用いて薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-21d)、AUC(INF)、T-HALF、CLT、Vss）を算出した。また、導入期の各投与前（Week 1、4、7、10）及び維持期の初回投与前（Week 24）にプロセス B 及びプロセス C の Ipilimumab の Cmin を算出した。

薬力学

Ipilimumab の初回投与 28 日前から導入期終了時までに血液学的検査の一部として ALC を測定した。ALC のベースライン値、Ipilimumab の 3 回目の投与時（又は直前）の値、ベースラインから Ipilimumab の 3 回目の投与時（又は直前）までの変化量及びベースラインから導入期終了時までの変化量について評価した。

## 統計手法

被験者数の設定

各群で 31 例が評価可能であった場合、主要評価項目である AUC(0-21d)及び Cmax について両群で差がないと仮定したとき、プロセス C の Ipilimumab がプロセス B の Ipilimumab に対して生物学的に同等であることを約 96%の検出力で判定可能であった。プロセス C とプロセス B の Ipilimumab の AUC(0-21d)又は Cmax に 5%の差があると仮定したときの検出力は約 90%であった。この計算では Diletti らの方法を用い、Ipilimumab の AUC(0-21d)及び Cmax の対数変換値が正規分布を示し、CA184007 試験及び CA184008 試験の Day 1 の薬物動態データに基づき、被験者間の標準偏差をそれぞれ 0.228 及び 0.204 と仮定した。

有効性

腫瘍の測定結果並びに mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく腫瘍縮小効果及び最良総合効果について、被験者別の一覧表を作成した。mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率及び病勢コントロール率について、評価可能な被験者及びランダム化した被験者を対象に投与群別に要約統計量を算出した。OS については別途報告書を作成することとした。

安全性

すべての有害事象について一覧表を作成し、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。炎症性の有害事象として事前に規定した MedDRA の高位グループ用語、高位語及び基本語を集計し、このうち治験薬と関連のある炎症性の有害事象を免疫に関連した有害事象（irAE）とした。炎症性の有害事象及び irAE について一覧表を作成し、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。

バイタルサイン及び臨床検査値について一覧表を作成し、投与群別に要約した。身体所見及び

臨床検査値異常の一覧表を作成した。治験責任医師が評価したベースライン時の心電図異常の一覧表を作成した。

免疫原性については、全被験者及び 1 回以上 ADA 陽性となった被験者を対象に ADA の測定結果の一覧表を作成し、ADA 陽性となった被験者の割合の要約統計量を算出した。免疫原性と安全性の関係について、被験者別に検討した。中和抗体はすべての被験者で陰性であったため、割合の要約統計量は算出しなかった。

**薬物動態**

Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)の幾何平均比の 90%信頼区間がいずれも 80%～125%の範囲内であった場合、プロセス C の Ipilimumab はプロセス B の Ipilimumab に対して生物学的に同等であると判定することとした。

Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)の対数変換値について、Day 1 の製造プロセス（B 又は C）、ベースライン時（Day 1 前の最終測定値）の体重及び LDH を固定効果とした線形モデルによる解析を行い、得られた平均値の差を逆対数変換して、プロセス B に対するプロセス C の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。感度分析として、体重及び LDH を共変量として用いない解析を実施した。多重性の調整は行わなかった。AUC(INF)は約 92%の被験者で外挿部分が 20%を超えていたため、解析は行わなかった。

Ipilimumab の薬物動態パラメータについて投与群別に要約統計量を算出し、Cmin については投与群別及び評価時点（Day）別に要約統計量を算出した。

**薬力学**

ALC を反応変数、製造プロセス、初回投与からの時間（導入期の何回目の投与か）及び投与と時間の交互作用を固定効果とし、被験者内変動が指数関数的に減少すると仮定した拡張線形モデルによる解析を行い、投与群別の ALC の平均変化量の推移及びその両側 95%信頼区間を算出した。投与群別の ALC の平均変化量の推移について条件付き F 検定を行い、投与群間の差を比較した。Ipilimumab の初回投与後 0～21 日目までの ALC について、Day 別及び投与群別に要約統計量を算出し、図示した。

免疫関連効果の評価可能な被験者を対象に、ALC と免疫関連効果［irCR、irPR 又は投与開始日から 24 週以上の免疫関連効果判定規準による安定（irSD）］の有無の関係を評価した。ALC と免疫関連効果の関係を図示した。また、ロジスティック回帰分析を行い、投与群別に ALC と免疫関連効果の関係を評価した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

導入期の被験者の内訳を表 2.7.6.1-1 に、人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.1-2 に示した。本試験へ登録された 99 例のうち、75 例が Ipilimumab の投与を受けた。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 48 例が治験薬の投与を中止しており、このうち導入期中の中止例は 44 例（ほとんどが PD による中止）、導入期完了後の中止例は 4 例（3 例は維持期へ移行せず、1 例は維持期に中止）であった。27 例が維持期の Ipilimumab の投与を継続中であった。

表 2.7.6.1-1 被験者の内訳

| | Process B | Process C | Overall |
|---|---|---|---|
| No. of Subjects Enrolled | NA | NA | 99 |
| No. of Subjects Randomized | 37 | 38 | 75 |
| No. of Subjects Treated | 37 | 38 | 75 |
| No. of Subjects Included in PK Analysis | 37 | 38 | 75 |
| No. of Response-Evaluable Subjects[a] | 30 | 31 | 61 |
| No. of Subjects Discontinued during the Induction Phase | 22 (59) | 22 (58) | 44 (59) |
| AE unrelated to study drug | 0 | 2 (9) | 2 (5) |
| Death | 1 (5) | 1 (5) | 2 (5) |
| Disease progression | 12 (55) | 11 (50) | 23 (52) |
| Study drug toxicity | 8 (36) | 6 (27) | 14 (32) |
| No longer meets study criteria | 0 | 1 (5) | 1 (2) |
| Withdrew consent | 1 (5) | 1 (5) | 2 (5) |

AE=adverse event; NA=not applicable

[a] Subjects with at least one dose as randomized with i) measurable disease at baseline, ii) at least one screening and one on-treatment tumor assessment, iii) no resection of index lesions, and iv) for irRC, no resection of new lesions.

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

| | Process B (N=37) | Process C (N=38) | Overall (N=75) |
|---|---|---|---|
| **Age in years** | | | |
| Mean (SD) | 57 (14) | 59 (12) | 58 (13) |
| Minimum, Maximum | 19, 76 | 31, 79 | 19, 79 |
| **Gender, n (%)** | | | |
| Male | 25 (68) | 24 (63) | 49 (65) |
| Female | 12 (32) | 14 (37) | 26 (35) |
| **Race, n (%)** | | | |
| White | 36 (97) | 37 (97) | 73 (97) |
| Asian | 1 (3) | 0 | 1 (1) |
| Other | 0 | 1 (3) | 1 (1) |
| **BMI in kg/m$^2$** | | | |
| Mean (SD) | 26.7 (4.2) | 27.1 (4.8) | 26.9 (4.5) |
| Minimum, Maximum | 19.4, 37.1 | 20.0, 40.7 | 19.4, 40.7 |
| **ECOG Performance Status, n (%)** | | | |
| 0 | 25 (68) | 21 (55) | 46 (61) |
| 1 | 12 (32) | 17 (45) | 29 (39) |

SD=standard deviation; BMI=body mass index; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group

## 有効性

mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.6.1-3

に示した。両群でともに抗腫瘍効果が認められた。mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率はプロセス B 群と比べてプロセス C 群で高かったが、病勢コントロール率は両群で同様であった。

表 2.7.6.1-3　　奏効率及び病勢コントロール率

| | irRC | | mWHO | |
|---|---|---|---|---|
| | **Process B** | **Process C** | **Process B** | **Process C** |
| **Response-Evaluable Subjects** | | | | |
| N | 30 | 31 | 30 | 31 |
| irORR/ORR | 3 (10.0) | 9 (29.0) | 2 (6.7) | 8 (25.8) |
| irDCR/DCR | 19 (63.3) | 19 (61.3) | 17 (56.7) | 16 (51.6) |
| **Randomized Subjects** | | | | |
| N | 37 | 38 | 37 | 38 |
| irORR/ORR | 3 (8.1) | 9 (23.7) | 2 (5.4) | 8 (21.1) |
| irDCR/DCR | 19 (51.4) | 19 (50.0) | 17 (45.9) | 16 (42.1) |

irRC=immune-related response criteria; mWHO=modified WHO; irORR/ORR=objective response rate based on irRC and mWHO, respectively; irDCR/DCR=disease control rate based on irRC and mWHO, respectively.

### 安全性

治験薬投与下ですべての被験者（100%）に有害事象が認められた。ほとんどの有害事象は、プロセス B 群（473 件中 412 件、87.1%）及びプロセス C 群（520 件中 444 件、85.4%）のいずれでも、Grade 1 又は 2 であった。最もよくみられた有害事象は下痢、発疹及びそう痒症であった。発疹及びそう痒症の発現割合は両群で同様であった。下痢の発現割合はプロセス B 群（43.2%）と比べてプロセス C 群（65.8%）で高く、大腸炎（プロセス B 群 13.5%、プロセス C 群 18.4%）などの他の消化管の有害事象の発現割合もプロセス C 群で高かった。プロセス C 群と比べてプロセス B 群で発現割合が高かった有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（プロセス B 群 16.2%、プロセス C 群 5.3%、以下同順）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（13.5%、7.9%）、疲労（75.7%、57.9%）及び悪性新生物進行（24.3%、7.9%）であった。

治験薬と関連のある死亡は認められなかった。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いずれの投与群でも低く、2 例以上に認められた事象は大腸炎（プロセス B 群 3 例、プロセス C 群 7 例、以下同順）、下痢（1 例、2 例）、リパーゼ増加（1 例、2 例）及び脱水（2 例、0 例）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、プロセス B 群で 24.3%、プロセス C 群で 34.2%であった。最も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であり、プロセス B 群で 3 例（8.1%）、プロセス C 群で 7 例（18.4%）に認められた。その他の 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、下痢（プロセス B 群 1 例、プロセス C 群 1 例、以下同順）、下垂体機能低下症（1 例、1 例）及び脱水（2 例、0 例）であった。

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は 17 例に認められ、発現割合はプロセス B 群

（21.6%）とプロセス C 群（23.7%）で同様であった。プロセス B 群で認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、大腸炎（4 例）、下痢（2 例）、重症筋無力症、下垂体機能低下症、下垂体炎及び脱水であった。プロセス C 群で認められた治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、大腸炎（4 例）、下痢、貧血、発熱、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、非定型ギラン・バレー症候群、AST 増加、ALT 増加及び自己免疫性肝炎であった。

臨床検査値及びバイタルサインについては、いずれの投与群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

免疫原性の評価では、ADA が陽性となった被験者の割合は低かった。ADA がベースライン時は陰性であり、ベースライン後に陽性となった被験者が 2 例認められたが、抗体価は低かった。中和抗体はすべての被験者で陰性であった。

### 薬物動態

Ipilimumab の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に、Cmax 及び AUC(0-21d)の生物学的同等性の解析結果を表 2.7.6.1-5（共変量で調整）及び表 2.7.6.1-6（共変量で調整せず）に示した。AUC(0-21d)及び Cmax の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも事前に規定した 80%～125%の範囲内であり、プロセス B とプロセス C の Ipilimumab の薬物動態は生物学的に同等と判定された。共変量（体重及び LDH）による調整の有無により、生物学的同等性の判定結果は変化しなかった。

Ipilimumab のトラフ濃度の幾何平均値の推移は、両群で同様であった。

表 2.7.6.1-4 Ipilimumabの薬物動態パラメータ

| Treatment | Cmax (µg/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | AUC(0-21d) (µg.h/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | Tmax (h) Median [N] (min-max) | T-HALF (day) Mean [N] (SD) | CLT (mL/h) Geo. Mean [N] (%CV) | Vss (L) Geo. Mean [N] (%CV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Process B | 252.68[36] (29) | 40374.47[33] (25) | 2.00[36] (1.4-6.0) | 15.45[33] (6.93) | 12.590[33] (45) | 6.06[33] (21) |
| Process C | 251.26[38] (24) | 40085.91[36] (29) | 2.50[38] (1.4-6.0) | 15.23[36] (8.73) | 12.934[36] (53) | 5.96[36] (32) |

Geo. Mean=Geometric mean; CV=coefficient of variation; Cmax=maximum observed serum concentration; AUC(0-21d)=area under the serum concentration-time curve from time zero to Day 21; Tmax=time of maximum observed serum concentration; T-HALF=terminal elimination half-life; CLT=total clearance; Vss=steady-state volume of distribution

表 2.7.6.1-5 Cmax及びAUC(0-21d)の生物学的同等性の解析結果（共変量で調整）

| Parameter | Trt | On Natural Logarithmic Scale | | | On Original Scale | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Adj. Mean | Covariate | Estimate (p-value)[a] | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (μg/mL) | Pr B | 5.524 | BW | 0.0045 (0.0425) | Pr C vs. Pr B | 1.010 | (0.916,1.114) |
| | Pr C | 5.534 | LDH | -0.0001 (0.1764) | | | |
| AUC(0-21d) (μg•h/mL) | Pr B | 10.586 | BW | 0.0056 (0.0253) | Pr C vs. Pr B | 1.032 | (0.922,1.156) |
| | Pr C | 10.617 | LDH | -0.0004 (0.0033) | | | |

Treatment (Trt): Pr B=10 mg/kg ipilimumab Process B; Pr C=10 mg/kg ipilimumab Process C

Adj. Mean=Adjusted mean ; Geo. Mean=Geometric mean ; CI=Confidence interval ; BW=Body weight; LDH=Lactate dehydrogenase; Cmax=maximum observed serum concentration; AUC(0-21d)=area under the serum concentration-time curve from time zero to Day 21

[a] uncorrected p-value from Type 3 F-Test

表 2.7.6.1-6 Cmax及びAUC(0-21d)の生物学的同等性の解析結果（共変量で調整せず）

| Parameter | Trt | On Natural Logarithmic Scale | On Original Scale | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mean | Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (μg/mL) | Pr B | 5.532 | Pr C vs. Pr B | 0.994 | (0.899,1.100) |
| | Pr C | 5.527 | | | |
| AUC(0-21d) (μg•h/mL) | Pr B | 10.606 | Pr C vs. Pr B | 0.993 | (0.876,1.125) |
| | Pr C | 10.599 | | | |

Treatment (Trt): Pr B=10 mg/kg ipilimumab Process B; Pr C=10 mg/kg ipilimumab Process C

Geo. Mean=geometric mean; CI=confidence interval

### 薬力学

拡張線形モデルにより推定した ALC の平均値を表 2.7.6.1-7 に示した。拡張線形モデルにより推定した ALC の平均値は、いずれの投与群でも導入期を通して増加した。少なくとも 1 つの投与群で ALC の平均値が経時的に変化することが示された（$p < 0.0001$）。導入期の ALC の変化について、投与群間で差は認められなかった（$F = 0.40$、$p = 0.85$）。

Ipilimumab の初回投与後 0～21 日目までの期間において、ALC の平均値及び中央値は初回投与後 3 日目まではわずかに減少したが、初回投与後 3～7 日目までの一部の時点で増加に転じ、その後は初回投与後 14 日目まで顕著に増加した。これらの推移は両群で同様であった。

ALC のベースライン値、Ipilimumab の 3 回目の投与時（又は直前）の値、ベースラインから Ipilimumab の 3 回目の投与時（又は直前）までの変化量及びベースラインから導入期終了時までの変化量は両群で同様であり、拡張線形モデルにより推定した ALC の推移と一致した。これらの ALC の測定値又は変化量と免疫関連効果の間に一定の関係は認められなかった。ただし、これら

の結果は、各群における免疫関連効果と ALC のデータが得られた被験者数が少なかったことに注意して解釈すべきである。

表 2.7.6.1-7 拡張線形モデルにより推定した導入期のIpilimumabの各投与時及び導入期終了時のALCの平均値

| Days Since First Ipilimumab Dose | Process B (N=37) Mean (95% CI) | Process C (N=38) Mean (95% CI) |
|---|---|---|
| 0 | 1.26 (0.99, 1.53) | 1.18 (0.92, 1.45) |
| 21 | 1.67 (1.40, 1.94) | 1.74 (1.47, 2.00) |
| 42 | 1.79 (1.51, 2.07) | 1.86 (1.58, 2.13) |
| 63 | 2.07 (1.79, 2.36) | 1.94 (1.66, 2.22) |
| 84 | 1.89 (1.52, 2.27) | 2.01 (1.62, 2.39) |

ALC=absolute lymphocyte count; CI=confidence interval

## 結論

- 進行期悪性黒色腫患者に 10 mg/kg を単回静脈内投与したときのプロセス B とプロセス C の Ipilimumab の薬物動態は生物学的に同等と判定された。
- 両群でともに抗腫瘍効果が認められた。mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率はプロセス B 群と比べてプロセス C 群で高かったが、病勢コントロール率は両群で同様であった。
- 進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab を 10 mg/kg の導入療法により投与したときの耐容性は概ね良好であった。有害事象の発現割合について、投与群間で一定の差は認められなかった。
- Ipilimumab の免疫原性は低く、中和抗体はすべての被験者で陰性であった。
- ALC の平均値の推移は両群で同様であり、Ipilimumab の投与開始直後に増加を開始し、導入期を通して増加が持続した。
- 免疫関連効果と ALC の測定値又は変化量の間に一定の関係は認められなかった。

### 2.7.6.2 MDX010-15 試験（参考資料）

**試験の標題**：切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab の安全性及び薬物動態を検討するオープンラベル試験

**治験実施施設及び地域**：米国の 5 施設

**試験期間**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 1 相

## 目的

### 主要目的

[redacted]又は[redacted] Ipilimumab の単回投与時及び反復投与時の安全性及び薬物動態を評価すること。

### 副次目的

- Ipilimumab の単回投与時及び反復投与時の臨床効果を評価すること。
- Ipilimumab の単回投与時の最大耐用量（MTD）を評価すること。
- Ipilimumab の免疫活性を評価すること。

## 試験デザイン

本試験は、手術では切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、[redacted]又は[redacted]の Ipilimumab の単回投与及び反復投与レジメンを用いた、第 1 相、オープンラベル、多施設共同試験であった。安全性、薬物動態及び有効性の評価を行った。最大 90 例の被験者を登録する計画であった。

奏効例は、疾患進行が認められるまで又は最大約 1 年追跡することとした。初回腫瘍評価時から 3 ヵ月以上安定（SD）、部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）で、後に再発、進行（PD）した被験者は同じレジメンの再投与又はその時点でより効果的と考えられる他のレジメンによる治療を受けられることとした。

以下の 3 つの投与群に割り付けられた全ての被験者で、Ipilimumab を 90 分かけて静脈内投与した。

A 群の反復投与群（A-MD 群）：

- [redacted]の Ipilimumab 2.8 mg/kg 3 回投与コホート
- [redacted]の Ipilimumab 3 mg/kg 3 回投与コホート
- [redacted]の Ipilimumab 5 mg/kg 3 回投与コホート

各コホートにそれぞれ 6～12 例の被験者を割り付けた。[redacted]の Ipilimumab 2.8 mg/kg と[redacted]の Ipilimumab 3 mg/kg は等モルであった。各コホートにおいて、被験者は Day 1、57、85 に 1 日 1 回（計 3 回）の投与を受けた。2.8 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg コホートは同時に開始した。

A 群の単回投与群（A-SD 群）：

- [redacted]の Ipilimumab 7.5 mg/kg 単回投与コホート
- [redacted]の Ipilimumab 10 mg/kg 単回投与コホート
- [redacted]の Ipilimumab 15 mg/kg 単回投与コホート
- [redacted]の Ipilimumab 20 mg/kg 単回投与コホート

各コホートに、それぞれ 6 例の被験者を割り付けた。MTD の用量コホート（MTD が確定されなかった場合には 20 mg/kg コホート）に最大 6 例の被験者を追加可能とした。いずれのコホートにおいても、被験者は[redacted]の Ipilimumab の単回投与を受けた。

A-MD 群の 5 mg/kg から A-SD 群の 7.5 mg/kg への増量は、5 mg/kg コホートでの安全性評価に基づき決定した。5 mg/kg コホートで全ての被験者が組み入れられ、6 番目の被験者が初回投与を受けてから 4 週間経過時に、5 mg/kg コホートでの用量制限毒性（DLT）が 1 例以下であった場合、7.5 mg/kg コホートへの増量（次の用量レベルのコホートへの組入れ）を行うこととした。A-SD 群での 10、15 及び 20 mg/kg コホートへの増量は、6 番目の被験者が初回投与を受けてから 4 週間経過時に、DLT がコホート内で 1 例以下であった場合に行うこととした。

B 群（反復投与のみ）：

- [redacted]の Ipilimumab 10 mg/kg 4 回投与コホート

Ipilimumab 10 mg/kg の単回投与が十分に耐容された場合（A-SD 群の 10 mg/kg コホートでの DLT が 1 例以下であった場合）、追加の 12～20 例の被験者に[redacted]の Ipilimumab 10 mg/kg を Day 1、22、43 及び 64 に投与可能とした。

## 被験者数

組み入れた 90 例の被験者のうち、評価可能な被験者 88 例（A-MD 群 34 例、A-SD 群 30 例、B 群 24 例）が治験薬の投与を受けた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

病理組織学的診断により確認された切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫（粘膜黒色腫を含む）患者で、安定又は進行性の 1 つ以上の測定可能病変を有する患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab は 90 分かけて静脈内投与した。

A-MD 群では、[redacted]の Ipilimumab 2.8 mg/kg 若しくは 5 mg/kg 又は[redacted]の Ipilimumab 3 mg/kg を、Day 1、57、85 に投与した。

A-SD 群では、[redacted]の Ipilimumab 7.5、10、15、20 mg/kg を、Day 1 に投与した。

B 群では[redacted]の Ipilimumab 10 mg/kg を、Day 1、22、43、64 に投与した。

[redacted]の Ipilimumab のロット番号は[redacted]004 及び[redacted]005 であった。[redacted]の Ipilimumab のロット番号は[redacted] 01[redacted]、[redacted]-05[redacted]、[redacted]-02[redacted]、[redacted]-04[redacted]、[redacted]-05[redacted] 及び[redacted]-01[redacted] であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

## 評価項目

### 有効性

有効性の主要評価項目は、治験責任医師が Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）基準に基づき評価した奏効率とした。奏効率は、最良総合効果の評価可能な被験者数における CR 又は PR と評価された被験者の割合と定義した。有効性の副次評価項目は、長期奏効率（24 週以上奏効が持続した被験者の割合）、病勢コントロール率、奏効期間、奏効までの期間、安定期間、Week 12 時点の無増悪生存率、無増悪生存期間（PFS）及び無増悪期間であった。各評価項目は、治験実施計画書で規定された時点に評価した。

### 安全性

安全性及び耐容性の評価では、治療下で発現した有害事象、免疫に関連した有害事象（irAE）（irAE は Ipilimumab の作用機序に基づく毒性と推定される）、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）、胸部 X 線並びに臨床的に必要とされる場合は眼科的検査及び Karnofsky Performance Status（KPS）スコアを評価した。各評価項目は、治験実施計画書で規定された時点で評価し、臨床的に必要とされる場合のみ、評価時点を追加した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 9.0 を使用してコーディングした。

### 薬物動態

血漿中薬物濃度測定のための血液サンプルを、投与期、追跡調査期、完了時に治験実施計画書で規定された時点で採取した。PK パラメーターは、AUC(0-∞)、AUC(0-504hr)、AUC(0-t)、Cmax、CL、T-HALF、Tmax、Vdss の要約統計量を算出した。

可能な場合には、Ipilimumab の血漿中濃度－時間データについて、ソフトウェア WinNonlin（WinNonlin Professional version 5.0.1, PharSight Corp., Mountain View, CA）を用いたノンコンパートメント解析（NCA）を行った。NCA を行うには、該当する投与期の血漿中濃度－時間プロファイルに少なくとも 3 つの時点での測定可能な濃度が必要であった。NCA では実際のサンプリング時間を用いた。CL 及び Vdss の算出に際した WinNonlin を用いた解析では実際の総投与量及び実際の投与時間を用いた。

[redacted]の Ipilimumab と[redacted]の Ipilimumab の生物学的利用率を比較するため、Cmax、AUC(0-504hr)、T-HALF について分散分析を行った。点推定値、幾何平均及び幾何平均比、並びにその 90%信頼区間を算出した。

用量線形性の評価のため、Ipilimumab の投与量と、Cmax 及び AUC との相関を対数線形モデルにより回帰した。

### 薬力学

免疫活性は、フローサイトメトリー、サイトカイン濃度、対照及び黒色腫抗原に対する細胞性免疫応答、酵素免疫抗体法（EIA）による破傷風ワクチンに対する体液性応答にて評価した。

フローサイトメトリー及びその他の免疫学的評価のため、治験実施計画書で規定された評価時点で血液サンプルを採取した。

## 統計手法

本試験の被験者数は、特定の統計学的検定の検出力を確保するために設定されたものではなかった。用量漸増時の安全性評価に必要な例数として、被験者数を最大 90 例とした。

全てのデータについて、各投与群の用量コホート別（A 群：単回及び反復投与の各コホート、B 群：反復投与コホート）に、被験者ごとの一覧を作成した。連続データは要約統計量（N、平均値、SD、最小値、中央値、最大値）を算出した。カテゴリーデータは、要約統計量（頻度、割合）を算出した。

有効性の主要評価項目である、治験実施計画書に適合した対象集団における腫瘍縮小効果は、4 段階（CR、PR、SD、PD）に分類し、最良総合効果を評価した。

有効性のその他の評価項目である、長期奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、奏効までの期間、安定期間、Week 12 時点の無増悪生存率、PFS 及び無増悪期間については、コホート別に要約統計量を算出した。PFS 及び無増悪期間については、治験実施計画書に適合した対象集団における全ての被験者に対して Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。

最良総合効果については、ベースライン値（試験登録時に SD 又は PD であった被験者）による層別化した解析を行った。

## 結果

### 被験者の内訳

88 例の被験者が以下の投与群及びコホートで治験薬の投与を受けた。

解析対象集団

A-SD 群（単回投与）（n = 30）

- 7.5 mg/kg コホート（n = 6）
- 10 mg/kg コホート（n = 7）
- 15 mg/kg コホート（n = 6）
- 20 mg/kg コホート（n = 11）

A-MD 群（反復投与）（n = 34）

- [redacted] の Ipilimumab 2.8 mg/kg コホート（n = 12）
- [redacted] の Ipilimumab 3 mg/kg コホート（n = 12）
- [redacted] の Ipilimumab 5 mg/kg コホート（n = 10）

B 群（反復投与）（n = 24）

- 10 mg/kg コホート（n = 24）

6 例（6.8%）が治験を完了し、82 例（93.2%）が治験を中止した。治験中止理由の内訳は、疾患進行が 68 例（77.3%）（A-SD 群の 86.7%、A-MD 群の 91.2%、B 群の 45.8%）、有害事象が 5 例（5.7%）、被験者の同意撤回が 5 例（5.7%）、追跡不能が 2 例（2.3%）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（1.1%）及び死亡が 1 例（1.1%）であった。

1 例の死亡は、治験責任医師により治験薬との関連が否定された。また、有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者は 8 例（9.1%）であった。

被験者の内訳

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を受けた 88 例（A-SD 群の 30 例、A-MD 群の 34 例、B 群の 24 例）とした。

治験実施計画書に適合した対象集団は、87 例（A-SD 群の 30 例、A-MD 群の 34 例、B 群の 23 例）とした。B 群で治験薬の投与を受けた、黒色腫の病歴を有する 1 例の被験者は、治験への組入れ及び治験薬の投与開始後に、ベースライン時に認められた肺病変が肺腺癌であることが確認され、治験実施計画書からの逸脱例となった。この被験者は治験実施計画書に適合した対象集団から除外された。

薬物動態評価集団は、フル PK 評価を行うのに十分な薬物濃度が得られた 68 例とした。

ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の大部分は男性［57 例（65%）］及び白人［83 例（94.3%）］であった。年齢の平均値は

59.0 歳、最小値は 29 歳、最大値は 87 歳であった。悪性黒色腫の初診からの期間の平均値は 5.3 年、最小値は 0.1 年、最大値は 20.9 年であった。大半の被験者は複数部位における広範囲の転移を有していた。最もよくみられた標的病変又は非標的病変の部位は、リンパ節（55.7%）、肺（52.3%）、肝臓（40.9%）、その他（39.8%）及び皮膚（30.7%）であった。全ての被験者（100%）が悪性黒色腫の手術歴を有しており、70 例（79.5%）の被験者が悪性黒色腫に関連した抗悪性腫瘍剤の投与歴を有していた。ほとんどの被験者が 2 つ以上の抗悪性腫瘍剤投与レジメンの使用歴を有していた。被験者が使用した前治療で最も割合の高かったのは、免疫療法（71.6%）及び化学療法（52.3%）であった。

**有効性**

切除不能なステージ III 又は IV の進行期悪性黒色腫患者において、Ipilimumab は臨床的な効果を示した。

3 投与群全てで奏効例が報告された（表 2.7.6.2-1、表 2.7.6.2-2）。

全ての奏効例（CR 1 例、PR 3 例）は持続的であり、奏効期間（PR 又は CR を認めてから PD が確認されるまでの期間）は B 群の CR 例で、CR を認めてから 267 日（治験終了時点で CR を継続中）、B 群の PR 例で、PR を認めてから 275 日（治験終了時点で PR を継続中）、A-SD 群の PR 例で PR を認めてから 211 日（治験終了時点で PR を継続中）、A-MD 群の PR 例で PR を認めてから 246 日であった。

4 例の奏効例のうち 3 例は治験薬投与終了後における奏効であった（2 例は SD から PR、1 例は SD から PR を達成後に CR）。

B 群の 7 例（30.4%）を含む 14 例（16.1%）の被験者が SD を達成した。B 群の 6 例（26.1%）を含む 9 例（10.3%）の被験者が持続期間 24 週以上の SD を達成した。

B 群で SD が 24 週以上持続した 2 例（8.7%）は、Ipilimumab の投与中止後も腫瘍量が緩やかに低下し続け、治験終了時には PR に近い腫瘍量の減少が確認された。これらの被験者は治験終了時点においても SD が確認されており、SD の持続期間（治験薬投与開始から PD が確認されるまでの期間）は、それぞれ 351 日、379 日であった。

表 2.7.6.2-1 有効性の主要評価項目（治験実施計画書に適合した対象集団）

| Parameter | Group A-SD (N = 30) | Group A-MD (N = 34) | Group B (N = 23) | Total (N = 87) |
|---|---|---|---|---|
| **BOR, n (%)** | | | | |
| Complete response | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (1.1) |
| ≥ 24 weeks in duration | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (1.1) |
| Partial response | 1 (3.3) | 1 (2.9) | 1 (4.3) | 3 (3.4) |
| ≥ 24 weeks in duration | 1 (3.3) | 1 (2.9) | 1 (4.3) | 3 (3.4) |
| Stable disease | 3 (10.0) | 4 (11.8) | 7 (30.4) | 14 (16.1) |
| ≥ 24 weeks in duration | 1 (3.3) | 2 (5.9) | 6 (26.1) | 9 (10.3) |
| Progressive disease | 21 (70.0) | 25 (73.5) | 9 (39.1) | 55 (63.2) |
| Missing | 5 (16.7) | 4 (11.8) | 5 (21.7) | 14 (16.1) |
| BORR, % | 3.3 | 2.9 | 8.7 | 4.6 |
| 95% CI[a] | (0.1 - 17.2) | (0.1 - 15.3) | (1.1 - 28.0) | (1.3 - 11.4) |

[a] Computed using the Clopper and Pearson method

Key: BOR = Best overall response; BORR = Best overall response rate; CI = confidence interval

表 2.7.6.2-2 有効性の副次評価項目（治験実施計画書に適合した対象集団）

| Parameter | Group A-SD (N = 30) | Group A-MD (N = 34) | Group B (N = 23) | Total (N = 87) |
|---|---|---|---|---|
| Time to Response[a,b] | N = 1 | N = 1 | N =2 | N = 4 |
| Median (95% CI), days | --[c] | --[d] | 103 (73,133) | 123 (73, 167) |
| Duration of Response[b,e] | N = 1 | N = 1 | N = 2 | N = 4 |
| Median (95% CI), days | --[c] | --[d] | 271 (267+,275+) | 256.5 (211+,275+) |
| Duration of SD[f] | N = 3 | N = 4 | N = 7 | N = 14 |
| Median (95% CI), days | 109 (67,395) | 114.5 (29,172) | 194 (190,351) | 181 (99,246) |
| DCR (CR + PR + SD)[g] | N = 4 | N = 5 | N = 9 | N = 18 |
| % (95% CI) | 13.3 (3.8,30.7) | 14.7 (5.0,31.1) | 39.1 (19.7,61.5) | 20.7 (12.7,30.7) |
| DCR (≥ 24 weeks)[g] | N = 2 | N = 3 | N = 8 | N = 13 |
| % (95% CI) | 6.7 (0.8, 22.1) | 8.8 (1.9,23.7) | 34.8 (16.4,57.3) | 14.9 (8.2,24.2) |
| PFS[b] | N = 30 | N = 34 | N = 23 | N = 87 |
| Median (95% CI), days | 50 (50,56) | 81 (46,106) | 95 (78,246) | 65 (51,79) |
| PFS Rate at Week 12[b] | N = 3 | N = 14 | N = 16 | N = 33 |
| % (95% CI) | 10 (2.1,26.5) | 41.2 (24.6,59.3) | 69.6 (47.1,86.8) | 37.9 (27.7,49.0) |
| PFS Rate at Week 24[b] | N = 2 | N = 2 | N = 8 | N = 12 |
| % (95% CI) | 6.7 (0.8,22.1) | 5.9 (0.7,19.7) | 34.8 (16.4,57.3) | 13.8 (7.3,22.9) |
| PFS Rate at Week 48[b] | N = 2 | N = 1 | N = 4 | N = 7 |
| % (95% CI) | 6.7 (0.8,22.1) | 2.9 (0.1,15.3) | 17.4 (5.0,38.8) | 8.0 (3.3,15.9) |
| PFS Rate at Week 52[b] | N = 2 | | N = 2 | N = 4 |
| % (95% CI) | 6.7 (0.8,22.1) | 0 | 8.7 (1.1,28.0) | 4.6 (1.3,11.4) |
| TTP[b,h] | N = 30 | N = 34 | N = 23 | N = 87 |
| Median (95% CI), days | 50 (50,56) | 81 (46,106) | 95 (78,246) | 65 (51,81) |

[a] Defined as the time from the first administration of study drug to the time of the first confirmed CR/PR for BOR = CR/PR subjects only.

[b] 95% CI computed using the Brookmeyer and Crowley method

[c] Only 1 PR; the time to response was 167 days and the duration of response was 211+ days.

[d] Only 1 PR; the time to response was 113 days and the duration of response was 246 days.

[e] Defined as the time from the first confirmed CR/PR to the time of the first PD for BOR = CR/PR subjects only.
[f] Defined as the time from the first administration of study drug to the time of the first assessment of PD for the last assessment of BOR = SD subjects only
[g] 95% CI computed using the Clopper and Pearson method
[h] Calculated as the time from the first administration of study drug to the time of the first assessment of PD
Key: CI = confidence interval; SD = stable disease; DCR = disease control rate; CR = complete response; PR = partial response; PFS = progression-free survival; TTP = time to progression; + = ongoing at study end

## 安全性

進行期悪性黒色腫における Ipilimumab の耐容性が確認された（表 2.7.6.2-3）。

最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象は 3 投与群で同様であり、事前に Ipilimumab の作用から予測できる、消化管、皮膚、内分泌系の irAE が認められた。

本治験でみられた irAE は、重度及び重篤な有害事象を含めて、ほとんどが医学的に管理可能及び可逆的であり、後遺症は確認されなかった。

- 最もよくみられた（いずれかの投与群で 5%以上）治験薬と関連のある重度（Grade 3 又は 4）の有害事象は、A-SD 群で認められず、A-MD 群で、下痢（3 例、8.8%）及び大腸炎（2 例、5.9%）、B 群で、下痢、大腸炎及び発疹（いずれも 2 例、8.3%）であった。
- 最もよくみられた（いずれかの投与群で 5%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は、A-SD 群で認められず、A-MD 群で下痢及び大腸炎（いずれも 2 例 5.9%）、B 群で下痢及び大腸炎（いずれも 2 例、8.3%）であった。B 群の 1 例の被験者は大腸炎に続けて結腸穿孔を発現したため、結腸切除の必要があった。
- 最もよくみられた治験薬と関連のある治験薬投与中止に至った有害事象は大腸炎（A-MD 群 2 例 5.9%、B 群 2 例 8.3%）であった。
- 治験責任医師により治験薬との関連が否定された死亡が 2 例（2.3%）に報告された。死因は突然心停止が 1 例（A-SD 群、剖検の結果より死因は動脈硬化性心血管疾患と判断された）及び原疾患進行が 1 例（A-MD 群）であった。
- 臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、尿検査など）、胸部レントゲン、KPS、バイタルサイン、身体検査、治験実施計画書で計画された眼科的検査では、一貫性のある又は臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。
- 2 例（2.3%）の被験者で治験薬の投与中に注入に伴う有害事象と考えられる軽度の有害事象が発現した。1 例（A-SD 群、10 mg/kg コホート）では、治験薬の注入中に認められた Grade 1 の顔面腫脹及び咽喉刺激感であり、1 例（B 群）では、治験薬注入後に認められた Grade 1 の耳不快感であった。2 例の被験者は共に後遺症なしで回復した。

免疫原性評価の結果、抗 Ipilimumab 抗体反応が 5 例の被験者で認められた。本報告書の作成時点では、これらの結果は未確定であった。

表 2.7.6.2-3 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| Parameter | Group A-SD (N = 30) n (%) | Group A-MD (N = 34) n (%) | Group B (N = 24) n (%) | Total (N = 88) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Treatment-emergent AE[a] | 30 (100.0) | 33 (97.1) | 24 (100.0) | 87 (98.9) |
| Grade 3 or 4 | 10 (33.3) | 15 (44.1) | 10 (41.7) | 35 (39.8) |
| Serious | 8 (26.7) | 12 (35.3) | 6 (25.0) | 26 (29.6) |
| Treatment-related AE | 27 (90.0) | 25 (73.5) | 24 (100.0) | 76 (86.4) |
| Grade 3 or 4 | 4 (13.3) | 7 (20.6) | 6 (25.0) | 17 (19.3) |
| Serious | 1 (3.3) | 3 (8.8) | 5 (20.8) | 9 (10.2) |
| irAE | 20 (66.7) | 22 (64.7) | 21 (87.5) | 63 (71.6) |
| Grade 3 or 4 | 1 (3.3) | 5 (14.7) | 6 (25.0) | 12 (13.6) |
| Serious | 0 | 3 (8.8) | 3 (12.5) | 6 (6.8) |
| Deaths | 1 (3.3) | 1 (2.9) | 0 | 2 (2.3) |
| AE leading to discontinuation of study therapy | 0 | 3 (8.8) | 5 (20.8) | 8 (9.1) |

Key: AE = adverse event; irAE = immune-related AE

[a] Defined as a sign or symptom that emerged during treatment or within 70 days of the last dose of the study drug, having been absent pre treatment or that had worsened relative to the pre-treatment state

## 薬物動態

Ipilimumab の血漿中濃度は A-MD 群で Day 113 まで、A-SD 群で Day 43 まで、B 群で Day 134 まで過半数の被験者で測定可能であった。

Cmax、AUC(0-504hr)、AUC(0-∞)、及び T-HALF による総曝露量は、[redacted]の 2.8 mg/kg コホートと[redacted]の 3 mg/kg コホートで類似しており、両製剤の生物学的利用率は類似していると考えられた（表 2.7.6.2-4）。

A-MD 群において、2.8 mg/kg コホート及び 3.0 mg/kg コホートの Day 1 及び Day 57 における Cmax の平均値は類似していた。5 mg/kg コホートの Day 1 及び Day 57 の Cmax の平均値は、2.8 mg/kg コホートと比較して約 2 倍であり、個体間で変動が大きかった。各投与群における全投与期間を通じた Tmax の中央値は、投与後 1.75～3.75 時間であった。Tmax の中央値及び Tmax と投与量の関係について、特定の傾向は認められなかった。2.8 mg/kg コホート及び 3.0 mg/kg コホートでは、曝露量の推定値である AUC［AUC(0-504hr)、AUC(0-t)、AUC(0-∞)］の Day 1 における平均値はいずれも類似していた。全ての投与量で、Day 85 における AUC(0-504hr)の平均値から、ある程度の蓄積が示唆された。T-HALF、Vdss、CL の平均値は、2.8 mg/kg コホート及び 3.0 mg/kg コホートで類似していた。

A-SD 群では、Day 1 の Ipilimumab 単回投与後の血漿中濃度は、過半数の被験者で Day 43 まで測定可能であり、一次指数関数的に減少した。血漿中濃度の変動は用量コホート間で類似していた。全ての投与群において、Tmax の中央値は投与後 2.0～3.25 時間であった。Tmax と投与量の間に特定の傾向は認められなかった。Cmax 及び AUC の平均値は、用量増加に伴い、用量比例的な増加を下回った増加を示したが、AUC(0-504hr)に関するパワー・モデルの傾きの 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内に収まった。用量の増加に伴い、T-HALF 値が減少する傾向がわずかに認め

られた。用量の増加に伴い、CL 値が増加する傾向がわずかに認められた。Vdss では用量の増加に伴う特定の傾向は認められなかった。Cmax、AUC(0-∞)、AUC(0-t)は、用量増加に伴い用量比例的な増加を下回った増加を示したが、AUC(0-504hr)については一貫して用量線形性が認められた。

B 群では、過半数の被験者で 4 回目の投与後の詳細な濃度－時間データが得られ、血漿中濃度は最終投与後概ね一次指数関数的に減少した。A-SD 群の 10 mg/kg 単回投与コホートの結果を B 群と比較し、単回投与後と反復投与後の PK を比較した。10 mg/kg 反復投与後の Tmax の中央値、Cmax の平均値及び AUC(0-504hr)の平均値は、10 mg/kg 単回投与後に比べ高かった。10 mg/kg 反復投与後の T-HALF の平均値及び CL の平均値は、10 mg/kg 単回投与後に比べ低かった。反復投与後では、AUC(0-504hr)のみが報告された。AUC(0-504hr)は定常状態での AUC と同等である。トラフ濃度の結果より、2 回目の投与後のわずかな蓄積が示唆された。

表 2.7.6.2-4 [redacted]及び[redacted]IpilimumabのPKパラメーター（薬物動態評価対象集団）

| Parameter | [redacted] - Reference Geometric Mean (N = 12) | [redacted] - Test Geometric Mean (N = 13) | Ratio | 90% CIs |
|---|---|---|---|---|
| Cmax (µg/mL) | 84.5 | 79.9 | 94.5 | 79.1, 112.9 |
| AUC(0-504hr) (µg.hr/mL) | 12384.0 | 12081.0 | 97.6 | 75.4, 126.3 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ (µg.hr/mL) | 19597.0 | 19583.0 | 99.9 | 67.7, 147.5 |
| T-HALF (hr) | 366.0 | 346.0 | 94.7 | 69.2, 129.7 |

Key: CI = confidence interval

薬力学

全血における末梢血単核球（PBMCs）のフローサイトメトリーの結果から、Ipilimumab は、末梢血 T 細胞サブセットの明らかな増加、枯渇又は広範囲の活性化に関与しないことが示された。

各投与群における末梢血リンパ球での CD3、CD3/4、CD3/8、CD19、CD4/CD25、CD8/CD25、CD14、CD3/16+56、CD4/CD69、CD8/69 の平均絶対値及び割合、並びに CD4/CD8 比は類似しており、ベースラインからの変化に一貫した傾向は認められなかった。

特に高用量コホートで、Ipilimumab の投与後に HLA-DR を発現する CD4+及び CD8+T 細胞の割合が増加した。Ipilimumab 活性に対する潜在的薬力学的マーカーとして破傷風ワクチンへの体液性応答を探索的に解析したが、結論には至らなかった。

## 結論

- Ipilimumab は臨床効果を示し、進行期悪性黒色腫に対して耐容可能な安全性プロファイルを有した。
- 3 つの投与群いずれでも、奏効が 24 週間以上持続した被験者が認められた。

- Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに 4 回投与した B 群（23 例）では、1 例の被験者で CR、1 例の被験者で PR 及び 7 例の被験者で SD を認め、奏効率が 8.7%（95%信頼区間= 1.1%、28.0%）、病勢コントロール率が 39.1%（95%信頼区間= 19.7%、61.5%）であった。
  - CR 及び PR は持続性が認められ（それぞれ 267 日及び 275 日）、治験終了時に継続していた。
  - B 群において、6 例（26.1%）の被験者で 24 週以上持続した SD が認められた。このうち 2 例（8.7%）は、Ipilimumab の投与中止後も腫瘍量が緩やかに低下し続け、治験終了時には PR に近い腫瘍量の減少が確認された。
- Ipilimumab 20 mg/kg までの単回投与及び 10 mg/kg までの 3 週ごと計 4 回の反復投与では Ipilimumab の過去の試験と同様な耐容可能な安全性プロファイルが認められた。単回投与後の MTD は決定できなかった（A-SD 群）。
- 最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象は、消化管、皮膚、内分泌系の irAE などであり、Ipilimumab の影響として事前に予測されたものであった。本治験でみられた irAE は、重度及び重篤な有害事象を含めて、ほとんどが医学的に管理可能及び可逆的であり、後遺症は確認されなかった。B 群の 1 例の被験者は大腸炎に続けて結腸穿孔を発現したため、結腸切除の必要があった。
- 主要な infusion reaction は報告されなかった。予備的なスクリーニングアッセイを用いて免疫原性を評価した結果、抗 Ipilimumab 抗体反応が認められたのは 88 例中 5 例の被験者であった。
- 3 週ごとの 10 mg/kg までの投与において、Ipilimumab の PK プロファイルは、ほぼ用量線形性を示し、蓄積はわずかであった。
- [redacted]及び[redacted]の Ipilimumab で PK プロファイルは類似しており、以降の試験における[redacted]の Ipilimumab の使用が支持された。

### 2.7.6.3 CA184007 試験（参考資料）

**試験の標題**：切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab と経口ブデソニドの予防投与の併用時と非併用時の安全性を比較したランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：6 ヵ国 11 施設

**試験期間**： **試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（生存追跡期間のカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

**試験の相**：第 2 相

## 目的

### 主要目的

Ipilimumab 10 mg/kg の静脈内投与と経口ブデソニドの予防投与又はプラセボを併用した際の Grade 2 以上の下痢の発現割合を推定すること。

### 副次目的

- Ipilimumab 10 mg/kg と経口ブデソニドの予防投与又はプラセボを併用した際の modified World Health Organization（mWHO）規準に基づく奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］を評価すること。
- Ipilimumab 10 mg/kg 投与後の病勢コントロール率［最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）であった被験者の割合］、Week 12 の無増悪生存率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、1 年生存率、奏効期間、奏効期間が 24 週以上の被験者の割合及び奏効までの期間を推定すること。
- Ipilimumab 10 mg/kg と経口ブデソニドの予防投与又はプラセボを併用した際の安全性を評価すること。
- 予後因子を特定するため、投与開始前の腫瘍生検（任意に実施）における mRNA、蛋白質及び顕微鏡所見を評価すること。
- 投与開始前と投与後の腫瘍生検（任意に実施）における mRNA、蛋白質及び顕微鏡所見並びに末梢血単核球の機能分類を比較すること。
- Grade 2 以上の下痢及び Grade 2 以上の大腸炎の発現割合を評価すること。
- 組織学的検査における大腸炎の発現割合並びに組織学的検査における大腸炎と Grade 2 以上の下痢及び Grade 2 以上の大腸炎の関係を探索すること。
- Grade 2 以上の下痢の予測因子を特定するため、便及び血清サンプルを分析すること。
- 母集団薬物動態解析を行うこと。

## 試験デザイン

CA184007 試験（以下、本試験）は二重盲検、ランダム化、多施設共同試験であり、全身療法の治療歴を有する又は未治療の悪性黒色腫患者を対象とした。被験者を悪性黒色腫に対する前治療の免疫療法の有無により層別化し、Ipilimumab＋ブデソニド群又は Ipilimumab＋プラセボ群に 1：1 の比率でランダムに割り付けた。

本試験は 24 週間の導入期を有し、導入期では Ipilimumab を Week 10 まで 3 週ごとに計 4 回投与し、Week 12 から Week 24 まで 4 週ごとに腫瘍評価を行った。Grade 2 以上の下痢又は他の免疫に関連した有害事象（irAE）が認められた場合、ブデソニド又はプラセボの投与を中止することとした。導入期終了時に維持期への移行基準を満たした被験者は、維持期へ移行可能とした。維持期では、Ipilimumab を 12 週ごと（Week 24、36、48～）に投与した。

Week 12 の腫瘍縮小効果が CR、PR 又は SD であり、その後に進行（PD）が認められた被験者は、治験責任医師の判断により CA184025 試験へ移行し、臨床状態に応じて Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の再導入を受けることが可能であった。

本試験の終了後、CA184025 試験への移行基準が改訂され、本試験に参加したすべての被験者が CA184025 試験へ移行可能となった。移行基準を満たさない被験者や詳細なデータが入手できない被験者であっても生存データを収集することで、本試験終了後に死亡した可能性のある被験者を含む全被験者の生存追跡調査が可能となった。また、被験者と連絡がとれない場合、地域の関連法令及び治験審査委員会／倫理委員会の許可があれば、治験責任医師又は紹介された医師から生存データの収集を行うことが可能となった。本試験又は CA184025 試験のいずれかで収集したデータを用い、OS の解析結果を更新した。

導入期又は維持期に PD が認められたが CA184025 試験の再導入期への移行基準を満たさない被験者又は CA184025 試験への移行を希望しない被験者は、いずれも追跡調査期へ移行した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

目標被験者数として各群 50 例を計画した。

ランダム化された 115 例（Ipilimumab＋ブデソニド群 58 例、Ipilimumab＋プラセボ群 57 例）全例が治験薬の投与を受け、有効性及び安全性の解析対象とされた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女で、組織学的又は細胞学的診断によりステージ III 又は IV の悪性黒色腫と確定診断された患者で、測定可能病変を有し、4 ヵ月以上の生存が期待でき、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab 10 mg/kg（ロット番号：[redacted]544、[redacted]599、[redacted]359）を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごと（Week 24、36、48～）に投与し、それぞれ 90 分かけて静脈内投与した。

ブデソニド（ロット番号：[redacted]389）又はプラセボ（ロット番号：[redacted]379）は、Week 12 までは 3 カプセル（ブデソニド 9 mg 又はプラセボ）、その後 Week 14 までは 2 カプセル（ブデソニド 6 mg 又はプラセボ）、その後 Week 16 までは 1 カプセル（ブデソニド 3 mg 又はプラセボ）を 1 日 1 回投与した。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

## 評価項目

腫瘍縮小効果は、mWHO 規準に基づき独立レビュー委員会（IRC）又は治験責任医師が評価した。IRC による評価を主要な評価として扱った。探索的評価項目として、免疫関連効果判定規準を用いた評価を行った。免疫関連効果判定規準は、PD の前後における Ipilimumab の臨床効果を体系的に分類するため、mWHO 規準を元に作成された。免疫関連効果についても IRC による評価を行った。

安全性の評価では、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）を用いて有害事象、身体所見及び臨床検査値の評価を行った。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 12.1 を使用した。治験薬と関連のある有害事象のうち、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられる事象を irAE と定義し、消化管、肝臓、皮膚、内分泌、神経系及びその他の 6 項目に分類して評価した。

独立データモニタリング委員会を設置し、安全性、治験実施状況及びリスク／ベネフィットを継続的に評価した。

Ipilimumab の薬物動態は、血清中濃度－時間データより評価した。

下痢及び大腸炎と内視鏡及び組織学的検査結果の関係を探索した。

## 統計手法

主要評価項目である導入期の Grade 2 以上の下痢の発現割合は、最終のランダム化例の Week 24 完了時に解析した。Week 24 までの各群の Grade 2 以上の下痢の発現割合及びその正確な両側 95%信頼区間並びに群間差の両側 95%信頼区間を算出した。

奏効率及び病勢コントロール率の正確な両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。

OS は治験薬投与開始日から死亡までの期間と定義した。解析時に生存していた被験者は、最終生存確認日にて打ち切りとした。OS の解析は、奏効率のデータベースロック時のデータ（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び追跡調査により更新したデータ（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）について、それぞれ行った。追跡調査により更新した被験者の生存情報及び死亡日又は最終生存確認日は、本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを使用した。

OS は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値の両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。1 年生存率、18 ヵ月生存率及び 2 年生存率は、治験薬投与開始日からそれぞれ、1 年、18 ヵ月及び 2 年後に被験者が生存している率と定義し、本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを使用した。これらの生存率は Kaplan-Meier 法により推定し、その両側 95%信頼区間をブートストラップ法により算出した。OS 及び生存率は、各群の悪性黒色腫の既治療例及び未治療例それぞれについても算出した。また、ベースライン時の M 分類が M1c であった被験者のうち、ベースライン時の乳酸脱水素酵素が基準値上限以下であった被験者及び基準値上限を超えていた被験者について、既治療例及び未治療例それぞれの OS の Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。

免疫関連効果に関する評価項目（免疫関連効果判定規準に基づく最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率）は、mWHO 規準に基づく評価項目と同様の方法で解析した。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性について要約統計量を算出した。

有害事象、irAE 及び臨床検査値は最異常 Grade 別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

115 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。奏効率のデータベースロック時点ですべての被験者が本試験の導入期及び維持期における Ipilimumab の投与を終了しており、一部の被験者は CA184025 試験へ移行して Ipilimumab の投与を継続していた。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は投与群間で同様であった。

ほとんどの被験者が男性（70.4%）及び白人（95.7%）であり、年齢の中央値は 59 歳であった。ECOG PS は 1 例を除き 0 又は 1 であった。登録時の M 分類は半数近くの被験者で M1c であった。

ベースライン時の治験責任医師による評価では、ランダム化例のほとんど（Ipilimumab＋ブデソニド群 74.1%、Ipilimumab＋プラセボ群 70.1%）が 2 つ以上の病変を有していた。1 例（Ipilimumab＋プラセボ群）を除くすべての被験者で 1 つ以上の標的病変が認められ、半数近くの被験者（Ipilimumab＋ブデソニド群 46.5%、Ipilimumab＋プラセボ群 42.1%）で 4 つ以上の標的病変が認められた。

転移性悪性黒色腫に対する前治療として全身療法を受けていなかった被験者（インターフェロンによる補助療法は除く）は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 21 例（36.2%）、Ipilimumab＋プラセボ群で 32 例（56.1%）であった。

### 曝露の状況

ほとんどの被験者（Ipilimumab＋ブデソニド群 58 例中 51 例、Ipilimumab＋プラセボ群 57 例中 51 例）は導入期の投与のみを受けた。半数以上の被験者（Ipilimumab＋ブデソニド群 55%、Ipilimumab＋プラセボ群 61%）が導入期に 4 回の Ipilimumab 投与を受けた。

## 有効性

### 奏効率

IRC 評価による奏効率を表 2.7.6.3-1 に示した。

IRC 評価による奏効例 16 例中 14 例（Ipilimumab＋ブデソニド群 7 例中 6 例、Ipilimumab＋プラセボ群 9 例中 8 例）では奏効率のデータベースロック時点で奏効が持続しており、奏効期間は Ipilimumab＋ブデソニド群で 0.99 ヵ月以上～10.15 ヵ月以上、Ipilimumab＋プラセボ群で 0.95 ヵ月以上～8.3 ヵ月以上であった。これらの 14 例はいずれも奏効率のデータベースロック時点（最終の投与例の Week 24 完了時）で打ち切りとされた。

治験責任医師の評価による奏効率は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 22.4%（95%信頼区間：12.5～35.3%）、Ipilimumab＋プラセボ群で 15.8%（95%信頼区間：7.5～27.9%）であった。

IRC 評価による奏効率は、いずれの投与群でも既治療例と未治療例で同様であった。Ipilimumab＋ブデソニド群では、既治療例の奏効率は 13.5%（95%信頼区間：4.5～28.8%）、未治療例の奏効率は 9.5%（95%信頼区間：1.2～30.4%）であった。Ipilimumab＋プラセボ群では、既治療例の奏効率は 16.0%（95%信頼区間：4.5～36.1%）、未治療例の奏効率は 15.6%（95%信頼区間：5.3～32.8%）であった。

IRC 評価で PD と判定された被験者のうち、Ipilimumab＋ブデソニド群の 21 例及び Ipilimumab＋プラセボ群の 18 例では PD と判定された後も追跡調査が行われた。このうち Ipilimumab＋ブデソニド群の 1 例及び Ipilimumab＋プラセボ群の 1 例では、PD と判定された後に Ipilimumab 以外の抗がん剤治療の開始前の IRC 評価で PR（再評価で確認せず）が認められた。いずれの被験者も奏効率の分子（表 2.7.6.3-1）には含まれなかった。

表 2.7.6.3-1 IRC評価による奏効率：ランダム化例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | **Ipilimumab+Budesonide N = 58** | **Ipilimumab+Placebo N = 57** |
| Best Overall Response Rate[a] | 7/58 (12.1) | 9/57 (15.8) |
| 95% CI[b] | (5.0, 23.3) | (7.5, 27.9) |
| CR | 1 (1.7) | 0 |
| PR | 6 (10.3)[c] | 9 (15.8)[c] |
| SD | 11 (19.0) | 11 (19.3) |
| PD | 34 (58.6) | 29 (50.9) |
| Unknown | 6 (10.3)[d] | 8 (14.0)[e] |

[a] Number with CR or PR / number of randomized subjects

[b] 2-sided, exact CI (Clopper and Pearson)

[c] 2 additional subjects, one in each group, had unconfirmed PR after a BOR of PD, as assessed by IRC

[d] Unknown = no post-baseline assessments (N = 4), no Week 12 assessment (N = 2)

[e] Unknown = no post-baseline assessments (N = 6), no Week 12 assessment (N = 2)

### OS

OS は 2 回解析を行った。最初の解析は、奏効率のデータベースロック時点（最終の投与例の

Week 24 完了時、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータを用いて行った。最初の解析における追跡期間の中央値は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 5.6 ヵ月、Ipilimumab＋プラセボ群で 6.4 ヵ月であった。

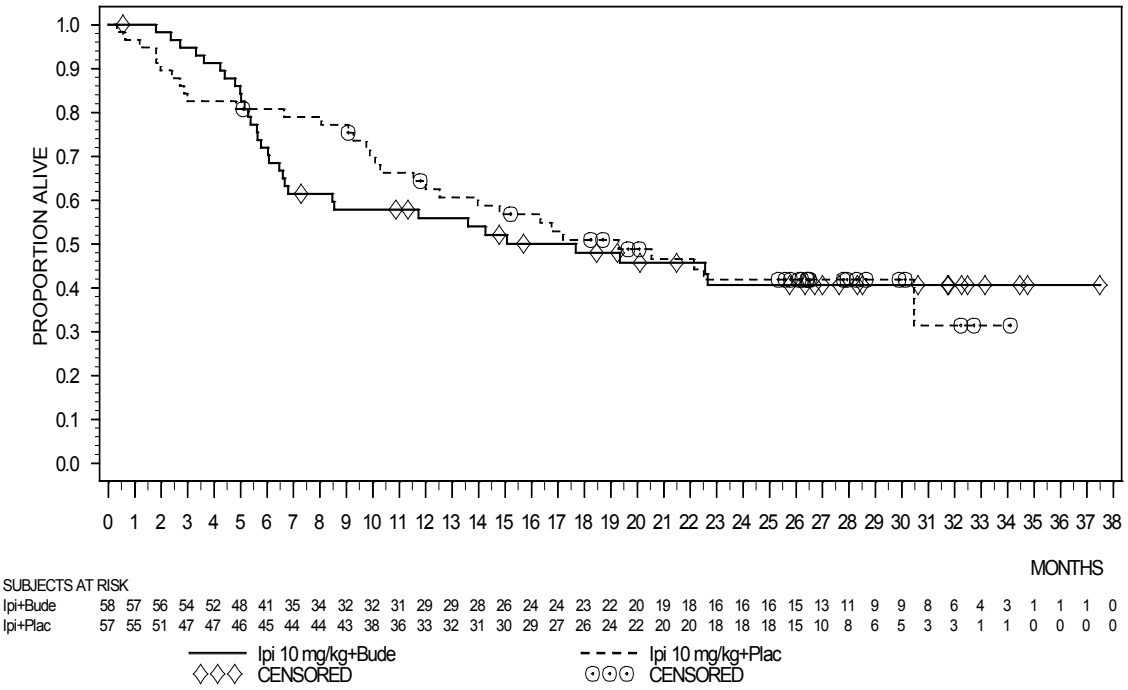
さらに、最初の解析時に生存しており、同意を撤回せず、追跡可能な被験者に対する追跡調査を実施した（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。生存情報の追跡状況は各群の 82%を超える被験者で更新されていた。OS の中央値は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 17.7 ヵ月、Ipilimumab＋プラセボ群で 19.3 ヵ月であった（表 2.7.6.3-2、図 2.7.6.3-1）。既治療例の OS の中央値は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 8.5 ヵ月、Ipilimumab＋プラセボ群で 14.8 ヵ月であった。未治療例の OS の中央値は、Ipilimumab＋ブデソニド群では到達せず、Ipilimumab＋プラセボ群では 30.5 ヵ月であった（表 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-2 OS（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：ランダム化例

| | **Ipilimumab +Budesonide 10 mg/kg** | **Ipilimumab +Placebo 10 mg/kg** |
|---|---|---|
| Per protocol population | N = 58 | N = 57 |
| Duration of follow-up (median, months) | 12.7 | 16.3 |
| Overall survival (median, months) (95% CI) | 17.7 (6.8, --) | 19.3 (12.0, --) |
| Survival rate at 1 year (%) (95% CI) | 55.9 (42.7, 68.8) | 62.4 (49.4, 75.1) |
| Survival rate at 2 years (%) (95% CI) | 40.6 (27.1, 54.4) | 41.8 (28.3, 55.5) |
| | | |
| Pretreated subjects | N = 37 | N = 25 |
| Duration of follow-up (median, months) | 7.3 | 11.5 |
| Overall survival (median, months) (95% CI) | 8.5 (6.1, 22.7) | 14.8 (6.6, 20.5) |
| Survival rate at 1 year (%) (95% CI) | 49.9 (33.3, 66.6) | 50.8 (31.5, 71.1) |
| Survival rate at 2 years (%) (95% CI) | 31.6 (16.5, 47.6) | 24.2 (8.0, 42.8) |
| | | |
| Previously untreated subjects | N = 21 | N = 32 |
| Duration of follow-up (median, months) | 18.5 | 18.5 |
| Overall survival (median, months) (95% CI) | NR (11.7, --) | 30.5 (14.0, --) |
| Survival rate at 1 year (%) (95% CI) | 65.9 (45.0, 85.7) | 71.4 (55.2, 87.2) |
| Survival rate at 2 years (%) (95% CI) | 56.5 (30.6, 81.0) | 56.6 (38.4, 74.3) |

NR = median OS not reached

図 2.7.6.3-1 OS（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：ランダム化例




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Ipi 10 mg/kg+Bude | 32/58 | 17.7 (6.80 - ) |
| Ipi 10 mg/kg+Plac | 32/57 | 19.3 (12.0 - ) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/007/fa_all/blinded/analysis EXTRACT D[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE:[redacted]

病勢コントロール率及び PFS

IRC 評価による病勢コントロール率は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 31.0%、Ipilimumab＋プラセボ群で 35.1%、治験責任医師の評価による病勢コントロール率は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 41.4%、Ipilimumab＋プラセボ群で 31.6%であった。

一部の被験者では SD が長期間持続し、腫瘍量の減少傾向が認められた。mWHO 規準に基づく SD が認められた 22 例（表 2.7.6.3-1）のうち、17 例では標的病変に基づく SD が認められ、17 例中 14 例では IRC による最終評価時に標的病変の総腫瘍量のベースラインからの減少が認められた。

IRC 評価により PD と判定された又は死亡が認められた被験者は Ipilimumab＋ブデソニド群で 44 例（75.9%）、Ipilimumab＋プラセボ群で 42 例（73.7%）であり、PFS の中央値はいずれの投与群でも 2.6 ヵ月であった。

免疫関連効果

免疫関連効果は総腫瘍量のベースラインからの減少として評価され、以下の項目に分類された。

(1) PD 前に減少し、新病変の発現なし
(2) 放射線画像による新病変の発現後に減少
(3) PD 後に減少
(4) 総腫瘍量（標的病変及び新病変）が安定又は緩徐に減少

免疫関連効果を表 2.7.6.3-3 に示した。mWHO 規準に基づき PD と判定された後に奏効を示した一部の被験者と同様に、新病変の発現後に免疫関連効果判定規準による PR（irPR）が認められた被験者は 18 例中 1 例、irPD 後に免疫関連効果判定規準による SD（irSD）が認められた被験者は 27 例中 7 例であった。

標的病変及び新病変の総腫瘍量のベースラインからの 25%以上の減少を伴う irSD は、Ipilimumab＋ブデソニド群で 4 例（6.9%）、Ipilimumab＋プラセボ群で 3 例（5.3%）に認められた。減少率は Ipilimumab＋ブデソニド群で 37.1～80.3%、Ipilimumab＋プラセボ群で 59.0～78.7%であった。

表 2.7.6.3-3 免疫関連効果：ランダム化例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | **Ipilimumab+Budesonide N = 58** | **Ipilimumab+Placebo N = 57** |
| irCR (disappearance of index and new lesions) | 0 | 1 (1.8) |
| irPR[a] | 8 (13.8) | 10 (17.5) |
| Late irPR (after irPD) | 0 | 1 (1.8) |
| irSD | 14 (24.1) | 13 (22.8) |
| irSD and ≥ 25% reduction in tumor burden[b] | 4 (6.9) | 3 (5.3) |
| Late irSD (after irPD) | 1 (1.7) | 2 (3.5) |

[a] ≥ 50% reduction in index and new lesions reported at the time of irPR;
[b] ≥ 25% reduction in index and new lesions reported at the last evaluable tumor assessment

## 安全性

主要評価項目である Grade 2 以上の下痢の発現割合は投与群間で同様であった（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 Grade 2 以上の下痢の発現割合：治験薬投与例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| **Subjects with Grade ≥ 2 Diarrhea[a]** | **Ipilimumab+Budesonide N = 58** | **Ipilimumab+Placebo N = 57** |
| Grade ≥ 2 diarrhea rate[b] | 19/58 (32.8) | 20/57 (35.1) |
| 95% CI[c] | (21.0, 46.3) | (22.9, 48.9) |
| Difference in rate of Grade ≥ 2 Diarrhea[d] | 2.35 | |
| 95% CI[e] | (-15.2, 19.9) | |

[a] Subjects reporting Grade ≥ 2 diarrhea inflammatory events regardless of causality prior to earlier of Week 24 or first maintenance treatment

[b] Subjects with Grade ≥ 2 diarrhea divided by the number of treated subjects

[c] Clopper and Pearson method

[d] Difference in rates between the budesonide group and (minus) the placebo group

[e] Estimate and 95% CI for difference in rate of Grade ≥ 2 diarrhea are computed using the Mantel-Haenszel method, stratified by prior use of immunotherapy (yes vs no) as recorded in the IVRS at randomization

Ipilimumab の安全性プロファイルは Ipilimumab の作用機序を反映しており、投与群間で同様であった（表 2.7.6.3-5）。死亡理由のほとんどは疾患進行であり、治験薬と関連のある死亡は認められなかった。

治験薬と関連のある有害事象の約 90%は irAE であり、Grade 3～4 の治験薬と関連のある有害事象の約 80%は Grade 3～4 の irAE であった。最もよくみられた irAE は皮膚 irAE（> 60%）及び消化管 irAE（> 45%）であった。ほとんどの皮膚 irAE は Grade 1～2 であったが、消化管 irAE 及び肝臓 irAE の半数以上は Grade 3～4 であった。Ipilimumab 投与中に結腸切除を要する消化管穿孔、結腸穿孔又は消化管出血は認められなかった。重度の irAE 及び重篤な irAE は副腎皮質ステロイドの全身投与又は副腎皮質ステロイドと他の免疫抑制剤の併用によりおおむね管理可能であり、数日から数週以内に回復した。

表 2.7.6.3-5 安全性の要約：治験薬投与例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | **Ipilimumab+Budesonide N = 58** | **Ipilimumab+Placebo N = 57** |
| Deaths | 29 (50.0) | 28 (49.1) |
| Cause of death=progressive disease | 26 (44.8) | 25 (43.9) |
| SAEs | 34 (58.6) | 31 (54.4) |
| Drug-related SAEs | 26 (44.8) | 21 (36.8) |
| AEs leading to discontinuation | 15 (25.9) | 18 (31.6) |
| Drug-related AEs | | |
| Any grade | 52 (89.7) | 54 (94.7) |
| Grade 3-4 | 32 (55.2) | 27 (47.4) |
| Immune-related adverse events (irAEs) | | |
| Any grade | 47 (81.0) | 48 (84.2) |
| Grade 3-4 | 24 (41.4) | 22 (38.6) |

Note: Deaths are based on updated follow-up in CA184007; other safety data are based on the per protocol follow-up.

Ipilimumab に対する抗薬物抗体（ADA）が陽性であった被験者は 115 例中 2 例であり、いずれの被験者でも注入に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応は認められなかった。

### 薬物動態

投与例 115 例のうちフル PK サンプリングが実施された 15 例を薬物動態の解析対象とし、15 例中 14 例で T-HALF の算出に十分なデータが得られ、12 例で薬物動態のノンコンパート解析に十分なデータが得られた。T-HALF の平均値は初回投与時で約 9.6 日（N = 14、範囲：6～17 日）、3 回目投与時で約 15.2 日（N = 14、範囲 : 8～29 日）であった。クリアランスの平均値は 19.1 mL/h（N = 11、範囲：10.8～35.7 mL/h）であり、Vss の平均値は 6.0 L（N = 11、範囲：2.4～9.0 L）であった。Vss は小さく、Ipilimumab は主に細胞外液腔に分布することが示唆された。

### 薬力学

いずれの薬力学の評価項目についても投与群間で意味のある差は認められなかった。活性化 T 細胞及びセントラルメモリーT 細胞の割合の平均値の増加及びナイーブ T 細胞の割合の平均値の減少が両群で同程度に認められた。Week 4 及び Week 12 に評価可能なほとんどの被験者で活性化 T 細胞の割合の増加及びナイーブ T 細胞の割合の減少が認められた。被験者別の結果では、活性化 T 細胞の割合の増加はナイーブ T 細胞の割合の減少を伴っていた。Week 4 に CD8 陽性の活性化 T 細胞又はナイーブ T 細胞の割合の変化が認められた被験者では、ほとんどの場合 Week 12 までに割合の変化（増加又は減少）が増大した。

Grade 2 以上の消化管 irAE の発現日と便中カルプロテクチンの増加に相関が認められた。便中カルプロテクチンの測定と近い時期に Grade 2～4 の消化管 irAE を発現した 18 例のうち、17 例ではベースライン又は Week 1 と比較して便中カルプロテクチンが増加していることが確認された。

Grade 2 以上の消化管 irAE を発現した被験者の 5～52%は、いずれかの微生物抗原に対する抗体

が陽性であった。これらの抗体価はベースラインと比べて治験薬投与後に変動が認められた。

治験薬投与後に腫瘍を切除した 1 例では、組織学的検査で腫瘍の壊死及び炎症が認められた。組織学的検査における炎症は、Week 1～2 の結腸生検及び肝炎発現後の肝生検で認められた。Week 24 までの Grade 2 以上の下痢又は大腸炎の発現と結腸の組織学的検査における初期の炎症の徴候に相関が認められた。Ipilimumab に誘発された大腸炎は、既存の炎症性腸疾患の臨床病理学的所見とは区別されると考えられる。

### バイオマーカー

一塩基多型、HLA-A2*0201 又は HLA 遺伝子型と腫瘍縮小効果又は irAE の最異常 Grade との間に明らかな相関は認められなかった。

### 結論

- Ipilimumab 10 mg/kg とブデソニドの予防投与の併用時と Ipilimumab とプラセボの併用時で Grade 2 以上の下痢の発現割合（主要評価項目）の差は認められなかった。
- 既治療又は未治療の進行期悪性黒色腫を有する被験者において、Ipilimumab は抗腫瘍効果を示した。腫瘍量のベースラインからの臨床的に意味のある減少が認められた（mWHO 規準に基づく PD 後の減少を含む）。
- 追跡調査により更新した OS の中央値は Ipilimumab＋ブデソニド群で 17.7 ヵ月、Ipilimumab＋プラセボ群で 19.3 ヵ月であった。1 年生存率及び 2 年生存率は、これまでの試験の結果と比べて高かった。PD 後の PR 及び持続性の SD を含めた長期の奏効が、OS の改善に寄与することが示唆された。
- 治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であり、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられた。最もよくみられた irAE は皮膚 irAE 及び消化管 irAE であった。ほとんどの治験薬と関連のある有害事象は対症療法又はステロイドで管理可能であった。治験薬と関連のある死亡は認められなかった。
- ADA が陽性であった被験者は 115 例中 2 例であり、いずれの被験者でも臨床的に重要な有害事象を伴わなかった。Ipilimumab は T 細胞の活性化及び消化管粘膜の免疫の調節異常（炎症性腸疾患のバイオマーカーの変動、結腸の炎症、下痢及び大腸炎）を誘発した。irAE 又は mWHO 規準に基づく腫瘍縮小効果のバイオマーカーは特定されなかった。Ipilimumab の薬物動態はこれまでの第 1 相試験の結果と同様であった。

### 2.7.6.4 CA184008 試験（参考資料）

**試験の標題**：既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象とした、Ipilimumab 単独療法の多施設共同、単群、第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：欧州及び北米の 50 施設

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（生存追跡期間のカットオフ日:20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

**試験の相**：第 2 相

## 目的

### 主要目的

既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 10 mg/kg を投与した際の modified World Health Organization （mWHO）規準に基づく奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］を推定すること。

### 副次目的

- 病勢コントロール率［最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）であった被験者の割合］を推定すること。
- Week 12 の無増悪生存率を推定すること。
- 無増悪生存期間（PFS）を推定すること。
- 全生存期間（OS）を推定すること。
- 1 年生存率を推定すること。
- 奏効期間を推定し、奏効期間が 24 週以上の被験者の割合を算出すること。
- 奏効までの期間を推定すること。
- Ipilimumab の安全性プロファイルを評価すること。
- 健康関連 QOL を評価すること。
- 母集団薬物動態解析のサンプルを得て解析を行うこと。

## 試験デザイン

CA184008 試験（以下、本試験）はオープンラベル、単群、多施設共同試験であった。本試験は 24 週間の導入期を有し、導入期では Ipilimumab を Week 10 まで 3 週ごとに計 4 回投与し、Week 12 から Week 24 まで 4 週ごとに腫瘍評価を行った。導入期終了時に維持期への移行基準を満たした被験者は、維持期へ移行可能とした。維持期では、進行（PD）が認められるまで腫瘍評価を行い、Ipilimumab を 12 週ごと（Week 24、36、48～）に投与した。

Week 12 の腫瘍縮小効果が CR、PR 又は SD であり、その後に PD が認められた被験者は、治験

責任医師の判断により CA184025 試験へ移行し、臨床状態に応じて Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の再導入を受けることが可能であった。

本試験の終了後、CA184025 試験への移行基準が改訂され、本試験に参加したすべての被験者が CA184025 試験へ移行可能となった。移行基準を満たさない被験者や詳細なデータが入手できない被験者であっても生存データを収集することで、本試験終了後に死亡した可能性のある被験者を含む全被験者の生存追跡調査が可能となった。また、被験者と連絡がとれない場合、地域の関連法令及び治験審査委員会／倫理委員会の許可があれば、治験責任医師又は紹介された医師から生存データの収集を行うことが可能となった。本試験又は CA184025 試験のいずれかで収集したデータを用い、OS の解析結果を更新した。

### 被験者数（計画時及び解析時）

目標被験者数として 150 例を計画した。150 例の被験者数では、奏効例が 23 例以上（奏効率が 15.3%以上）であった場合、奏効率の正確な両側 95%信頼区間の下限は 10%以上であった。

155 例が治験薬を投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

### 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

病理組織学的診断によりステージ III 又は IV の悪性黒色腫と確認され、mWHO 規準に基づく測定可能病変を有する 16 歳以上の男女で、インターロイキン-2、ダカルバジン、パクリタキセル、カルボプラチン、fotemustine 又はテモゾロミドのいずれかによる前治療中又は治療後に PD がみられた患者。また、16 週以上の生存が期待でき、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者。

### 治験薬及び投与方法

#### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab 10 mg/kg（ロット番号 : [redacted]544、[redacted]599、[redacted]359）を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごと（Week 24、36、48～）に投与し、それぞれ 90 分かけて静脈内投与した。Ipilimumab の投与は、同意撤回、mWHO 規準に基づく PD、投与中止に至る毒性の発現、他の抗がん剤治療の開始又は奏効率のデータベースロックまで継続することとした。

#### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

### 評価項目

腫瘍縮小効果は、mWHO 規準に基づき独立レビュー委員会（IRC）又は治験責任医師が評価した。IRC による評価を主要な評価として扱った。探索的評価項目として、免疫関連効果判定規準

を用いた評価を行った。免疫関連効果判定規準は、PD の前後における Ipilimumab の臨床効果を体系的に分類するため、mWHO 規準を元に作成された。免疫関連効果についても IRC による評価を行った。

安全性の評価では、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）を用いて有害事象、身体所見及び臨床検査値の評価を行った。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 12.1 を使用した。治験薬と関連のある有害事象のうち、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられる事象を免疫に関連した有害事象（irAE）と定義し、消化管、肝臓、皮膚、内分泌、神経系及びその他の 6 項目に分類して評価した。

独立データモニタリング委員会を設置し、安全性、治験実施状況及びリスク／ベネフィット比を継続的に評価した。

Ipilimumab の薬物動態は、血清中濃度－時間データより評価した。

健康関連 QOL は、European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 質問票を用いてベースライン時及び規定された時点に評価した。

## 統計手法

奏効率及び病勢コントロール率の正確な両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。PFS は治験薬投与開始日から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。

OS は治験薬投与開始日から死亡までの期間と定義した。解析時に生存していた被験者は、最終生存確認日にて打ち切りとした。OS の解析は、治験実施計画書に基づくデータ及び追跡調査により更新したデータについて、それぞれ行った。追跡調査により更新した被験者の生存情報及び死亡日又は最終生存確認日は、本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを使用した。OS は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。1 年生存率、18 ヵ月生存率及び 2 年生存率は、治験薬投与開始日からそれぞれ、1 年、18 ヵ月及び 2 年後に被験者が生存している率と定義し、本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを使用した。これらの生存率は Kaplan-Meier 法により推定し、その両側 95%信頼区間をブートストラップ法により算出した。

免疫関連効果に関する評価項目（免疫関連効果判定規準に基づく最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率）は、mWHO 規準に基づく評価項目と同様の方法で解析した。

人口統計学的特性、ベースライン時の特性及び健康関連 QOL について要約統計量を算出した。

有害事象、irAE 及び臨床検査値は最異常 Grade 別に要約した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録され、治験薬の投与を受けた被験者は 155 例であった。主要評価項目（奏効率）のデータ

ベースロック時点ですべての被験者が本試験の導入期及び維持期における Ipilimumab の投与を終了しており、一部の被験者は CA184025 試験へ移行して Ipilimumab の投与を継続していた。

被験者の約半数（51.6%）が男性で、99.4%が白人であり、年齢の中央値は 59 歳（範囲：26～85 歳）であった。

ベースライン時の治験責任医師による評価では、すべての被験者が切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫を有しており、ステージ IV の被験者は 147 例（94.8%）、M 分類が M1c の被験者は 86 例（55.5%）であった。ほとんどの被験者（130 例、83.9%）が 2 つ以上の病変を有していた。1 例を除くすべての被験者で 1 つ以上の標的病変が認められ、4 つ以上の標的病変が認められた被験者は 82 例（52.9%）であった。

ほとんどの被験者（153 例、98.7%）は転移に対する前治療として 1 つ以上の全身療法を受けており、126 例（81.3%）は前治療に対して不応であった。ほとんどの被験者（153 例、98.7%）に癌関連の手術歴があり、放射線療法による前治療を受けていた被験者は 40 例（25.8%）、免疫療法による前治療を受けていた被験者は 89 例（57.4%）であった。

### 曝露の状況

ほとんどの被験者（136 例、87.7%）は導入期の投与のみを受けており、維持期の投与を受けた被験者は 19 例（12.3%）であった。試験期間中に 4 回以上の Ipilimumab 投与を受けた被験者は 96 例（62.0%）であった。

### 有効性

#### 奏効率（主要評価項目）

奏効率は IRC の評価で 5.8%（95%信頼区間：2.7～10.7%）、治験責任医師の評価で 11.0%（95%信頼区間：6.5～17.0%）であった（表 2.7.6.4-1）。IRC 評価による奏効率の 95%信頼区間の下限は、治験実施計画書で規定した 10%を上回らなかった。IRC 評価による奏効例 9 例はいずれも PR（腫瘍量がベースラインから 50%以上減少）を示していた。これらの 9 例中 5 例では奏効率のデータベースロック時点で奏効が持続しており、奏効期間はそれぞれ 2.6、2.8（2 例）、3.7 及び 4.2 ヵ月以上であった。

mWHO 規準に基づき PD と判定された被験者のうち、43 例では PD と判定された後も追跡調査が行われた。43 例中 6 例では PD と判定された後の IRC 評価で PR が認められ、いずれも最終評価時の腫瘍量がベースラインから 50%以上減少しており、6 例中 3 例では再評価により PR が確認された。

表 2.7.6.4-1 奏効率（主要評価項目）：治験薬投与例

| | 10 mg/kg Ipilimumab N = 155 | |
|---|---|---|
| | **IRC Assessment** | **Investigator Assessment** |
| Best overall response rate (BORR), n/N (%)[a] | 9/155 (5.8) | 17/155 (11.0) |
| 95% CI[b] | (2.7, 10.7) | (6.5, 17.0) |
| Best overall response, n (%) | | |
| Complete response, CR | 0 | 2 (1.3) |
| Partial response, PR | 9 (5.8) | 15 (9.7) |
| Stable disease, SD | 33 (21.3) | 36 (23.2) |
| Progressive disease, PD | 87 (56.1) | 79 (51.0) |
| Unknown[c] | 26 (16.8) | 23 (14.8) |

[a] Number of subjects with CR or PR / Number of treated subjects;

[b] 2-sided, exact confidence interval (Clopper and Pearson);

[c] Unknown = subjects with only baseline measurements (n = 24), no Week 12 assessment (n = 1); early censoring therapy (n = 1)

OS

OS では 2 種類の解析を行った。最初の解析は、治験実施計画書に基づく奏効率のカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最終の投与例の Week 24）のデータを用いて行った。最初の解析における追跡期間の中央値は 5.5 ヵ月であり、80 例が中央値に到達する前に打ち切りとされた。

さらに、最初の解析時に生存しており、追跡可能かつ追跡調査の同意が得られた被験者を対象として、本試験又は CA184025 試験のいずれかで得られた最新のデータを用いた解析を実施した（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。生存情報の追跡状況は 155 例中 145 例（93.6%）で更新されていた（死亡又は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に生存を確認）。追跡調査により更新した解析における追跡期間の中央値は 10.1 ヵ月であり、4 例が中央値に到達する前に打ち切りとされた。109 例（70.3%）が死亡しており、OS の中央値は 10.2 ヵ月（95%信頼区間：7.6～16.3 ヵ月）であった（図 2.7.6.4-1）。1 年生存率は 47.2%（95%信頼区間：39.5～55.1%）、2 年生存率は 32.8%（95%信頼区間：25.4～40.5%）であった（表 2.7.6.4-2）。

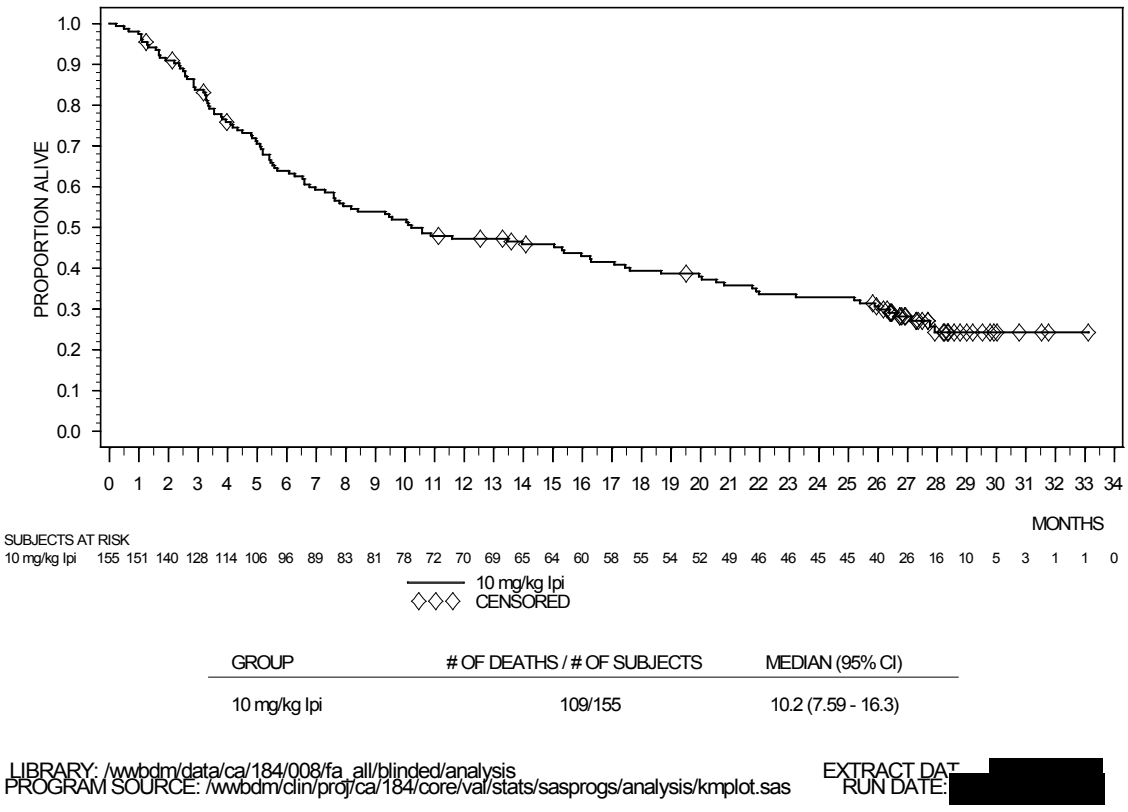
表 2.7.6.4-2 OS（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：治験薬投与例

| | **10 mg/kg Ipilimumab (N = 155)** |
|---|---|
| Total Updated Survival Follow-up, Median (Months)<br>Interquartile Range (25% - 75%) | 10.05<br>(3.81 - 26.18) |
| Overall Survival, Median (Months)<br>95% CI (Months)[a] | 10.22<br>(7.59, 16.30) |
| Survival Rate at 1 Year (%)<br>95% CI (%)[b] | 47.22<br>(39.52, 55.11) |
| Survival Rate at 18 Months (%)<br>95% CI (%)[b] | 39.38<br>(31.73, 47.24) |
| Survival Rate at 2 Years (%)<br>95% CI (%)[b] | 32.83<br>(25.37, 40.49) |

[a] Median and associated 2-sided 95% CIs calculated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[b] Based on Kaplan-Meier estimation and CI computed using the bootstrap method.

図 2.7.6.4-1 OS（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：治験薬投与例




<u>病勢コントロール率及び PFS</u>

病勢コントロール率は IRC の評価で 27.1%（95%信頼区間：20.3～34.8%）、治験責任医師の評価で 34.2%（95%信頼区間：26.8～42.2%）であった。

SD は IRC の評価で 33 例（21.3%）、治験責任医師の評価で 36 例（23.2%）に認められた。一部の被験者では SD が長期間持続し、IRC の評価で標的病変の縮小傾向が認められた。標的病変に対する IRC の評価で SD が認められた 30 例のうち、24 例では最終評価時に標的病変の総腫瘍量のベースラインからの減少が認められた。

IRC 評価により PD と判定された又は死亡が認められた被験者は 125 例（80.6%）であり、PFS の中央値は 2.56 ヵ月（95%信頼区間：2.56～2.63 ヵ月）であった。

**免疫関連効果**

免疫関連効果は総腫瘍量のベースラインからの減少として評価され､以下の項目に分類された。

(1) PD 前に減少し、新病変の発現なし
(2) 放射線画像による新病変の発現後に減少
(3) PD 後に減少
(4) 総腫瘍量（標的病変及び新病変）が安定又は緩徐に減少

免疫関連効果判定規準による PR（irPR）（標的病変及び新病変の総腫瘍量がベースラインから 50%以上減少）は 14 例（9.0%）に認められた（表 2.7.6.4-3）。このうち 11 例（7.1%）では新病変の発現がなく、3 例（1.9%）では新病変の発現後に irPR が認められ、1 例（0.6%）では免疫関連効果判定規準による PD（irPD）後に irPR が認められた。

免疫関連効果判定規準による SD（irSD）は 41 例（26.5%）に認められた。このうち 21 例（13.5%）では最終評価時に総腫瘍量のベースラインからの 25%以上の減少が認められ、減少率は 27.0%～67.9%であった。irPD 後の irSD は 3 例（1.9%）に認められた。

免疫関連効果判定規準による病勢コントロール率は 35.5%（95%信頼区間：28.0～43.6%）であった（irPD 後に irPR 又は irSD が認められた 4 例は含まず）。

表 2.7.6.4-3 免疫関連効果：治験薬投与例

| | **Ipilimumab 10 mg/kg N = 155** |
|---|---|
| | **Number of Subjects (%)** |
| irPR (≥ 50% reduction in index and new lesions)[a] | 14 (9.0) |
| Late irPR after irPD | 1 (0.6) |
| irSD | 41 (26.5) |
| irSD and ≥ 25% reduction in index and new lesions[b] | 21 (13.5) |
| Late irSD after irPD | 3 (1.9) |

[a] ≥ 50% reduction compared to baseline in index and new lesions reported at the time of irPR

[b] ≥ 25% reduction compared to baseline in index and new lesions reported at the last evaluable tumor assessment

**安全性**

Ipilimumab 10 mg/kg 投与時の安全性プロファイルは、Ipilimumab の作用機序を反映していた。

治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であり、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられた。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 83.9%であり、Grade 3～4 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は 27.7%であった。

irAE の発現割合は 70.3%であり、Grade 3～4 の irAE の発現割合は 21.9%であった。皮膚 irAE は 76 例（49.0%）、消化管 irAE は 48 例（31.0%）、肝臓 irAE は 14 例（9.0%）、内分泌 irAE は 9 例（5.8%）に認められ、皮膚及び消化管 irAE の発現割合が高かった。Grade 3～4 の消化管 irAE は 13 例（8.4%）、Grade 3～4 の肝臓 irAE は 11 例（7.1%）に認められた。Ipilimumab 投与中に結腸切除を要する消化管穿孔、結腸穿孔又は消化管出血は認められなかった。ほとんどの irAE は導入期に認められ、副腎皮質ステロイドの全身投与又は副腎皮質ステロイドと他の免疫抑制剤の併用により、数日から数週以内に回復した。

治験薬と関連のある死亡は 5 例（多臓器不全、急性骨髄性白血病、急性糸球体腎炎、肝機能異常、血液量減少性ショック）に認められた。

### 薬物動態

投与例 155 例のうちフル PK サンプリングが実施された 5 例を薬物動態の解析対象とし、Ipilimumab の血清中濃度は Day 1 及び Day 43 に各 1 例で欠測であった。T-HALF の平均値は Day 1 で約 8.9 日（n = 4、範囲：6.8～11.7 日）、Day 43 で約 16.9 日（n = 4、範囲：11.4～26.7 日）であり、これまでの第 1 相試験の結果と同様であった。Vss の平均値は 5.0 L（n = 4、範囲 : 4.4～5.5 L）であり、Ipilimumab は主に細胞外液腔に分布することが示唆された。

### 薬力学

自己免疫活性のマーカーのベースラインからの変化は小さいか、単独の変化のみ認められた。免疫原性及び中和抗体が Ipilimumab の安全性及び有効性に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。Ipilimumab に対する抗薬物抗体が陽性であった被験者は 4 例のみであり、注入に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応は認められなかった。Grade 2～4 の消化管 irAE 発現時にベースラインと比較して便中カルプロテクチンが増加していることが確認された。

### 健康関連 QOL

健康関連 QOL のベースラインからの変化量は、ほとんどの項目で小～中程度であり、健康状態の総合評価でも同様の変化が認められた。健康状態の総合評価は、ベースライン値に戻る傾向を示した。

### 結論

- 進行期悪性黒色腫を有する被験者（80%以上が前治療の全身療法に対して不応）において、Ipilimumab は抗腫瘍効果を示した。腫瘍量のベースラインからの臨床的に意味のあ

る減少が認められた（mWHO 規準に基づく PD 後の減少を含む）。長期の奏効（PD 後の PR 及び長期の SD を含む）により、OS の改善の促進が示唆された。追跡調査により更新した OS の中央値は 10.2 ヵ月であった。

- Ipilimumab 10 mg/kg 投与時の安全性プロファイルは、Ipilimumab の作用機序を反映していた。治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であり、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられた。全体的に皮膚 irAE（発疹、そう痒症など）及び消化管 irAE（下痢、大腸炎など）が高頻度にみられた。消化管穿孔又は結腸穿孔は認められなかった。irAE はおおむね管理可能かつ可逆的であった。治験薬と関連のある死亡は 5 例（多臓器不全、急性骨髄性白血病、急性糸球体腎炎、肝機能異常、血液量減少性ショック）に認められた。
- Ipilimumab の薬物動態はこれまでの第 1 相試験の結果と同様であった。薬力学の評価では、免疫原性及び中和抗体が Ipilimumab の安全性及び有効性に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- 健康関連 QOL のベースラインからの変化量は、ほとんどの項目で小～中程度であり、健康状態の総合評価でも同様の変化が認められた。健康状態の総合評価は、ベースライン値に戻る傾向を示した。

### 2.7.6.5 CA184022 試験（評価資料）

**試験の標題**：既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 単独療法を固定用量で反復投与した、ランダム化、二重盲検、多施設共同、第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：13 ヵ国 66 施設

**試験期間**：　試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主要評価項目のカットオフ日）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（生存追跡期間のカットオフ日）

**試験の相**：第 2 相

## 目的

### 主要目的

前治療に対して不応又は不耐容の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg を投与した際の modified World Health Organization （mWHO）規準に基づく奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］を推定すること。

### 副次目的

- 奏効率の用量反応性を評価すること。
- Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg 群における奏効率の群間差を推定すること。
- Week 12 の無増悪生存率を推定すること。
- 病勢コントロール率［最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）であった被験者の割合］を推定すること。
- 無増悪生存期間（PFS）を推定すること。
- 全生存期間（OS）を推定すること。
- 1 年生存率を推定すること。
- 奏効期間を推定し、奏効期間が 24 週以上の被験者の割合を算出すること。
- 奏効までの期間を推定すること。
- Ipilimumab の各用量について、導入期及び維持期中の安全性プロファイルを評価すること。
- 健康関連 QOL を評価すること。
- 母集団薬物動態解析のサンプルを得て解析を行うこと。

## 試験デザイン

CA184022 試験（以下、本試験）はスクリーニング期、導入期（Week 1 の投与時から Week 24 の腫瘍評価時まで）、維持期［Week 24 の投与時から進行（PD）又は本試験全体の終了まで］及び追跡調査期の 4 期から構成された。被験者を前治療（「インターロイキン-2、fotemustine、ダカルバジン又はテモゾロミド」 vs 「その他」）により層別化し、Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg 群に 1：1：1 の比率でランダムに割り付けた。

導入期は、Day 1／Week 1（ランダム化を行った日）から Week 24 又は PD、死亡、同意撤回までとした。導入期では、Ipilimumab を 3 週ごと（Week 1、4、7、10）に計 4 回静脈内投与した。放射線画像及び写真による腫瘍評価は、Week 12、16、20、24 に計 4 回行った。

維持期は Week 24 から開始し、Ipilimumab を 12 週ごとに投与した（Week 24 の評価はすべて導入期の評価として、Week 24 の治験薬投与は維持期の投与として扱った）。維持期には以下の 2 つのカテゴリーの被験者が含まれた。

(1) 投与継続：PD が認められず、Ipilimumab が耐容可能な被験者。PD、同意撤回又は本試験の終了まで、Ipilimumab の投与を 12 週間隔で継続した。
(2) 腫瘍評価のみ：PD が認められず、毒性により Ipilimumab の投与を中止した被験者。Ipilimumab の投与は行わず、PD が認められるまで腫瘍評価及び他の試験手順を継続した。

維持期の腫瘍評価は、すべての被験者で Week 30、36、42、48（6 週ごと）に行い、Week 48 以降は 12 週ごとに行った。

維持期への移行基準を満たさなかったすべての被験者は、追跡調査期へ移行するか、以下の基準に基づき、別の試験（CA184025 試験）へ移行した。

(1) 本試験の導入期又は維持期に PD が認められた被験者は、本試験での投与量に関わらず、CA184025 試験で Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けることとした。
(2) 本試験の終了に伴い CA184025 試験へ移行する被験者は、本試験の盲検下の用量を維持したまま、CA184025 試験の維持期へ移行することとした。
(3) 本試験で PD は認められなかったが、免疫に関連した有害事象（irAE）により投与を中止した被験者は、CA184025 試験の腫瘍評価のみの維持期へ移行し、移行後に PD が認められた場合、Ipilimumab 3 mg/kg の再導入を受けることとした。

PD が認められたが CA184025 試験の再導入期への移行基準を満たさない被験者又は CA184025 試験への移行を希望しない被験者は、いずれも追跡調査期へ移行した。

本試験の終了後、CA184025 試験への移行基準が改訂され、本試験に参加したすべての被験者が CA184025 試験へ移行可能となった。上記の基準を満たさない被験者や詳細なデータが入手できない被験者であっても生存データを収集することで、本試験終了後に死亡した可能性のある被験者を含む全被験者の生存追跡調査が可能となった。また、被験者と連絡がとれない場合、地域の関連法令及び治験審査委員会／倫理委員会の許可があれば、治験責任医師又は紹介された医師から生存データの収集を行うことが可能となった。本試験又は CA184025 試験のいずれかで収集したデータを用い、OS の解析結果を更新した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、Ipilimumab の 3 用量群に各 70 例の割付けを計画した。各群 70 例の被験者数では、0.3、3 及び 10 mg/kg 群の真の奏効率をそれぞれ 2～5%、6～9%及び 10～15%と仮定した場合、奏効率の正確な 95%信頼区間の幅は最大でそれぞれ約 12%、15%及び 18%であった。本試験の被験者数は、特定の統計学的検定の検出力を確保するために設定されたものではなかった。

Ipilimumab 0.3 mg/kg 群の 72 例、3 mg/kg 群の 71 例、10 mg/kg 群の 71 例が治験薬を投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

16 歳以上（又は規制当局が定めた同意可能な年齢以上）の男女の進行期悪性黒色腫患者で、承認済み又は未承認の前治療（CD-137 作動薬及び CTLA-4 阻害薬／作動薬を除く）を受けており、前治療後に PD がみられたか、前治療に対して不応（CR 又は PR 以外）又は不耐容であった患者。また、16 週以上の生存が期待でき、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～1 の患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

10 mL バイアル入り Ipilimumab 注射液 5 mg/mL（ロット番号：[redacted]544、[redacted]599、[redacted]359）を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごと（Week 24、36、48～）にそれぞれの用量（0.3、3 又は 10 mg/kg）で 90 分かけて静脈内投与した。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

## 評価項目

腫瘍縮小効果は、mWHO 規準に基づき独立レビュー委員会（IRC）又は治験責任医師が評価した。IRC による評価を主要な評価として扱った。IRC 評価による腫瘍縮小効果は、標的病変及び非標的病変の腫瘍体積の合計のベースラインからの変化量に基づき判定した。有効性の評価項目には、奏効率、OS、1 年生存率、PFS、Week 12、Week 24 及び 1 年時点の無増悪生存率、奏効期間、長期奏効率（24 週以上）、奏効までの期間、病勢コントロール率、病勢コントロール期間、長期病勢コントロール率（24 週以上）並びに安定期間が含まれた。

探索的評価項目として、免疫関連効果判定規準を用いた評価を行った。免疫関連効果判定規準は、PD の前後における Ipilimumab の臨床効果を体系的に分類するための予備的なアプローチとして、mWHO 規準を元に作成された。免疫関連効果は、IRC による評価時に記録された標的病変及び新規病変の測定のみに基づき判定し、非標的病変については考慮しなかった。

安全性の評価では、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）を用いて有害事象、身体所見及び臨

床検査値の評価を行った。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 12.1 を使用した。治験薬と関連のある有害事象のうち、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられる、免疫に関連した事象を irAE と定義し、消化管、肝臓、皮膚、内分泌系、神経系及びその他の 6 項目に分類して評価した。

独立データモニタリング委員会を設置し、安全性、治験実施状況及びリスク／ベネフィット比を継続的に評価した。

薬力学の評価では、探索的バイオマーカーとして、便中カルプロテクチン、一塩基多型及び HLA-A2*0201 サブタイプを評価した。

健康関連 QOL は、European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 質問票を用いてベースライン時及び規定された時点に評価した。

## 統計手法

各投与群における奏効率の正確な両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した。各投与群間において、ランダム化の層別因子である前治療（「インターロイキン-2、fotemustine、ダカルバジン又はテモゾロミド」 vs 「その他」）で調整した奏効率のオッズ比及び群間差（正規性がみられた場合のみ）並びにそれらの両側 95%信頼区間を算出した。また、用量反応性（正の相関性）の評価のため、片側有意水準 0.05 で正確な Cochran-Armitage 検定を行った。

OS はランダム化を行った日から死亡までの期間と定義した。解析時に生存していた被験者は、最終生存確認日にて打ち切りとした。OS の解析は、治験実施計画書に基づくデータ及び追跡調査により更新したデータについて、それぞれ行った。追跡調査により更新した被験者の生存情報及び死亡日又は最終生存確認日は、本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを使用した。PFS はランダム化を行った日から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。

OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。1 年生存率、18 ヵ月生存率及び 2 年生存率は、本試験のランダム化を行った日からそれぞれ、1 年、18 ヵ月及び 2 年後に被験者が生存している率と定義した。これらの生存率は Kaplan-Meier 法により推定し、その両側 95%信頼区間をブートストラップ法により算出した。OS の群間比較のため、投与群を共変量とした単変量非層別 Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。

Time to event analysis は、Kaplan-Meier 法により行い、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。

探索的評価項目である免疫関連効果に関する評価項目（免疫関連効果判定規準に基づく最良総合効果、奏効率、疾患コントロール率）は、mWHO 規準に基づく評価項目と同様の方法で解析した。

薬力学の評価項目である便中カルプロテクチンについて、図及び要約統計量を用いて解析した。3 種類のバイオマーカー（便中カルプロテクチン、一塩基多型、HLA-A2*0201 サブタイプ）と有効性及び安全性との関係を検討した。

健康関連 QOL（EORTC）は、各項目のベースラインからの変化量についてそれぞれ両側有意水準 5%で Wei-Lachin 検定を行い、投与群間を比較した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

ランダム化された全被験者（N＝217）では、女性（33.6%）と比べて男性（66.4%）の割合が高く、被験者のほとんどは白人（98.6%）であり、年齢の中央値は 59.0 歳であった。ECOG performance status は 1 例を除き 0 又は 1 であり、登録時の M 分類が M1c の被験者は 118 例（54.4%）、病期がステージ IV の被験者は 95%であった。

登録時の M 分類を除き、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は 3 群間で同様であった。M 分類が M1c の被験者の割合は 0.3 mg/kg 群（61.6%）で高く（3 mg/kg 群で 50.0%、10 mg/kg 群で 51.4%）、M1b の被験者の割合は 3 mg/kg 群（29.2%）で高く（0.3 mg/kg 群で 17.8%、10 mg/kg 群で 20.8%）、M1a の被験者の割合は 10 mg/kg 群（23.6%）で高かった（0.3 mg/kg 群で 13.7%、3 mg/kg 群で 15.3%）。

IRC の評価では、ランダム化された被験者の約 83%がベースライン時に 2 つ以上の病変（全病変）を有していた。IRC の評価で 1 つ以上の標的病変が認められた被験者は 217 例中 201 例であり、5 つ以上の標的病変が認められた被験者は 31.8%であった。

免疫療法による前治療を受けていた被験者は約 54.5%［インターフェロン（28.1%）、インターロイキン-2（18.4%）、未承認の免疫療法（9.2%）を含む］であった。全被験者に癌関連の手術歴があり、放射線療法による前治療を受けていた被験者は約 30%であった。

ほとんどの被験者でベースライン時の血液学的検査値、肝機能検査値及び腎機能検査値は正常であった。

### 曝露の状況

ランダム化された 217 例のうち、214 例が Ipilimumab 0.3、3 又は 10 mg/kg の投与を受けた。214 例全例が導入期で Ipilimumab の投与を受け、20 例が維持期で投与を受けた。試験期間中、0.3 及び 3 mg/kg 群の約 60%及び 10 mg/kg 群の約 40%の被験者が 4 回の Ipilimumab 投与を受けた。試験期間中の最大投与回数は 6 回であった。

CA184025 試験へ移行し、Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けた被験者は、0.3 mg/kg 群で 23 例（31.5%）、3 mg/kg 群で 30 例（41.7%）、10 mg/kg 群で 19 例（26.4%）であった。

### 有効性

#### 主要評価項目（奏効率）

IRC 評価による奏効率は 3 mg/kg 群で 4.2%（72 例中 3 例）、10 mg/kg 群で 11.1%（72 例中 8 例）であり、0.3 mg/kg 群では奏効例は認められなかった（表 2.7.6.5-1）。3 mg/kg 群の奏効例 3 例はいずれも PR であった。10 mg/kg 群の奏効例 8 例の内訳は、CR が 2 例、PR が 6 例であった。

主要評価項目のカットオフ日の時点で、10 mg/kg 群の奏効例 8 例中 6 例及び 3 mg/kg 群の奏効例 3 例中 2 例で奏効が持続していた（奏効期間：0.95～5.5 ヵ月以上）。

### IRC 評価で PD と判定された後の腫瘍縮小効果

IRC 評価で PD と判定された 10 mg/kg 群の 36 例（表 2.7.6.5-1）のうち、14 例では PD と判定された後も追跡調査が行われた。14 例中 2 例で PD と判定された後の IRC 評価で PR が認められた。この 2 例のうち、1 例（被験者 CA184022-70-22118）では 2 回目の評価で PR が確認され、別の 1 例（被験者 CA184022-29-22279）では 2 回目の評価用の画像が得られず、確認できなかった。PR が再確認された 1 例は、奏効率の算出（表 2.7.6.5-1）には含まれなかった。

IRC 評価で PD と判定された 0.3 及び 3 mg/kg 群の被験者のうち、それぞれ 25 例が PD と判定された後に追跡調査を受けたが、その後の IRC 評価で PR が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-1 奏効率及び最良総合効果：ランダム化例

| | Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | **0.3 mg/kg N = 73** | **3 mg/kg N = 72** | **10 mg/kg N = 72** |
| **Best Overall Response Rate[a], n (%)** | 0 | 3 (4.2) | 8 (11.1) |
| 95% CI[b], % | (0.0, 4.9) | (0.9, 11.7) | (4.9, 20.7) |
| **Best Overall Response, n (%)** | | | |
| CR | 0 | 0 | 2 (2.8) |
| PR | 0 | 3 (4.2) | 6 (8.3) |
| SD | 10 (13.7) | 16 (22.2) | 13 (18.1) |
| PD | 43 (58.9) | 41 (56.9) | 36 (50.0) |
| Unknown | 20 (27.4) | 12 (16.7) | 15 (20.8) |
| Reason for Unknown | | | |
| Early Censoring Therapy | 1 (1.4) | 0 | 4 (5.6) |
| No Post-Baseline Assessments | 17 (23.3) | 11 (15.3) | 10 (13.9) |
| No Week 12 Assessment | 2 (2.7) | 1 (1.4) | 1 (1.4) |

a n with CR or PR/N

b 2-sided, exact CI (Clopper and Pearson).

#### 副次評価項目（奏効率の用量反応性）

ランダム化例において、IRC 評価による奏効率が用量に比例して統計学的に有意に上昇する傾向が認められ（P = 0.0015）、奏効率の用量反応性が示唆された。奏効率における 10 mg/kg 群と 0.3 mg/kg 群の差は 11.2%（95%信頼区間：3.9～18.5%）、10 mg/kg 群と 3 mg/kg 群の差は 6.9%（95%信頼区間：−1.7～15.5%）、3 mg/kg 群と 0.3 mg/kg 群の差は 4.2%（95%信頼区間：−0.5～8.9%）であった。0.3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群の間の差が大きいことが、検定結果に影響した。

#### 副次評価項目（OS）

OS では 2 種類の解析を行った。最初の解析は、治験実施計画書に基づく奏効率のカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、最終の投与例の Week 24）のデータを用いて行った。さらに、追跡調査

により更新したデータ（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を用いた解析を実施した。追跡調査では、ランダム化例のうち、最初の解析時に生存しており、追跡調査の同意が得られた被験者を対象に、本試験又は CA184025 試験のいずれかで得られた最新の生存データを収集した。

**治験実施計画書に基づく OS の解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）**

治験実施計画書に基づく OS の解析結果を表 2.7.6.5-2 及び図 2.7.6.5-1 に示す。最初の解析のデータロック時では、0.3 mg/kg 群の 73 例中 25 例、3 mg/kg 群の 72 例中 25 例、10 mg/kg 群の 72 例中 24 例の死亡が認められた。

**表 2.7.6.5-2 治験実施計画書に基づくOSの解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：ランダム化例**

| | Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | **0.3 mg/kg N = 73** | **3 mg/kg N = 72** | **10 mg/kg N = 72** |
| Median follow-up (months)[a] | 4.57 | 5.55 | 4.55 |
| Interquartile range (25% to 75%), months | (2.89-5.78) | (3.42-7.21) | (2.94-7.44) |
| Number of subjects censored prior to median | 43 | 42 | NA[b] |
| Median OS (months) | 7.95 | 9.07 | --- |
| 95% CI[c] | (6.51, ---) | (8.57, 12.25) | (6.31, ----) |
| 1-year survival rate (%) | 45.11 | 47.80 | 55.28 |
| 95% CI[d] | (28.00, 67.83) | (24.96, 68.96) | (35.23, 70.16) |

[a] Per-protocol follow-up period is period from randomization date to death or last known alive date per protocol follow-up.

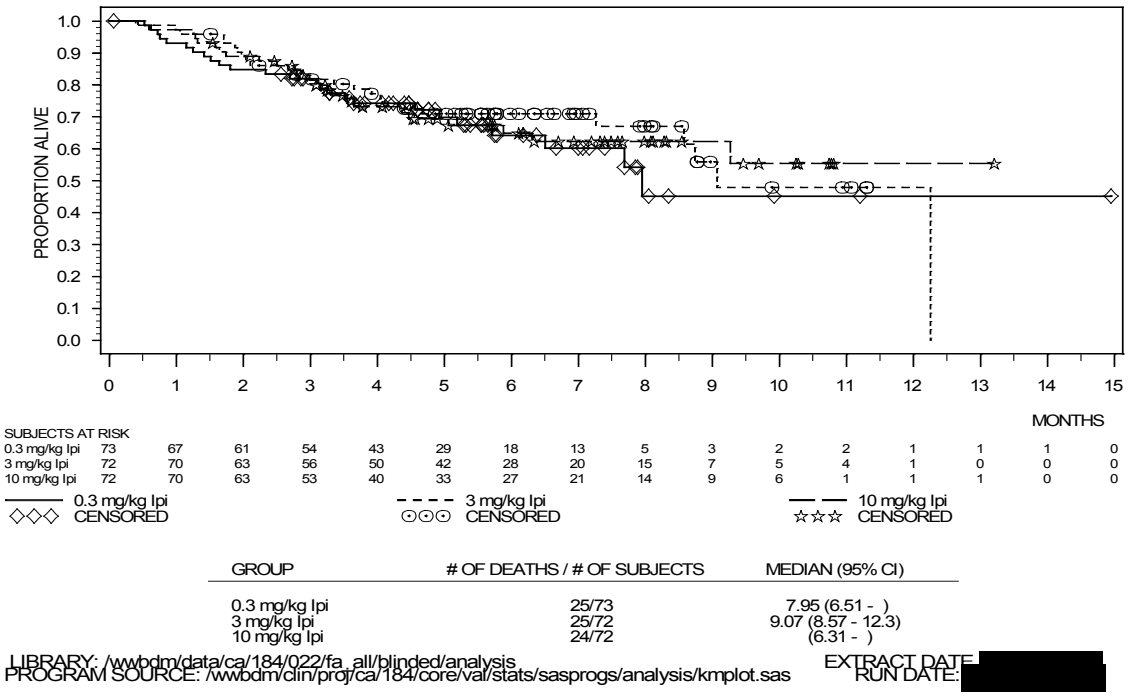
[b] Could not be assessed because median was not reached.

[c] Median and associated 2-sided 95% CIs are calculated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[d] Based on Kaplan-Meier estimation and CIs computed using the bootstrap method.

(---) the statistics were not estimable due to censored observations or median was not observed.

図 2.7.6.5-1 治験実施計画書に基づくOSの解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：ランダム化例




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| 0.3 mg/kg Ipi | 25/73 | 7.95 (6.51 - ) |
| 3 mg/kg Ipi | 25/72 | 9.07 (8.57 - 12.3) |
| 10 mg/kg Ipi | 24/72 | (6.31 - ) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE: [redacted]

**追跡調査により更新した OS の解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）**

追跡調査により更新した OS の解析結果を表 2.7.6.5-3 及び図 2.7.6.5-2 に示した。3 mg/kg 群に対する 10 mg/kg 群の OS のハザード比は 0.908（95%信頼区間：0.617～1.338）、0.3 mg/kg 群に対する 10 mg/kg 群の OS のハザード比は 0.796（95%信頼区間：0.544～1.164）、0.3 mg/kg 群に対する 3 mg/kg 群の OS のハザード比は 0.888（95%信頼区間：0.611～1.292）であった。ベースラインの共変量［ECOG performance status（0 vs 1）、M 分類（M1a 及び M0 vs M1c 及び M1b vs M1c）、性別（男性 vs 女性）］で調整した場合でも、投与群間のハザード比について同様の結果が得られた。

本試験の導入期又は維持期に PD が認められた被験者は、CA184025 試験へ移行し、Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けることが可能であった。CA184025 試験へ移行し Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けた被験者は、0.3 mg/kg 群で 23 例（31.5%）、3 mg/kg 群で 30 例（41.7%）、10 mg/kg 群で 19 例（26.4%）であった。各投与群の OS に対する Ipilimumab 10 mg/kg の再導入の影響は現時点で不明である。

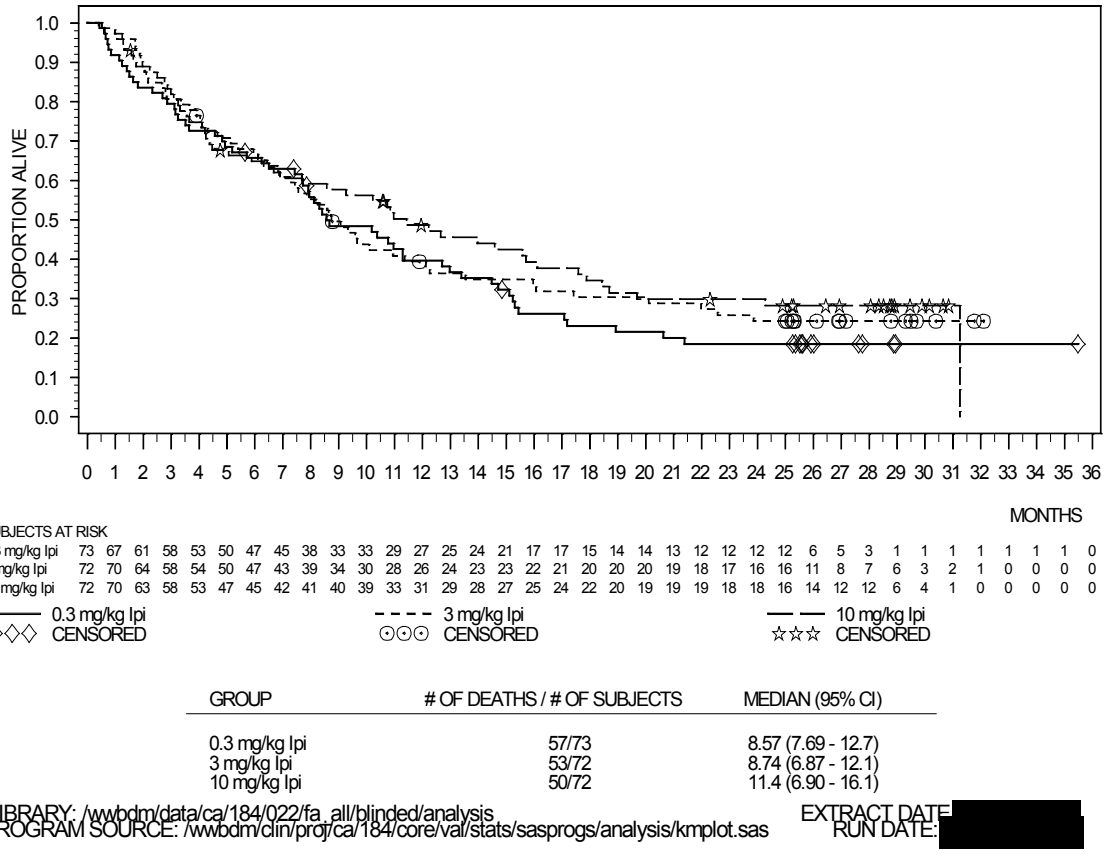
表 2.7.6.5-3 追跡調査により更新したOSの解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：ランダム化例

| | Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | **0.3 mg/kg N = 73** | **3 mg/kg N = 72** | **10 mg/kg N = 72** |
| Median Survival Follow-up (Months) | 8.31 | 8.69 | 10.68 |
| Interquartile Range (25%-75%) | 3.52 - 15.31 | 3.98 - 22.28 | 3.60 - 23.29 |
| Overall Survival, Median (Months) | 8.57 | 8.74 | 11.43 |
| 95% CI[a] | (7.69, 12.71) | (6.87, 12.12) | (6.90, 16.10) |
| Survival Rate at 1 Year (%) | 39.58 | 39.32 | 48.64 |
| 95% CI[b] | (28.20, 51.19) | (27.97, 50.87) | (36.84, 60.36) |
| Survival Rate at 18 Months (%) | 23.04 | 30.24 | 34.52 |
| 95% CI[b] | (13.39, 33.61) | (19.76, 41.43) | (23.35, 46.16) |
| Survival Rate at 2 Years (%) | 18.43 | 24.20 | 29.81 |
| 95% CI[b] | (9.62, 28.22) | (14.42, 34.75) | (19.13, 41.14) |

[a] Median and associated 2-sided 95% CIs are calculated using the method of Brookmeyer and Crowley.

[b] Based on Kaplan-Meier estimation and CIs computed using the bootstrap method.

図 2.7.6.5-2 追跡調査により更新したOSの解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）：ランダム化例



副次評価項目（PFS 及び病勢コントロール率）

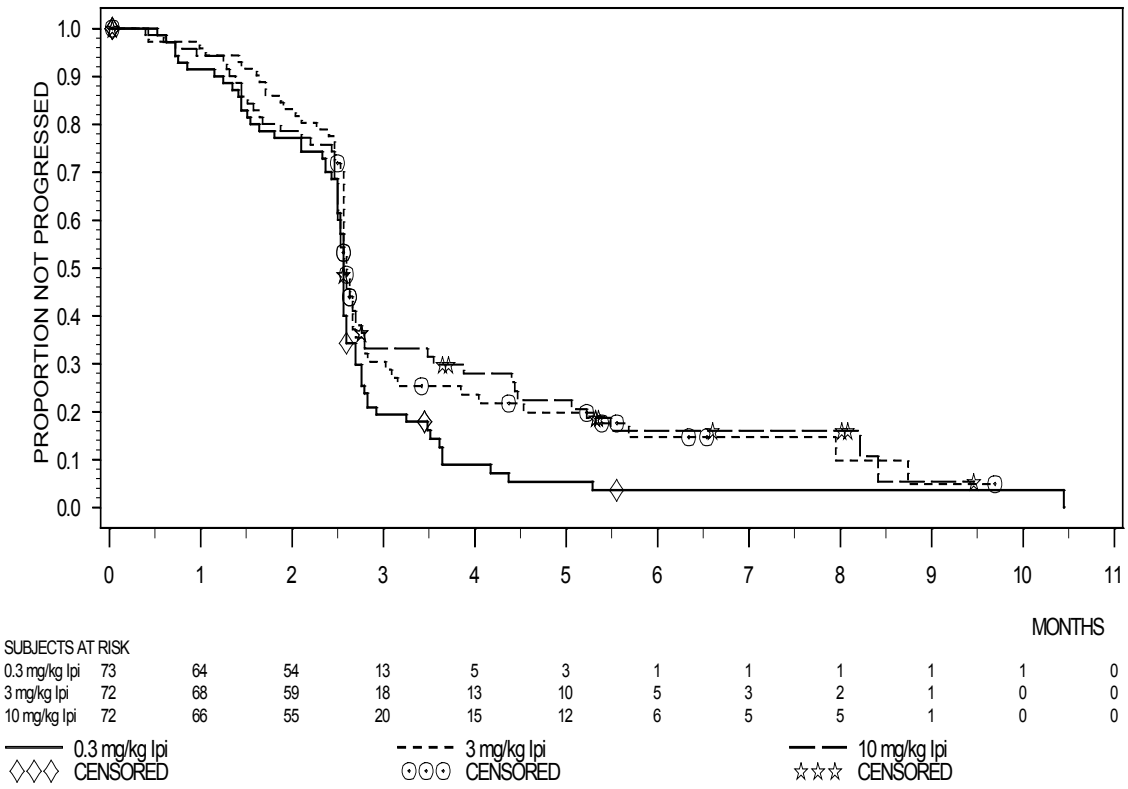
奏効率のカットオフ日の時点で IRC 評価により PD と判定された又は死亡が認められた被験者は、0.3 mg/kg 群で 66 例（90.4%）、3 mg/kg 群で 57 例（79.2%）、10 mg/kg 群で 57 例（79.2%）であった。各投与群の PFS の中央値は約 2.6 ヵ月（約 10 週）であった（図 2.7.6.5-3）。

3 mg/kg 群に対する 10 mg/kg 群の PFS のハザード比は 1.032（95%信頼区間：0.714～1.492）、0.3 mg/kg 群に対する 10 mg/kg 群の PFS のハザード比は 0.709（95%信頼区間：0.494～1.019）、0.3 mg/kg 群に対する 3 mg/kg 群の PFS のハザード比は 0.695（95%信頼区間：0.485～0.995）であった。

IRC 評価による Week 12 の無増悪生存率は、各投与群で約 36～50%であった。IRC 評価による Week 24 の無増悪生存率は、0.3 mg/kg 群で 2.7%、3 mg/kg 群で 12.9%、10 mg/kg 群で 18.9%であった。

IRC 評価による最良総合効果が SD であった被験者は、0.3 mg/kg 群で 10 例（13.7%）、3 mg/kg 群で 16 例（22.2%）、10 mg/kg 群で 13 例（18.1%）であった（表 2.7.6.5-1）。IRC 評価による病勢コントロール率（CR + PR + SD）は、0.3 mg/kg 群（13.7%）及び 3 mg/kg 群（26.4%）と比べて 10 mg/kg 群（29.2%）で高かった。

図 2.7.6.5-3 IRC評価によるPFS：ランダム化例




| GROUP | # OF EVENTS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| 0.3 mg/kg Ipi | 66/73 | 2.56 (2.53 - 2.60) |
| 3 mg/kg Ipi | 57/72 | 2.60 (2.56 - 2.66) |
| 10 mg/kg Ipi | 57/72 | 2.56 (2.50 - 2.69) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DAT[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE[redacted]

**探索的評価項目（免疫関連効果）**

探索的評価項目である免疫関連効果では、総腫瘍量を標的病変と測定可能な新病変（存在する場合）の合計と定義し、mWHO 規準による PD 判定の前後両方で総腫瘍量の推移を追跡した。新病変の出現前に免疫に関連した PR（irPR、総腫瘍量の 50%以上の減少）が認められた被験者は、3 mg/kg 群で 3 例（4.2%）、10 mg/kg 群で 7 例（9.7%）であった。このうち 3 mg/kg 群の 2 例及び 10 mg/kg 群の 5 例では、データロック時点で irPR が持続していた。また、免疫に関連した PD（irPD）後の irPR は 3 mg/kg 群で 1 例に認められた（表 2.7.6.5-4）。

免疫に関連した SD（irSD）は 0.3 mg/kg 群で 15 例（20.5%）、3 mg/kg 群で 14 例（19.4%）、10 mg/kg 群で 17 例（23.6%）に認められた。このうち 0.3 mg/kg 群の 2 例（1 例は新病変あり、1 例は新病変なし）、3 mg/kg 群の 2 例（いずれも新病変なし）及び 10 mg/kg 群の 3 例（いずれも新病変なし）では、総腫瘍量の 27～54%以上の減少が認められた。また、irPD 後の irSD は 0.3 mg/kg 群で 1 例

（1.4%）、3 mg/kg 群で 3 例（4.2%）に認められた。このうち、0.3 mg/kg 群の 1 例及び 3 mg/kg 群の 2 例が CA184025 試験で Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けた。

表 2.7.6.5-4 免疫関連効果：ランダム化例

| | Number of Subjects (%) Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | **0.3 mg/kg N = 73** | **3 mg/kg N = 72** | **10 mg/kg N = 72** |
| irCR (disappearance of index and new lesions) | 0 | 0 | 0 |
| irPR (≥ 50% reduction in index and new lesions) | 0 | 3 (4.2) | 7 (9.7) |
| Late irPR (after irPD) | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| irSD (neither irCR, irPR nor irPD) | 15 (20.5) | 14 (19.4) | 17 (23.6) |
| irSD (≥ 25% decline in tumor burden)[a,b] | 2 (2.7) | 2 (2.8) | 3 (4.2) |
| Late irSD (after irPD) | 1 (1.4)[c] | 3 (4.2)[d] | 0 |
| irSD (other) | 13 (17.8) | 12 (16.7) | 14 (19.4) |

[a] Sum of products of perpendicular diameters (SPD) of all (ie, index and new measurable) lesions.

[b] By comparison of SPD at last evaluable tumor assessment with baseline SPD.

[c] irSD based on a scan from CA184025 and received re-induction with ipilimumab at 10 mg/kg in CA184025.

[d] For 2 of the 3 subjects, irSD based on scans from CA184025 and received re-induction with ipilimumab at 10 mg/kg in CA184025.

## 安全性

いずれの投与群でも、死亡理由の多くは疾患進行であった。治験薬と関連のある死亡は 3 mg/kg 群の 1 例（Grade 3 の呼吸器感染）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、Ipilimumab の用量に比例して上昇した（表 2.7.6.5-5）。治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であった。

irAE（全 Grade）の発現割合は、Ipilimumab の用量に比例して上昇した（0.3 mg/kg 群で 26.4%、3 mg/kg 群で 64.8%、10 mg/kg 群で 70.4%）。irAE の発現状況は 3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群で同様であったが、Grade 3～4 の irAE の発現割合は 3 mg/kg 群（7.0%）と比べて 10 mg/kg 群（25.4%）で高かった。0.3 mg/kg 群では Grade 3～4 の irAE は認められなかった。最もよくみられた irAE（全投与群で発現割合 5%以上）は、消化管及び皮膚の irAE であった。

発現割合 5%以上の消化管の irAE は、0.3 mg/kg 群では下痢、3 及び 10 mg/kg 群では下痢及び大腸炎であった。Grade 3～4 の消化管の irAE の発現割合は、3 mg/kg 群（2.8%）と比べて 10 mg/kg 群（15.5%）で 5 倍以上高かった。発現割合 5%以上の重篤な消化管の irAE は、10 mg/kg 群の下痢のみであった。10 mg/kg 群の 1 例では、胃腸出血を伴う潰瘍性大腸炎のため結腸切除が行われた。本試験では消化管穿孔は認められなかった。Grade 3～4 の下痢を発現した 10 mg/kg 群の 2 例では大腸炎も認められた。Grade 3～4 の下痢を発現した 10 mg/kg 群の 10 例では、回復までの期間の中央値は 4.43 週であった。下痢及び大腸炎は、副腎皮質ステロイドでおおむね管理可能又はステロイドの投与を必要としなかった。

皮膚の irAE は、いずれの投与群でもほとんどが Grade 1～2 で、発現割合は低かった。

肝臓の irAE の発現割合は低かった。Grade 3～4 の肝臓の irAE が 10 mg/kg 群で 2 例（2.8%）に認められ、いずれもトランスアミナーゼの増加であり、ステロイドの投与により 4 週以内に回復した。

内分泌系の irAE の発現割合は低く、ステロイドの投与又はホルモン補充療法でおおむね管理可能であった。

神経系の irAE は 10 mg/kg 群の 1 例（Grade 2 の髄膜症）に認められ、本被験者が CA184025 試験へ移行した時点で未回復であった。

その他の irAE の発現割合は、0.3 及び 3 mg/kg 群（各 1.4%）と比べて 10 mg/kg 群（7.0%）で高かった。

すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、並びに疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

表 2.7.6.5-5 安全性の要約：治験薬投与例（N = 214）

| | Number (%) of Subjects N = 214 Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | **0.3 mg/kg N = 72** | **3 mg/kg N = 71** | **10 mg/kg N = 71** |
| Deaths | 48 (66.7) | 45 (63.4) | 40 (56.3) |
| Within 30 days of last dose of study therapy | 9 (12.5) | 6 (8.5)[a] | 10 (14.1) |
| Within 70 days of last dose of study therapy | 18 (25.0) | 18 (25.4) | 19 (26.8) |
| Overall SAEs | 26 (36.1) | 35 (49.3) | 38 (53.5) |
| Grade 5 | 15 (20.8) | 14 (19.7) | 15 (21.1) |
| Drug-related (Any Grade) | 6 (8.3) | 13 (18.3) | 19 (26.8) |
| Drug-related (Grade 5) | 0 | 0[a] | 0 |
| Drug-related AEs leading to discontinuation (Any Grade) | 2 (2.8) | 5 (7.0) | 11 (15.5) |
| Drug-related (Grade 3-4) | 2 (2.8) | 4 (5.6) | 9 (12.7) |
| Drug-related (Grade 5) | 0 | 0 | 0 |
| Overall AEs (Any Grade) | 68 (94.4) | 69 (97.2) | 71 (100.0) |
| Drug-related AEs (Any Grade) | 46 (63.9) | 55 (77.5) | 59 (83.1) |
| Drug-related AEs (Grade 3-4) | 7 (9.7) | 10 (14.1)[a] | 19 (26.8) |
| Drug-related AEs (Grade 5) | 0 | 0 | 0 |
| Overall irAEs (Any Grade) | 19 (26.4) | 46 (64.8) | 50 (70.4) |
| Grade 3-4 | 0 | 5 (7.0) | 18 (25.4) |
| GI irAEs (Any Grade) | 12 (16.7) | 23 (32.4) | 28 (39.4) |
| Grade 3-4 | 0 | 2 (2.8) | 11 (15.5) |
| Liver irAEs (Any Grade) | 0 | 0 | 2 (2.8) |
| Grade 3-4 | 0 | 0 | 2 (2.8) |
| Endocrine irAEs (Any Grade) | 0 | 4 (5.6) | 3 (4.2) |
| Grade 3-4 | 0 | 2 (2.8) | 1 (1.4) |
| Skin irAEs (Any Grade) | 9 (12.5) | 32 (45.1) | 33 (46.5) |
| Grade 3-4 | 0 | 1 (1.4) | 3 (4.2) |
| Neurological irAEs (Any Grade) | 0 | 0 | 1(1.4) |
| Grade 3/4 | 0 | 0 | 0 |

| | Number (%) of Subjects N = 214 Ipilimumab | | |
|---|---|---|---|
| | 0.3 mg/kg N = 72 | 3 mg/kg N = 71 | 10 mg/kg N = 71 |
| Other irAEs (Any Grade) | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 5 (7.0) |

[a] CA184022-95-22256 died due to treatment-related Grade 3 respiratory infection on Day 51, within 30 days of last dose date. The cause of death was specified as "other" on the Death CRF page.

### 薬力学

被験者ごとの便中カルプロテクチン濃度の推移について、投与群又は腫瘍縮小効果と関連した傾向は認められなかった。

便中カルプロテクチン、一塩基多型又は HLA 遺伝子型と irAE 又は有効性との間に明らかな関連性は認められなかった。

### その他

健康関連 QOL のベースラインからの変化量は、ほとんどの項目で小～中程度であり、健康状態の総合評価でも同様の変化が認められた。健康状態の総合評価は、ベースライン値に戻る傾向を示した。

### 結論

- 進行期悪性黒色腫を有する被験者（約 80%が前治療の全身療法後に PD）において、Ipilimumab は抗腫瘍効果を示した。また、本試験では奏効率に統計学的に有意な用量反応性が認められ、奏効率は 10 mg/kg 群で最も高かった。OS の中央値、1 年生存率及び 2 年生存率も、0.3 及び 3 mg/kg 群と比べて 10 mg/kg 群で高かった。
- Ipilimumab 0.3、3 及び 10 mg/kg 投与後の安全性プロファイルは、耐容可能かつ管理可能であった。治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であり、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因と考えられた。全体的に皮膚の irAE（発疹、そう痒症など）及び消化管の irAE（下痢、大腸炎など）が高頻度にみられた。消化管穿孔又は結腸穿孔は認められなかった。irAE はおおむね管理可能かつ可逆的であった。本試験では治験薬と関連のある死亡が 1 例に認められた。
- 3 mg/kg 群と 10 mg/kg 群では奏効率が 4%から 11%に上昇する一方で、安全性については管理可能であったことから、リスク／ベネフィットプロファイルは 10 mg/kg の方が良好であった。0.3 mg/kg 群では奏効例は認められなかったが、軽度から中等度の irAE がわずかに認められたことから、軽度の生物学的作用を有すると考えられた。
- 薬力学の評価では、免疫原性及び中和抗体が Ipilimumab の安全性及び有効性に及ぼす臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- 健康関連 QOL のベースラインからの変化量はほとんどの項目で小～中程度であり、健

康状態の総合評価でも同様の変化が認められた。健康状態の総合評価は、ベースライン値に戻る傾向を示した。

## 付録

### すべての有害事象（CA184022 試験：0.3 mg/kg群、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| ANY ADVERSE EVENT | 68 ( 94.4) | 21 ( 29.2) | 15 ( 20.8) |
| 胃腸障害 | 45 ( 62.5) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 便秘 | 19 ( 26.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 19 ( 26.4) | 0 | 0 |
| 下痢 | 16 ( 22.2) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 12 ( 16.7) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 嘔吐 | 10 ( 13.9) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 5 ( 6.9) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 腹水 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 口内乾燥 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 直腸しぶり | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 歯の脱落 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 45 ( 62.5) | 8 ( 11.1) | 12 ( 16.7) |
| 疲労 | 24 ( 33.3) | 5 ( 6.9) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 無力症 | 9 ( 12.5) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 疾患進行 | 8 ( 11.1) | 0 | 8 ( 11.1) |
| 発熱 | 7 ( 9.7) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 死亡 | 4 ( 5.6) | 0 | 4 ( 5.6) |
| 全身健康状態低下 | 3 ( 4.2) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) |
| 末梢性浮腫 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪寒 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 限局性浮腫 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 小結節 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 23 ( 31.9) | 7 ( 9.7) | 0 |
| 関節痛 | 8 ( 11.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 四肢痛 | 6 ( 8.3) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 骨痛 | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 背部痛 | 3 ( 4.2) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 筋肉痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 末梢部痛 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋骨格痛 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 頚部痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系胸痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 21 ( 29.2) | 5 ( 6.9) | 1 ( 1.4) |
| 呼吸困難 | 13 ( 18.1) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 咳嗽 | 8 ( 11.1) | 0 | 0 |
| 喀血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| しゃっくり | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胸水 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 声帯障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 ( 27.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 発疹 | 6 ( 8.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 寝汗 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 毛髪成長異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 爪甲脱落症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚出血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 19 ( 26.4) | 7 ( 9.7) | 0 |
| 食欲減退 | 15 ( 20.8) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 脱水 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高カリウム血症 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 体液貯留 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 痛風 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高血糖 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低血糖症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 14 ( 19.4) | 5 ( 6.9) | 2 ( 2.8) |
| 腫瘍疼痛 | 8 ( 11.1) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 悪性新生物進行 | 2 ( 2.8) | 0 | 2 ( 2.8) |
| 再発乳癌 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 皮膚転移 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 脊椎転移 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 前立腺癌 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 13 ( 18.1) | 5 ( 6.9) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 体重減少 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 呼吸音異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| INR 増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 体重増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 12 ( 16.7) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 中心静脈カテーテル感染 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 爪床感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 12 ( 16.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 頭痛 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 運動失調 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 第3脳神経障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 脊髄圧迫 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 精神障害 | 10 ( 13.9) | 1 ( 1.4) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 不安 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| うつ病 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 不眠症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 8 ( 11.1) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 高血圧 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 低血圧 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血栓症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 ( 9.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 貧血 | 7 ( 9.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 血小板減少症 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 眼障害 | 6 ( 8.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 結膜炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼脂 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼球浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼充血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 光視症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 網膜剥離 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 5 ( 6.9) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 排尿困難 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 血尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腎仙痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腎不全 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 急性腎不全 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 難聴 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 耳出血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 切開部位痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 副腎機能不全 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 無精子症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## すべての有害事象（CA184022 試験：3 mg/kg群、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| ANY ADVERSE EVENT | 69 ( 97.2) | 21 ( 29.6) | 14 ( 19.7) |
| 胃腸障害 | 49 ( 69.0) | 6 ( 8.5) | 0 |
| 下痢 | 22 ( 31.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪心 | 20 ( 28.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 嘔吐 | 13 ( 18.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腹痛 | 12 ( 16.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 便秘 | 11 ( 15.5) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 上腹部痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腹水 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 小腸炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 痔核 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 大腸潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 逆流性食道炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 全身障害および投与局所様態 | 45 ( 63.4) | 5 ( 7.0) | 9 ( 12.7) |
| 疲労 | 20 ( 28.2) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 無力症 | 8 ( 11.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 8 ( 11.3) | 0 | 0 |
| 発熱 | 8 ( 11.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 疾患進行 | 7 ( 9.9) | 0 | 6 ( 8.5) |
| 悪寒 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 死亡 | 3 ( 4.2) | 0 | 3 ( 4.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 腋窩痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腫脹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位紅斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 炎症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 局所腫脹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 苦悶感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 37 ( 52.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 発疹 | 19 ( 26.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| そう痒症 | 18 ( 25.4) | 1 ( 1.4) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 脱毛症 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 網状皮斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚色素減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 25 ( 35.2) | 7 ( 9.9) | 0 |
| 筋骨格痛 | 9 ( 12.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 背部痛 | 7 ( 9.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 四肢痛 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 骨痛 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 筋力低下 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腋窩腫瘤 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 半径部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 関節滲出液 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 頚部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腱炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 23 ( 32.4) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) |
| 鼻咽頭炎 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 細菌尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| カンジダ症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染性皮膚潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胸膜感染 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 気道感染 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 敗血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 重複感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 21 ( 29.6) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) |
| 頭痛 | 6 ( 8.5) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 痙攣 | 2 ( 2.8) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 認知障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 意識レベルの低下 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面神経麻痺 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 水頭症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 17 ( 23.9) | 5 ( 7.0) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 5 ( 7.0) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 体重減少 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 尿中細菌 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿中細菌検出 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中重炭酸塩減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中テストステロン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 心雑音 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼圧上昇 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿量減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 17 ( 23.9) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 不眠症 | 9 ( 12.7) | 0 | 0 |
| 不安 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| うつ病 | 3 ( 4.2) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 錯乱状態 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| コミュニケーション障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 気分変化 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 人格変化 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13 ( 18.3) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 胸水 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 発声障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 鼻部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肺腫瘤 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 12 ( 16.9) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 貧血 | 8 ( 11.3) | 2 ( 2.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| リンパ球減少症 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 白血球増加症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| リンパ節症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 11 ( 15.5) | 5 ( 7.0) | 0 |
| 食欲減退 | 6 ( 8.5) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 脱水 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高血糖 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 低カルシウム血症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 成長障害 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 低血糖症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 鉄欠乏 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 9 ( 12.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 複視 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 霧視 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼機能障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼下垂 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 虹彩炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 流涙増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 網膜剥離 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 9 ( 12.7) | 0 | 3 ( 4.2) |
| 腫瘍疼痛 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪性新生物進行 | 2 ( 2.8) | 0 | 2 ( 2.8) |
| 基底細胞癌 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肝転移 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 転移性悪性黒色腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 新生物 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腫瘍出血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 9 ( 12.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 着色尿 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿意切迫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腎不全 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腎臓痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿失禁 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿閉 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 尿臭異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 9 ( 12.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 潮紅 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 塞栓症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| ほてり | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 静脈炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血管拡張 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 6 ( 8.5) | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) |
| 動悸 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 上室性不整脈 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 内分泌障害 | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 下垂体機能低下症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 3 ( 4.2) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 胆汁うっ滞 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 黄疸 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 後天性陰嚢水瘤 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 性器不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 会陰痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 陰嚢水瘤 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## すべての有害事象（CA184022 試験：10 mg/kg群、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| ANY ADVERSE EVENT | 71 (100.0) | 29 ( 40.8) | 15 ( 21.1) |
| 全身障害および投与局所様態 | 53 ( 74.6) | 8 ( 11.3) | 12 ( 16.9) |
| 疲労 | 22 ( 31.0) | 8 ( 11.3) | 0 |
| 発熱 | 15 ( 21.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 11 ( 15.5) | 0 | 0 |
| 疾患進行 | 10 ( 14.1) | 0 | 10 ( 14.1) |
| 無力症 | 8 ( 11.3) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 胸痛 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 疼痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 悪寒 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 死亡 | 2 ( 2.8) | 0 | 2 ( 2.8) |
| 全身健康状態低下 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 異常感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 倦怠感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 小結節 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 48 ( 67.6) | 18 ( 25.4) | 1 ( 1.4) |
| 下痢 | 31 ( 43.7) | 10 ( 14.1) | 0 |
| 悪心 | 24 ( 33.8) | 4 ( 5.6) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 嘔吐 | 16 ( 22.5) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 便秘 | 13 ( 18.3) | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) |
| 腹痛 | 11 ( 15.5) | 5 ( 7.0) | 0 |
| 大腸炎 | 5 ( 7.0) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 腸炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 鼓腸 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腹部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腹水 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 結腸閉塞 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 十二指腸炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃ポリープ | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 痔核 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嚥下痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 食道炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腹膜炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 歯痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 40 ( 56.3) | 3 ( 4.2) | 0 |
| そう痒症 | 23 ( 32.4) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 発疹 | 18 ( 25.4) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 皮下結節 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 水疱 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 毛髪変色 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 爪破損 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 手掌紅斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 31 ( 43.7) | 5 ( 7.0) | 0 |
| 背部痛 | 12 ( 16.9) | 5 ( 7.0) | 0 |
| 関節痛 | 8 ( 11.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 四肢痛 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋痙縮 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 骨痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 末梢部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 29 ( 40.8) | 7 ( 9.9) | 0 |
| 咳嗽 | 14 ( 19.7) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 呼吸困難 | 10 ( 14.1) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 鼻漏 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 喀血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| しゃっくり | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 鼻閉 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胸膜痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 呼吸性アルカローシス | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 副鼻腔障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 26 ( 36.6) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 気管支炎 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 副鼻腔炎 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 蜂巣炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| ウイルス性気管支炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染性胆嚢炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染性肝炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| インフルエンザ | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 鼻炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 白癬感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 26 ( 36.6) | 6 ( 8.5) | 0 |
| 頭痛 | 12 ( 16.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 浮動性めまい | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 味覚異常 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 顔面神経麻痺 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 振戦 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 失語症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 前兆 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 痙攣 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 脳ニューロパチー | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 脳症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 髄膜症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 会話障害 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 声帯麻痺 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 24 ( 33.8) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 体重減少 | 7 ( 9.9) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 4.2) | 2 ( 2.8) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ゴナドトロピン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中成長ホルモン異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中鉄減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 体温上昇 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 好酸球数増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| INR 増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 便潜血陽性 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| ウエスト周囲径増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 体重増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 20 ( 28.2) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 不眠症 | 7 ( 9.9) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 不安 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| うつ病 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 激越 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 精神状態変化 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 気分変化 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| ストレス | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 18 ( 25.4) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 食欲減退 | 8 ( 11.3) | 0 | 0 |
| 脱水 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 低カリウム血症 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 体液貯留 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 代謝性アシドーシス | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | 13 ( 18.3) | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) |
| 腫瘍疼痛 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪性黒色腫 | 3 ( 4.2) | 0 | 2 ( 2.8) |
| 腫瘍出血 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 骨転移 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 中枢神経系転移 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 髄膜転移 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 皮膚転移 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 12 ( 16.9) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| ほてり | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血栓症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 10 ( 14.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 結膜炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 乾性角結膜炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 霧視 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 眼の異常感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 強膜炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 視力低下 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 ( 11.3) | 0 | 0 |
| 貧血 | 6 ( 8.5) | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 7 ( 9.9) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 7 ( 9.9) | 4 ( 5.6) | 0 |
| 排尿困難 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腎不全 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 血尿 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿路出血 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腎臓痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尿路閉塞 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 6 ( 8.5) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 月経困難症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 性器浮腫 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 骨盤痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|
| 難聴 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 中耳滲出液 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 副腎機能不全 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| クッシング様 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 2 ( 2.8) |
| 胆嚢炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 肝不全 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 黄疸 | 1 ( 1.4) | 0 | 1 ( 1.4) |
| 免疫系障害 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 寛骨臼骨折 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184022 試験：0.3 mg/kg群、治験薬投与例）

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) WORST CTC GRADE | | |
|---|---|---|---|
| | 0.3 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 72 ) | | |
| SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM | ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 46 ( 63.9) | 7 ( 9.7) | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 25 ( 34.7) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 疲労 | 16 ( 22.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 無力症 | 5 ( 6.9) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 胸痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 発熱 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 悪寒 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 24 ( 33.3) | 0 | 0 |
| 下痢 | 12 ( 16.7) | 0 | 0 |
| 悪心 | 11 ( 15.3) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 7 ( 9.7) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 6 ( 8.3) | 0 | 0 |
| 便秘 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 ( 16.7) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| そう痒症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 毛髪成長異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚疼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚出血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 ( 12.5) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 関節痛 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 骨痛 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 8 ( 11.1) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 食欲減退 | 6 ( 8.3) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 痛風 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 高血糖 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 5 ( 6.9) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 結膜充血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼球浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 光視症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 再発乳癌 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 皮膚転移 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 体重減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>0.3 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 72 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| うつ病 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 無精子症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

========== MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Certain', 'Probable', 'Possible' or missing.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184022 試験：3 mg/kg群、治験薬投与例）

| | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE | | |
|---|---|---|---|
| | 3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 ) | | |
| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 55 ( 77.5) | 10 ( 14.1) | 0 |
| 胃腸障害 | 33 ( 46.5) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 下痢 | 18 ( 25.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪心 | 13 ( 18.3) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| 便秘 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 大腸炎 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 上腹部痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 小腸炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 大腸潰瘍 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 32 ( 45.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 発疹 | 17 ( 23.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| そう痒症 | 15 ( 21.1) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 脱毛症 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 網状皮斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 皮膚色素減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 19 ( 26.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 疲労 | 12 ( 16.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 発熱 | 6 ( 8.5) | 0 | 0 |
| 無力症 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪寒 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 苦悶感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 ( 12.7) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋骨格痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 関節滲出液 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 6 ( 8.5) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 食欲減退 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 脱水 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 低カルシウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| カンジダ症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 上気道感染 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 頭痛 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 水頭症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| リンパ球減少症 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 貧血 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 下垂体機能低下症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 霧視 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 複視 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼瞼下垂 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 虹彩炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 血中テストステロン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 不眠症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 新生物 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 血管障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Certain', 'Probable', 'Possible' or missing.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184022 試験：10 mg/kg群、治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 59 ( 83.1) | 19 ( 26.8) | 0 |
| 胃腸障害 | 36 ( 50.7) | 12 ( 16.9) | 0 |
| 下痢 | 28 ( 39.4) | 10 ( 14.1) | 0 |
| 悪心 | 17 ( 23.9) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 嘔吐 | 10 ( 14.1) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 4 ( 5.6) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 腹痛 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 便秘 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血便排泄 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腹部不快感 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 十二指腸炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 食道炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 腹膜炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 35 ( 49.3) | 3 ( 4.2) | 0 |
| そう痒症 | 23 ( 32.4) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 発疹 | 16 ( 22.5) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 皮膚乾燥 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 毛髪変色 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面感覚鈍麻 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 手掌紅斑 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 26 ( 36.6) | 3 ( 4.2) | 0 |
| 疲労 | 16 ( 22.5) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 発熱 | 7 ( 9.9) | 0 | 0 |
| 無力症 | 5 ( 7.0) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 悪寒 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 14 ( 19.7) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 体重減少 | 6 ( 8.5) | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 2.8) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血中ゴナドトロピン減少 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 血中成長ホルモン異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血中プロラクチン異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 好酸球数増加 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 便潜血陽性 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能検査異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 8 ( 11.3) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 食欲減退 | 4 ( 5.6) | 0 | 0 |
| 脱水 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 ( 11.3) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 8 ( 11.3) | 2 ( 2.8) | 0 |
| 浮動性めまい | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 前兆 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 顔面神経麻痺 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 嗜眠 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 髄膜炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 錯感覚 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 ( 9.9) | 1 ( 1.4) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG<br>IPILIMUMAB<br>( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE<br>(3-4) | FATAL<br>(5) |
|---|---|---|---|
| 咳嗽 | 6 ( 8.5) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 胸膜痛 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 血管障害 | 5 ( 7.0) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| ほてり | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 4 ( 5.6) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 結膜炎 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 眼乾燥 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 乾性角結膜炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 強膜炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 霧視 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 3 ( 4.2) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 副腎機能不全 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 2.8) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 ( 4.2) | 0 | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 悪性黒色腫 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 71 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染性胆嚢炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 感染性肝炎 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 ( 2.8) | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 ( 1.4) | 1 ( 1.4) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 ( 1.4) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Certain', 'Probable', 'Possible' or missing.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/022/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## 被験者の詳細

疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.1-3、Table S.7.25A】及び【モジュール 5.3.5.1-3、Table S.7.25B】を参照のこと。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-20-22187 | | | |
| Event:<br>死因不明の死亡 (Grade 5, Day 107)<br>疾患進行 (Grade 5, not likely related, Day 107) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab ( 4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 3[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: NA |
| Disease History: Stage IV, Class M1c | | | |
| General Medical History: Infraorbital reconstruction (1991); removal of 2 facial neri (1998); tonsillectomy (1984); supraventricular tachycardia (grade 4); systolic ejection murmur; von Willebrand's disease, remote serological evidence of hepatitis C infection; horseshoe kidney; severe scoliosis; allergy to interleukin-2 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Interleukin-2 ([redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): potassium, metoprolol, analgesic (not specified); Ongoing: acetaminophen and omeprazole | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 4 回目投与から 43 日後の Day 106（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の夕方、被験者は体調不良を訴えた。両親は被験者を病院に連れて行ったがそこで急速に状態が悪化した。Ipilimumab の最終投与から 44 日後の Day 107（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は死亡した。死因は不明と報告されたが、疾患進行が確認されていた。報告時点でそれ以上の情報は得られなかった。治験責任医師は、疾患進行は Ipilimumab と関連ないらしいと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-58-22204 | | | |
| Event:<br>背部痛 (Grade 3, not related, Day 3)<br>肺塞栓症 (Grade 5, not likely related, Day 16) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypercholesterolemia, fungal infection, penicillin allergy, bone metastasis cervical spine | | | |
| Prior Radiotherapy: site: C6 TILL D2 33 GY stop date: [redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy: Dacarbazine ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: dafalgan codeine, hydrocortisone, pariet, mesulid, transtec. | | | |

臨床概要：
Day 3（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、治験責任医師は重篤な有害事象である背部痛（報告用語：背部痛）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。本事象は Day 4（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 2 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。
治験薬の初回投与から 15 日後の Day 16（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は広範囲肺塞栓症のため入院した。本事象により治験薬の投与は中止された。治療は行われず、被験者は同日死亡した。治験責任医師は、肺塞栓症は治験薬と関連ないらしいと判断した。

Subject Identifier: CA184022-35-22235

Event:
意識レベルの低下 (Grade 3, not related, Day 16)
急性心筋梗塞 (Grade 5, not related, Day 27)
胸膜感染 (Grade 3, not likely related, Day 28)

| Reason(s) for Narrative: | Death<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) |
|---|---|

| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] |
|---|---|

Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg

| Age: 5[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: not Hispanic/Latino |
|---|---|---|---|

Disease History: Stage IV, M1c, metastatic melanoma

General Medical History: nausea, intermittent vomiting, lower back pain - chronic

Prior Radiotherapy: None

Prior Systemic Therapy:
IL-2 ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted] GM-CSF ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] temozolamide ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: venlafaxine, acetaminophen/hydrocodone, hydrocodone, oxycodone, zolpidem, ondansetron and lorazepam ([redacted]-20[redacted] on), loperamide ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]), nystatin ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]), octreotide ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted]), potassium (on [redacted]-20[redacted]), atrp/dpnox ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted], amoxicillin ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]), gabapentin ([redacted]-20[redacted] to [redacted], dex/nacl ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted], levofloxacin ([redacted] to [redacted]r-20[redacted].

臨床概要：
Day 16（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である意識レベルの低下（報告用語：意識レベルの低下）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。本事象は後遺症を伴い、Day 17（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 2 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。
治験薬の 2 回目の投与から 6 日後の Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者が若干の全身脱力及び疲労を訴えた後、反応がないことに夫が気づいた。救急隊到着時、血圧は 154/80 であった。被験者は救急治療室に運ばれ、挿管及び鎮静を受けた。精神状態変化、低血圧、呼吸不全を呈し被験者は入院した。体温は 103.3°F と確認された。前壁心筋梗塞が疑われた。病院到着時、心拍数は 140、呼吸数は当初低下していたが 28～30 であった。麻薬性鎮痛薬過量投与疑いの既往歴のため、ナロキソンが投与された。心電図では急性の前側壁及び側壁の ST 上昇が認められた。2 次元心エコー像では、壁運動異常を伴う左室機能の重度低下が示された。脳コンピュータ断層撮影（CT）は正常であった。胸部 X 線では、両側胸水及び多数の小結節が示された。白血球数は 19.8 × $10^9$/L、尿及び血液培養は陰性であった。胸部ドレーンの胸水培養でグラム陽性球菌が陽性であった。トロポニン値は、Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に 9.1 ng/mL、Day 28 に 12.3 ng/mL であった。ヘパリン、バンコマイシン、プロポフォール、アジスロマイシン、レボフロキサシン、protonix、スライディングスケールによるインスリンが静脈内投与された。被験者は呼吸停止後に集中治療室（ICU）に入院し、人工呼吸器管理となった。ICU で、徐々に神経学的状態は改善したが、重度の敗血症及び広範前壁心筋梗塞の罹病が直ちに明

らかとなった。
また、治験薬の 2 回目の投与から 7 日後の Day 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、Grade 3 の胸膜感染が発現した。被験者にはベースラインで胸水が認められており、Denver ドレーンが留置されていたが、これが敗血症の原因であった。胸腔穿刺は行われなかった。治験薬に対する措置は取られず、治療が必要となった（詳細不明）。重大な併発症のため、被験者の状態は悪化していった。Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は意識清明となり、気管内チューブの抜管を希望した。人工呼吸器から離脱し酸素を投与されたが、約 2 時間後に明らかに呼吸は努力性となった。被験者は深昏睡状態となり、Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。死因は急性心筋梗塞及び敗血症であった。胸膜感染は被験者の死亡時に回復と報告された。治験責任医師は、心筋梗塞は治験薬と関連なし、胸膜感染は治験薬と関連ないらしいと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-95-22256 | | | |
| Event:<br>気道感染 (Grade 3, possibly related, Day 42) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death Related SAE<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: dacarbazine [redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: paracetamol with codeine, nifedipine, captopril, methadone, acetaminophen, morphine | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 2 回目の投与から 17 日後の Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 3 の気道感染（respiratory infection）のため入院した。好中球減少症及び下痢の症状はなかった。被験者の病歴として、肺上区及び後区に転移病変が認められていた。本事象に対する治療は、セフトリアキソン静脈内投与などであった。本事象により、治験薬の投与は中止された。被験者は近くの病院に入院し、Day 51（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に気道感染（respiratory infection）のため死亡した。治験責任医師の報告によると、本被験者の入院についてこれ以上の詳細は得られなかった。治験責任医師は、入手可能なデータがないことから、本事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-45-22134 | | | |
| Event:<br>多臓器不全 (Grade 5, not likely related, Day 124) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: 10 mg/kg | | | |
| Age: 8[redacted] | Gender: Female | Race: Black | Ethnicity: NA |
| Disease History: Stage IV, Class M1b | | | |
| General Medical History: unilateral cataract, hypertension, tube ligature, type 2 diabetes, menopause, non-malignant exeresis nose (1996) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Dacarbazine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: metformin, atenolol/nifedipine, clonazepam, and acetaminophen; trimetazidine (on [redacted] [redacted]-20[redacted]) | | | |

臨床概要：
治験薬の 4 回目の投与から 11 日後の Day 110（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、腫瘍進行に関連した無力症が発現し、被験者は入院した。本事象により治験薬の投与は中断された。治療は必要なかった。その後 Day 124（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に被験者は死亡した。剖検は実施されず、死亡証明書はなかった。死因は、疾患進行による多臓器不全（multiple organ failure）と報告された。薬剤に関連した毒性の徴候は認められず、治験責任医師は、死亡は Ipilimumab と関連ないらしいと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-29-22262 | | | |
| Event:<br>再発乳癌 (Grade 4, possibly related, Day 93) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE | | |
| Study Medication: ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: voice change post surgery (25-Sep-2006), mitral valve prolapse-heart palpitations, diminished breathing capacity (25-Sep-2006), spigelian hernia-2002, cesarean section-1988, temporomandibular joint surgery-1980, costochondritis, migraine history (13-Mar-2007), stage IIb cancer of left breast-2000 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): ongoing: naproxen, multivitamin, letrozole; unknown start/stop dates: paclitaxel, carboplatin, zoledronic acid, filgrastim | | | |
| 臨床概要：<br>Ipilimumab 投与開始前の 20[redacted] 年[redacted] 月、被験者は左腕のリンパ浮腫と疼痛の若干の悪化に気付き、イブプロフェン及びアセトアミノフェンにより自分で治療した。その時点で、肺、縦隔リンパ節、腋窩リンパ節、骨に悪性黒色腫に起因すると考えられる悪性の転移所見があった。しかし、左腕の症状は持続し、Day 93（治験薬の 4 回目の投与から 29 日後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に超音波ガイド下針生検を受け、小葉癌（ER 陰性、PR 部分陽性、HER-2 陰性）が認められ、Grade 4 の再発乳癌（recurrent breast cancer）と報告された。20[redacted] 年に被験者は最初に乳癌と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月に 5 年目に達した。リンパ節、骨、肺への転移性悪性黒色腫と転移性乳癌（ステージ IIB）に加え、被験者には全乳房切除術、放射線療法及び化学療法（20[redacted] 年）、左肺上葉切除術とリンパ節郭清後の声帯麻痺（20[redacted] 年[redacted] 月）の重大な病歴があった。Day 100（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施されたポジトロン放出断層撮影スキャンでは、左腋窩に大きい浸潤性軟部組織腫瘤が認められ、胸壁に進展し左大胸筋、小胸筋、左前斜角筋に浸潤しており、乳癌の転移として矛盾しなかった。また、L4 椎体と S1 椎体病変内に顕著な取込みが認められ、左恥骨結合、左大腿骨頚部、左腸骨翼にも顕著な取込みが認められた。L4 骨病変の生検が行われ、転移性乳癌と矛盾しないと報告された。その後 Ipilimumab 投与が中止され、*初回投与後約5か月後 パクリタキセル、カルボプラチン、ゾレドロン酸の投与と pegfilgrastim による補助療法を受けていた。直近の胸部 CT スキャンでは、左腋窩腫瘤は約 40%縮小し、縦隔リンパ節は約 30%縮小していた。右上葉の 3 mm の小結節は変わらず、下葉に小結節はみられなかった。肝臓に所見はなかった。事象の転帰は不明であった。治験責任医師は、再発乳癌は Ipilimumab の投与と関連あるかもしれないと判断した。BMS 社による医学的評価：「時間的関係が矛盾していることに加え、転移性乳癌の病歴がある被験者において再発はまれではない。再発乳癌は Ipilimumab の投与と関連なし。」 | | | |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA184022-34-22036 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Event:<br>ヘモグロビン減少 (Grade 3, possibly related, Day 78)<br>呼吸困難 (Grade 2, not likely related, Day 78)<br>死亡 (Grade 5, not related, Day 96) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, loose stools due to oral potassium supplement, menopause (1995), eczema, adhesive and latex allergies | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Temozolomide ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] 17-AAG ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: amlodipine, bispl/hctz, potassium, hctz/triam. Acetaminophen ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]), SMX/TMP ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 3 回目の投与から 35 日後で、腎尿管癒ステント装着術の 1 週後の Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 3 のヘモグロビン減少のため入院した。また入院日に Grade 2 の重篤な有害事象である呼吸困難も発現した。疲労増強を発現し、臨床検査結果に異常が認められた（腎機能の悪化と関連あるかもしれない）。入院日の関連性のある臨床検査結果は、ヘモグロビン 7.0 g/dL（ベースライン 15.5）、クレアチニン 2.3 mg/dL（ベースライン 0.62）、$CO_2$ 13 mEq/L であった。呼吸困難は治療を必要とせず Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復し、治験責任医師は、本事象は治験薬と関連ないらしいと判断した。被験者は救急に搬送され、ヘモグロビン減少の治療のため *Day 78 と *Day 80 に赤血球 2 単位の輸血を受けた。治験薬に対する措置はなかった。本事象は *Day 85 に回復したが臨床検査結果は得られなかった。治験責任医師は、ヘモグロビン減少は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。被験者は原疾患のため Day 96（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。治験責任医師は、死亡は治験薬と関連なしと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-47-22143 | | | |
| Event:<br>呼吸困難 (Grade 3, not related, Day 20)<br>発熱 (Grade 1, possibly related, Day 20)<br>貧血 (Grade 2, possibly related, Day 23)<br>骨痛 (Grade 3, possibly related, Day 32)<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 43) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 3[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: allergy to iodine | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: fotemustine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: benznidazole, oxygen, acetaminophen, enoxaparin; cefuroxime ([redacted]-20[redacted], polyethylene glycol, phloroglucinol, and methylprednisolone ([redacted] 20[redacted] to | | | |

| |
|---|
| unk-[redacted] 20[redacted]). |
| 臨床概要：<br>治験薬の初回投与から 19 日後の Day 20（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 3 の高熱（発熱）のため入院した。入院時、Grade 3 の呼吸困難も発現していた。肺血管造影で胸水は認められなかった。経胸壁心エコー検査にて、高濃度の縦隔腫瘤により動きが制限された心腫瘤が認められ、心室充満を妨げ、壁側心膜へ浸潤していた。呼吸困難の治療は、胸腔穿刺及び酸素投与などであった。呼吸困難は入院中の *Day 21 に回復し、治験薬と関連なしと判断された。被験者は tinzaparin、プロプラノロール、セリプロロール、トラマドール、アモキシシリン・クラブラン酸、pristinamycin による治療を受けた。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>治験薬の初回投与から 22 日後の Day 23（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 2 の貧血と診断された。Day 24（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査結果では、ヘモグロビン値 6.3 g/dL、ヘマトクリット値 20.0%であった。治験責任医師は貧血を重要な医学的事象と判断した。本事象に対する治療は必要なかった。被験者は Day 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。軽度の高熱（33°C）が持続し、おそらく転移病変に特異的なものと判断された。<br>治験薬の 2 回目の投与から 8 日後の Day 32（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 の高熱及び Grade 2 の貧血が発現しており、さらに骨痛（左外側胸郭痛及び右肩痛）が発現し、入院を要した。これは新規発症の疼痛であり、疼痛のある領域に骨転移病変が認められた。本事象は、モルヒネ、フェンタニル、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、ゾレドロン酸による治療を要した。骨痛の事象のため、治験薬の投与は中止された。被験者が骨転移を有していたのかどうかは報告されなかった（被験者はゾレドロン酸の投与を受けていた）が、骨転移が骨痛及び貧血として臨床的に現れていた可能性がある。<br>入院中、治験薬の 2 回目の投与から 19 日後の Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、疾患進行（malignant neoplasm progression）のため被験者は死亡した。高熱（発熱）、骨痛及び貧血の転帰は、死亡日に回復と報告された。治験責任医師は、3 つの事象はすべて治験薬と関連あるかもしれないと判断した。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-47-22199 | | | |
| Event:<br>呼吸困難 (Grade 3, not likely related, Day 79)<br>無力症 (Grade 3, not likely related, Day 79)<br>貧血 (Grade 2, possibly related, Day 79)<br>胸痛 (Grade 3, not related, Day 107)<br>無力症 (Grade 3, not related, Day 107)<br>全身性浮腫 (Grade 3, not related, Day 132)<br>貧血(Grade 2, not likely related, Day 132)<br>γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, not likely related, [redacted] 20[redacted])<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 139), (*> 70 days after last dose of study therapy) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: pulmonary embolism, phlebitis, ligature of uterine tubes, left thyroidectomy for adenoma (1995) leading to hypothyroiditis | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) dacarbazine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted] [redacted] 20[redacted]) fotemustine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) | | | |

＊新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: iron, levothyroxine, benznidazole, algin/magtri/nahco, hydroxyzine, apap/tramadol, metoclopramide, dihydroergotamine. |
| 臨床概要：<br>治験薬の 4 回目の投与から 13 日後の Day 79（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の貧血のため被験者は入院した。ベースライン時、被験者のヘモグロビン値は 10 g/dL（正常範囲：11.6～15.4 g/dL）であった。入院日に、被験者は Grade 3 の無力症及び Grade 3 の呼吸困難と診断され、治験責任医師は両事象は治験薬と関連ないらしいと判断した。入院日のヘモグロビンは 8.9 g/L であった。Day 79（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に副腎皮質ステロイド療法（詳細不明）を開始し、Day 81（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に輸血を受けた後、無力症及び貧血は改善した。Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に貧血は回復したと治験責任医師は報告したが、臨床検査値は得られなかった。治験責任医師は、貧血は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 107（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である胸痛（報告用語：胸郭痛）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 128（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は後遺症を伴い回復した。持続期間は 22 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 107（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である無力症（報告用語：無力症）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 128（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は後遺症を伴い回復した。持続期間は 22 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>*初回投与後約3ヵ月後に γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加が発現した。治療は行われず、治験薬に対する措置も取られなかった。本事象は回復しなかった。治験責任医師は、この非重篤な炎症事象を、治験薬と関連ないらしいと判断した。<br>Day 132（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である全身性浮腫（報告用語：重症全身浮腫）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。本事象のため被験者は治療を受けた。本報告時点で本事象は回復していなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 132（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である貧血（報告用語：貧血）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 2、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象のため被験者は治療を受けた。本事象は Day 135（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 4 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 139（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である疾患進行（報告用語：疾患進行）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 5、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けなかった。Day 139（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は死亡した。治験薬に対する措置は取られなかった。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-58-22056 | | | |
| Event:<br>食欲減退 (Grade 3, possibly related, Day 20)<br>無力症 (Grade 3, certainly related, Day 20) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: bronchial asthma, poly-allergies | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) | | | |

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

| |
|---|
| dacarbazine, cisplatinum, vinblastine, interleukin 2, and interferon ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted] |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: lormetazepam, cetirizine, albuterol, venlafaxine, acetaminophen. |
| 臨床概要：<br>治験薬の初回投与から 19 日後の Day 20（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 3 の無力症及び Grade 3 の食欲減退のため、被験者は入院した。同日のヘモグロビンは 8.5 g/dL（正常範囲：11.7～16.1）、ヘマトクリットは 27.5%（正常範囲：36～47）、鉄は 4 µg/dL（正常範囲：37～145）であった。<br>*Day 20 、食欲減退（anorexia）に対する治療として濃厚赤血球 2 単位及び輸液／栄養静脈内投与を受けた。無力症に対する治療はなかった。無力症の事象のため治験薬の投与は中止された。両事象とも Day 24（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、無力症は治験薬と関連ありと判断し、食欲減退（anorexia）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。Day 55（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、疾患進行のため被験者は死亡した。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-95-22284 | | | |
| Event:<br>眼球浮腫 (Grade 2, possibly related, Day 40)<br>頭痛 (Grade 3, not likely related, Day 40) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 0.3 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a malignant melanoma | | | |
| General Medical History: Left palpebral ptosis, hypertension | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon alpha ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]<br>interferon alpha, interleukin, cisplatin, vinblastine, and dacarbazine ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): acetaminophen, adip/metam/promet, amitriptyline, analgesic, antfop/antoph, hydrochlorothiazide, ibuprofen, morphine, pantoprazole; diclofenac and scopalamine (on [redacted]-[redacted] 20[redacted]), ondansetron (on [redacted]-[redacted] 20[redacted]). | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 2 回目の投与から 15 日後の Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 2 の左眼球浮腫（ocular edema）及び Grade 3 の頭痛のため入院した。顔面と脳の磁気共鳴画像（MRI）で、脳転移は否定されたが腫瘍の眼窩（左）浸潤が示された。下垂体腫大はなかった。左眼球浮腫（ocular edema）は、腫瘍と関連ありと報告され、頭痛は浮腫及び腫瘍の左眼窩浸潤と関連ありと報告された。Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は経口デキサメタゾン漸減治療を受けた。Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頭痛は回復した。眼球浮腫（ocular edema）は後遺症を伴い、Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。治験責任医師は、左眼球浮腫（ocular edema）は治験薬と関連あるかもしれない、頭痛は治験薬と関連ないらしいと判断した。 | | | |

| | |
|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-4-22166 | |
| Event:<br>下垂体炎 (Grade 3, certainly related, Day 150)<br>嘔吐 (Grade 1, probably related, Day 150)<br>食欲減退 (Grade 3, probably related, Day 150) | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality Nonserious Grade≥3 |

| | |
|---|---|
| | irAE<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality |
| Study Medication: Ipilimumab (5 doses) | Date of First Dose: [redacted] |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | |
| Age: 6[redacted] Gender: Male | Race: White Ethnicity: not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | |
| General Medical History: cholecystectomy, ankylosing spondylitis | |
| Prior Radiotherapy: site: left parotid, stop date: [redacted] | |
| Prior Systemic Therapy:<br>temozolomide ([redacted] to [redacted] | |
| Relevant Concomitant Medication(s): multivitamin, acetaminophen ([redacted] to [redacted]), loperamide (on [redacted] and [redacted] on), APAP/codeine ([redacted] on), topical dexamethasone ([redacted] on) | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 4 回目の投与から 85 日後の Day 150（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は治験看護師に連絡を取り、睡眠不良、脱力感があり卒倒しそうで恐いと述べた。固形食を摂取時の発作的嘔吐を被験者は報告した。同日被験者は、Grade 3 の下垂体炎、Grade 1 の嘔吐、Grade 3 の食欲減退のため入院した。被験者は、静脈内輸液、prednisone、ラニチジン、レボチロキシン、オンダンセトロン、プロクロルペラジン、ゾピクロン、デキサメタゾンによる治療を受けた。治験薬に対する措置は取られなかった。Day 152（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に胸部、腹部、骨盤部 CT スキャンを受け、また頭部 MRI（日付不明）を受けた。これらの検査の結果は報告されなかった。Day 154（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に下垂体炎及び食欲減退は Grade 2 に改善し、同日被験者は退院し自宅へ戻った。嘔吐は回復しなかった。治験責任医師は、下垂体炎は治験薬と関連あり、嘔吐及び食欲減退は治験薬とたぶん関連ありと判断した。被験者は CA184025 に移行した。 | |

| | |
|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-12-22189 | |
| Event:<br>浮動性めまい (Grade 1, not related, Day 18)<br>嘔吐 (Grade 2, not related, Day 18)<br>脱水 (Grade 2, not related, Day 18)<br>細菌性尿路感染 (Grade 2, not related, Day 41)<br>胃腸出血 (Grade 3, not likely related, Day 43)<br>大腸炎 (Grade 2, probably related, Day 50)<br>発熱 (Grade 2, probably related, Day 65)<br>低ナトリウム血症 (Grade 1, not related, Day 68)<br>発熱 (Grade 1, probably related, Day 73)<br>関節滲出液 (Grade 3, probably related, Day 74)<br>疾患進行 (Intensity not specified, not related, Day 83) | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | Date of First Dose: [redacted] |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | |
| Age: 6[redacted] Gender: Female | Race: White Ethnicity: not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | |
| General Medical History: intermittent sinus congestion, post-menopausal, pruritus at old injection sites, neuropathy, environmental allergies | |
| Prior Radiotherapy: None | |
| Prior Systemic Therapy: | |

| |
|---|
| Taxol ([redacted] to [redacted] carboplatin ([redacted] to [redacted]<br>bay43.900/placebo ([redacted] to [redacted]),<br>12 melanoma peptide and GMCSF and montanide isa 51vg ([redacted] to [redacted]) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: multivitamin, escitalopram, acetaminophen, clotrimazole, iron, pregabalin, magnesium, calcium, loperamide, hydroxyzine; insulin ([redacted] to [redacted] ; warfarin ([redacted] to [redacted]); diphenhydramine ([redacted] to [redacted], ([redacted] to [redacted]); APAP/hydcod ([redacted] to [redacted] ; compazine ([redacted]); metronidazole ([redacted] to [redacted]); sodium chloride/potassium ([redacted] to [redacted]); piperacillin/tazobactam ([redacted] to [redacted] ; red blood cells ([redacted] to [redacted] ; ciprofloxacin ([redacted] to [redacted]); cyano/folic/pyrdx ([redacted] on); phytonadione ([redacted] to [redacted] ; prednisone ([redacted] to [redacted]); temozolomide ([redacted] on); vinblastine ([redacted] on) |
| 臨床概要：<br>Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である浮動性めまい（報告用語：浮動性めまい）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 1、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 19（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は回復した。持続期間は 2 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である脱水（報告用語：脱水）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 19（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は回復した。持続期間は 2 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である嘔吐（報告用語：嘔吐）を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 19（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は回復した。持続期間は 2 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 41（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である細菌性尿路感染［報告用語：他のクレブシエラ性尿路感染（infection other klebsiella uti）］を報告した。治験責任医師は、重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は回復した。持続期間は 8 日間であった。本事象の発現後、治験薬の投与は中断された。<br>治験薬の 2 回目の投与から 23 日後の Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、非重篤な Grade 3 の有害事象である便中血液／胃腸出血が発現した。治療として、葉酸 + シアノコバラミン + ピリドキシン及びシプロフロキサシンが投与された。本事象は回復しなかった。治験責任医師は、非重篤な本事象は治験薬と関連ないらしいと判断した。<br>治験薬の 2 回目の投与から 30 日後の Day 50（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の大腸炎が発現し、治験責任医師は重要な医学的事象と判断した。診断法として結腸内視鏡検査が実施され、軽度の活動性慢性胃炎及び斑状の軽度急性大腸炎が認められた。便中クロストリジウム・ディフィシル毒素、寄生虫卵、寄生虫は陰性、便中白血球は陽性であった。実施された尿培養及び便培養は陰性であった。血液培養で菌の増殖はなかった。被験者は大腸炎に対する治療を受けた（詳細不明）。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>大腸炎が発現していた Day 65（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の発熱（fever）が発現し、Day 68（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に被験者は 3 日間持続する高熱（102.3°F）を訴え入院した。血液培養、便培養及び尿培養は陰性であった。胸部 X 線では、右上葉浸潤が疑われた。被験者には直近のクレブシエラ性尿路感染歴があった。被験者は、セフトリアキソン、アジスロマイシン、prednisone、ヒドロコルチゾン及び生理食塩水静脈内輸液による治療を受けた。入院中、Day 68（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に低ナトリウム血症が発現し、治療の必要はなく、Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。重篤な有害事象である Grade 2 の発熱（fever）及び Grade 2 の大腸炎は Day 72（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復し、経口 prednisone 投与の状態で被験者は退院した。治験責任医師は、大腸炎及び発熱（fever）は治験薬とたぶん関連ありと判断した。<br>治験薬の 2 回目の投与から 53 日後の Day 73（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 の発熱（fever）が |

| |
|---|
| 発現した。Day 74（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 3 の関節滲出液が発現し、被験者は 101.7°F の発熱（fever）及び両膝の疼痛と腫脹／滲出液を伴い入院した。両側関節穿刺が実施され、滑液検査では、90%「ポリリン酸」と「ピロリン酸」結晶が示された。処置により症状は改善した。関節穿刺の培養は陰性であった。被験者はアセトアミノフェン、rocephin、prednisone、アジスロマイシン、メチルプレドニゾロンの投与を受けた。治験責任医師は両側膝腫脹を発熱の原因として疑った。Day 77（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、両膝「偽痛風」のある程度の改善を伴い被験者は退院した。関節滲出液は Day 83（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復し、発熱（fever）は Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。両事象は、治験薬とたぶん関連ありと判断された。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-34-22051 | | | |
| Event:<br>大腸炎 (Grade 3, certainly related, Day 80)<br>そう痒症 (Grade 1, possibly related, Day 176) *(>70 days after last dose)<br>発疹 (Grade 2, possibly related, Day 176) *(>70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, coronary artery disease, double vessel CABG 1999, removal of benign polyp, prostatectomy for benign prostate hypertrophy, hypothyroidism, knee surgery 1981, heel fracture, keratoses, onychomycosis | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: temozolomide ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: atenolol, dapsone, levothyroxine, acetylsalicylic acid, atrp/dpnox; zolpidem ([redacted] [redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted]); nystatin ([redacted] [redacted] to [redacted] [redacted]-20[redacted]); budesonide ([redacted]-[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]); dexamethasone ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]). | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 4 回目の投与から 16 日後の Day 80（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 3 の大腸炎のため被験者は入院した。本事象発現前に、非重篤な有害事象である Grade 1 の軟便／下痢が Day 63（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から発現しブデソニド及び lomatil により治療されていた。Day 75（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、7 回／日もの排便がみられた。入院のうえ結腸内視鏡検査が実施され、腺窩炎と腺窩膿瘍を伴う急性炎症が示された。デキサメタゾン及びブデソニドが投与された。治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は Day 83（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。<br>Day 163（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は、治験薬と関連なしと判断した Grade 1 の食道炎を報告した。治験薬に対する措置は取られなかった。最終報告時点で本事象は継続していた。<br>Day 176（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師はそう痒症（Grade 1）及び発疹（Grade 2）を報告した。両事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断され、最終報告時点で両事象とも継続していた。治験薬に対する措置は取られなかった。 | | | |

| | |
|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-35-22173 | |
| Event:<br>小腸炎 (Grade 2, possibly related, Day 79)<br>下腹部痛 (Grade 3, not likely related, Day 79) | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: bladder emptying delay, post herpetic neuralgia (zoster) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: temodar ([redacted] to [redacted]) interferon alpha ([redacted] to [redacted]) DTIC ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: morphine, promethazine, escitalopram, senna, darbepoietin, iron; topical fentanyl ([redacted] to [redacted]), gabapentin ([redacted] on), zolpidem ([redacted] on). | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 4 回目の投与から 15 日後の Day 79（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、腸管に対するレジメンとしてマグネシアミルク及びアロエベラジュースを使用後、水様便のエピソードが発現した。被験者による「多量の麻薬」の使用が認められた。Day 81（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、グアヤク陽性の「黒色便」が発現し、被験者は大腸炎及びヘム陽性便を伴う Grade 2 の小腸炎、Grade 3 の腹痛（鼠径部へ放散する下腹部痛）のため入院した。胃腸精密検査及び疼痛管理のため被験者は入院した。小腸スキャンに異常はなかった。CT スキャンが実施され疾患進行を認め、骨スキャンでは骨転移が示された。Day 81（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の全血算では、白血球数 13.0、ヘモグロビン 11.3、ヘマトクリット 35.6、血小板 341（単位不明）であった。Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の骨スキャン結果では骨転移所見、CT スキャン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では胆嚢胆泥、右下腹部にいくつかの腸係蹄に浸潤していると思われる腸間膜腫瘤が認められた。Day 86（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された小腸精密検査では、小さい裂孔ヘルニアが認められた。治験責任医師は、疼痛を骨転移によるものと考えた。小腸炎の事象のため治験薬の投与は中止された。小腸炎に対する治療は、ビサコジル、anthraquinone 下剤、水酸化マグネシウム、デュロキセチンなどの投与であった。小腸炎の事象は Day 92（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、小腸炎は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。本被験者は CA184025 へ移行した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-38-22075 | | | |
| Event:<br>帯状疱疹 (Grade 2, possibly related, Day 45)<br>褥瘡性潰瘍 (Grade 3, not likely related, Day 45)<br>感染性皮膚潰瘍 (Grade 2, not likely related, Day 110) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, coronary artery disease(1996), angioplasty (1996), appendectomy, diarrhea, constipation, cholecystectomy, diabetes (1976), hypercholesterolemia, menopause (1986), chronic aches and pains (2005), surgery shoulder fracture repair (2002), multiple benign-appearing moles (2005), surgical scar left lower neck/upper scapular (18-Mar-2005), carpal tunnel, breast cancer (1994-cured after left mastectomy, adjuvant chemotherapy and 5 years tamoxifen) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: temozolomide ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: ezetimibe, hydrochlorothiazide, isosorbide dinitrate, metoprolol, lisinopril, metformin, carvedilol, omeprazole, atorvastatin, venlafaxine, insulin, warfarin. Gabapentin ([redacted] to [redacted], balsam/castor/tryps ([redacted] to [redacted]), acyclovir ([redacted] to [redacted]). | | | |

臨床概要：
治験薬の 2 回目の投与から 22 日後の Day 45（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、発熱及び疼痛を伴う腰部黄色分泌物により被験者は救急治療室を受診した。数日前から脱力感が発現しており被験者は入院し、Grade 2 の帯状疱疹（shingles）（帯状疱疹による右腕発疹）、骨髄炎及び膿瘍形成を伴わず（ *Day 45 の CT 結果）、紅斑及び発赤を伴う Grade 2 の仙骨下部褥瘡性潰瘍が認められた。 *Day 45 の創傷培養では、特定の病原菌を認めない混合したコロニーが示され、同日の血液培養では明らかな増殖は示されなかった。臨床検査値では、白血球 6.9、ヘモグロビン 9、ヘマトクリット 29、血小板 212、血中尿素窒素 16、クレアチニン 1.1、ナトリウム 128、カリウム 4.3、クロール 95（単位不明）であった。身体診察では、全肺底部で呼吸音が減弱していたがラ音及び喘鳴は認められず、血圧 130/80、心拍数 72、呼吸数 16、体温 98.2°F であった。褥瘡性潰瘍の軽度蜂巣炎疑いに対し、ヒマシ油・ペルーバルサム・トリプシン軟膏、アンピシリン・スルバクタム、レボフロキサシン（CARES による）を、帯状疱疹に対しアシクロビルを投与された。入院中被験者は無熱、「非中毒性」かつ非敗血症性であった。治験薬に対する措置は取られなかった。右上肢帯状疱疹（shingles）及び仙骨褥瘡性潰瘍は Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に後遺症を伴い回復し、同日被験者は退院した。治験責任医師は、褥瘡性潰瘍は治験薬と関連ないらしい、帯状疱疹（shingles）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。
Day 110（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は、重篤な有害事象である感染性皮膚潰瘍（報告用語：感染性褥瘡性潰瘍）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連ないらしいと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。疾患進行のため、Day 119（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に被験者は死亡した。治験薬に対する措置は取られなかった。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-43-22261 | | | |
| Event:<br>血尿 (Grade 1, not related, Day 7)<br>膀胱炎 (Grade 2, not related, Day 7)<br>悪心 (Grade 2, not related, Day 42)<br>嘔吐 (Grade 2, not related, Day 42)<br>下痢 (Grade 2, not related, Day 42)<br>下痢 (Grade 2, possibly related, Day 51)<br>腹痛 (Grade 2, possibly related, Day 51)<br>悪心 (Grade 2, not related, Day 51)<br>疾患進行 (Grade 45, not related, Day 56) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 3[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: tonsillectomy (as a child), edema rt.arm, DVT rt. arm and rt. leg 10/30/06, anticoagulants, svc/ivc filter placed 10/30/06, shortness of air on exertion, constipation, gallstone, cholecystectomy 1992, irritable bowel syndrome, hematuria, childbirth x 1, (15-year-old daughter), anemia, allergies to compazine and phenergan, dysplastic nevi breast/chest | | | |
| Prior Radiotherapy: site: right axilla, stop date: [redacted]-20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>alpha interferon ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted]) alpha interferon ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted])<br>cisplatin, dacarbazine, low dose interleukin-2, and leukine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: lactulose, casan/doss, morphine, multivitamin, lorazepam, furosemide, flurazepam, paroxetine, hydromorphone, smx/tmp, ibuprofen, APAP/hydcod. | | | |

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

| |
|---|
| Cephalexin ([redacted] to [redacted] 20[redacted]; SMX/TMP ([redacted] 20[redacted] on); enoxaparin, granisetron, metoclopramide, famotidine ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]). |
| 臨床概要：<br>Day 7（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である血尿（Grade 1）及び膀胱炎（Grade 2）を報告した。両事象とも治験薬と関連なしと判断された。被験者はこれらの事象に対する治療を受けた。<br>Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である悪心（Grade 2）、嘔吐（Grade 2）及び下痢（Grade 2）を報告した。当該事象すべては、治験薬と関連なしと判断された。被験者はこれらの事象に対する治療を受け、当該事象は Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 3 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>治験薬の 3 回目の投与から 7 日後の Day 51（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の下痢及び Grade 2 の腹痛増強（以前は非重篤な有害事象）が発現した。これらの事象発現時、悪心、膀胱炎、血尿及び膀胱転移の事象が継続していた。<br>また被験者には、小腸癌（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の結腸内視鏡検査で認められた）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現）などの胃腸リスク因子があった。入院日の便培養、クロストリジウム・ディフィシル毒素検査、寄生虫卵、寄生虫検査は陰性であった。<br>静脈内輸液、制吐剤及び止瀉薬（詳細不明）が投与された。本エピソードは退院前にコントロールされた。Day 53（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、下痢及び腹痛増強の事象は回復し、治験責任医師は、両事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。被験者は Day 56（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に疾患進行のため死亡した。死亡時、血尿及び膀胱炎は継続していた。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-46-22011 | | | |
| Event:<br>下垂体炎 (Grade 2, certainly related, Day 48)<br>下垂体機能低下症 (Grade 3, certainly related, Day 82) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a malignant melanoma | | | |
| General Medical History: unremarkable | | | |
| Prior Radiotherapy: site: jugular, carotid nodes, stop date: [redacted] 20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy: cisplatin, vindesine, and dacarbazine ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: acetaminophen, methylprednisolone, ibuprofen, acetylsalicylic acid. | | | |
| 臨床概要：<br>治験薬の 2 回目の投与から 22 日後の Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の下垂体機能低下症が発現し、重要な医学的事象と判断された。被験者は、無力症、疲労、頭痛、易刺激性を呈していた。広範な皮膚発疹も呈していたが報告時点で軽快中であった。脳 MRI が Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施され、下垂体炎の病像が確認された。下垂体の増大（前後径 13 mm、横経 15 mm、上下経 9 mm）について転移の関与は否定された。リンパ球浸潤が確認され、尿崩症の精密検査が推奨された。臨床検査データでは、プロラクチン、コルチゾール、サイロキシン（T4）及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は正常値であった。甲状腺刺激ホルモン（TSH）は正常下限であった。テストステロン値及び ACTH－コルチコトロピンは正常範囲であった。本事象のため、Week 7 の治験薬投与は行われなかった。メチルプレドニゾロンが投与され 10 日間で漸減された。ホルモン欠乏に備えて、Day 61（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に内分泌専門医受診予定であった。自己免疫性下垂体炎は Day 63（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師 | | | |

は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。
治験薬の Week 10 の投与から 14 日後の Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、2 回目の同事象の発現がみられ、医学的に重要な Grade 3 の下垂体機能低下症（insufficiency antehypophysis）であり、疲労、食欲不振、異常な寒冷不耐症、頭痛が特徴としてみられた。Day 82 の臨床検査結果では、卵胞刺激ホルモン 18.7 IU/L（正常範囲：2～10）、黄体ホルモン 4.5 IU/L（正常範囲：2.0～10.9）であった。Day 83（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査結果では、TSH 0.080 mU/L（正常範囲：0.23～3.8）、コルチゾール 12 nmol/L［正常範囲：110～413 nmol/L（朝）、169～784 nmol/L（晩）］、ACTH < 1.1 pmol/L（正常範囲：2.2～10.7）、テストステロン 2.09 nmol/L（正常範囲：8.41～28.69）であった。本事象のため、治験薬の投与は中止された。被験者はヒドロコルチゾンによる治療を受けた。Day 106（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された下垂体 MRI では、Day 60（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に比べ体積が減少した下垂体茎と下垂体が示された。
下垂体機能低下症（insufficiency ante-hypophysis）は Grade 1 として Day 106（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-49-22120 | | | |
| Event:<br>ダニ皮膚炎 (Grade 2, not likely related, Day 41)<br>水頭症 (Grade 3, possibly related, Day 49)<br>錯乱状態 (Grade 3, possibly related, Day 49) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: “auricular” fibrillation, chronic bronchitis, polyp, reflux gastritis, constipation, renal lithiasis, dysuria, high cholesterol, dysesthesia | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine, cysplatyl, and carmustine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: amitriptyline, apap/tramadol, atorvastatin, topical betamethasone, clonazepam, clopidogrel, desloratadine, dexchlorpheniramine, flecainide, hydroxyzine, ivermectin, omeprazole, polyethylene glycol, tramadol; heparin ([redacted]-20[redacted] on), scabicide ([redacted]- to [redacted]-20[redacted] . | | | |
| 臨床概要：<br>Day 41（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象であるダニ皮膚炎（報告用語：疥癬）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連ないらしいと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。本事象は Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 4 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>治験薬の 3 回目の投与から 8 日後の Day 49（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 3 の水頭症及び Grade 3 の錯乱状態（confusion）のため被験者は入院した。Day 62（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に腰椎穿刺が実施され、結果は陰性であった。感染、髄膜炎の所見、悪性細胞成分はなかった。脳波検査も正常であった。水頭症の原因として機械的閉塞は認められなかった。脳 MRI では脳室拡大がみられたが脳病変はなく、錯乱状態（confusion）は副腎／下垂体機能不全によるものとは考えられなかった。治験責任医師によると、錯乱状態（confusion）はおそらく認知症（Lewy 体及び脳室拡大を伴う）によるものであった。認知症は、水頭症の原因としても疑われた。臨床検査結果では、TSH、コルチゾール、プロラクチン、インスリン様成長因子 1、ナトリウム、カリウムは正常であった。錯乱状態（confusion）及び水頭症の事象のため、治験薬の投与は中止された。被験者は水頭症に対しアセタゾラミドによる治療を受けたが無効であった。Day 70 | | | |

（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で被験者は入院していなかった。水頭症及び錯乱状態（confusion）は Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。
治験責任医師は、両事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-58-22048 | | | |
| Event:<br>無力症 (Grade 3, probably related, Day 11)<br>嘔吐 (Grade 3, not likely related, Day 11)<br>食欲減退 (Grade 3, not related, Day 36)<br>嘔吐 (Grade 3, not related, Day 36) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: elevated liver enzymes, elevated LDH, alkaline phosphatase | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: trazodone, brotizolam, toical fentanyl, ketoprofen, morphine, rabeprazole, metoclopramide; ondansetron ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted]), alizapride ([redacted] to [redacted]-20[redacted], lorazepam ([redacted] 20[redacted] on), lyteso/PEG laxative ([redacted]-20[redacted] on), alprazolam ([redacted]-20[redacted] on), pantoprazole ([redacted]-20[redacted] on). | | | |
| 臨床概要：<br>本事象発現前、治験薬の初回投与から 2 日後の Day 3（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 の無力症が発現した。治療の必要はなく、本事象は治験薬の初回投与から 10 日後の Day 11（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで持続し、同日被験者は Grade 3 の無力症と Grade 3 の嘔吐のため入院した。入院日の臨床検査値は、以下の通りであった：アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）152 U/L（正常範囲：9～52 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）158 U/L（正常範囲：9～41 U/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）1090 U/L（正常範囲：34～76 U/L）、GGT 473（正常範囲：10～37 U/L）。肝転移による肝機能検査値上昇が認められた。Day 13（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に終了した肝 CT スキャンでは、肝病変の進行が確認された。Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に胃内視鏡検査が実施され、幽門前部胃潰瘍が認められ、嘔吐の主要原因で基礎疾患であると考えられた。無力症に対する治療は、アミノ酸・糖・脂質・電解質輸液注入であった。治験薬に対する措置は取られなかった。Day 26（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査値は以下の通りであった：ALT 110 U/L、AST 134 U/L、ALP 1256 U/L、GGT 426 U/L。無力症の事象は Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、無力症は治験薬とたぶん関連ありと判断した。<br>Day 36（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である食欲減退（anorexia）（報告用語：食欲不振）も報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。本事象は Day 60（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 25 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 36（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である嘔吐（報告用語：嘔吐）も報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。被験者は本事象に対する治療を受けた。本事象は Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 5 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。被験者は Day 60（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に疾患進行のため死亡した。 | | | |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA184022-74-22174 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Event:<br>発熱 (Grade 2, probably related, Day 5)<br>上気道感染 (Grade 2, probably related, Day 5) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: adiposis, arterial hypertension, curettage of prostate vasectomy bilateral, disk prolapse, allergic asthma, muopathy | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| rior Systemic Therapy: roferon A ([redacted] to [redacted]<br>dacarbazine ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: lisinopril. | | | |
| 臨床概要：<br>Day 5（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の初回投与 4 日後に被験者は Grade 2 の発熱（fever）並びに発熱、咳嗽及び呼吸困難の症状を伴う Grade 2 の上気道感染（pulmonary infection）のため入院した。発熱（fever）に対してピペラシリン・タゾバクタム及びモキシフロキサシンが投与され、上気道感染（pulmonary infection）に対してモキシフロキサシンが投与された。治験薬に対する措置は取られなかった。発熱（fever）及び上気道感染（lung infection）は Day 13（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、両事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。被験者は CA184025 試験に移行した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-74-22197 | | | |
| Event:<br>背部痛 (Grade 3, not likely related, Day 55)<br>下痢 (Grade 2, possibly related, Day 112) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, diabetes, hemiparesis right | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon 2alpha ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] DTIC ([redacted] to [redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: acetylsalicylic acid, amitriptyline, amlodipine, analgesic (nos), lyteso/peg, metamizole, metformin, metoprolol, nadroparin, oxycodone, simvastatin. | | | |
| 臨床概要：<br>Day 55（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である背部痛（報告用語：背部痛）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。報告時点で本事象は未回復であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>本事象が発現する前の Day 103（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 32 日後に被験者は外来部門を訪れ、排便回数の増加（1 日 4～5 回）を報告した。感染症は糞便の細菌検査により否定された。被験者は Grade 1 の非重篤の下痢と診断され、デキサメタゾンの投与が Day 104（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に開始された。本事象は継続した。Day 112（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 41 日後に被験者は Grade 2 の下痢のため入院した。結腸内視鏡検査及び生 | | | |

検の結果、軽度の大腸炎が認められた。被験者の試験は疾患進行の確定により *Day 92 に既に中止されていたため、治験薬の投与は中止されなかった。本事象は Day 184（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-103-22253 | | | |
| Event:<br>大腸炎 (Grade 2, probably related, Day 41)<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 41)<br>高血糖 (Grade 3, not related, Day 64)<br>うつ病 (Grade 3, not likely related, Day 91)<br>食欲減退 (Grade 2, not likely related, Day 95) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3.0 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1b, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, hypertrophy of prostate, endoprotesis coxae l dx, polyneuropathy, allergy to penicillin | | | |
| Prior Radiotherapy: Site: nose, stop date: [redacted]-20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>vincristin and bleomycin ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]<br>cycloplatin ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] vinblastin and cisplatin ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>interferon x ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: gliclazide | | | |

臨床概要：

Day 41（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 19 日後に被験者は水様便を伴う Grade 3 の下痢（一晩に 10 回超）のため入院した。イレウスや腹膜の徴候はみられなかった。結腸内視鏡検査の結果、Grade 2 の偽膜性大腸炎が認められた。組織学的検査では、検査した標本に偽膜は認められず、直径が最大 2 mm の 2 標本は組織学的に破砕された結腸粘膜の断片で構成され、陰窩の配置がやや不整であり、間質がやや広がり、顕著なリンパ球・形質細胞浸潤を伴っていた。陰窩への滲出物の付着はみられなかった。この像は中等度の非特徴的な炎症性変化を示していた。結腸内視鏡検査に基づき、漿液性の偽膜性大腸炎又はクロストリジウム由来偽膜性大腸炎と判断された。糞便検査では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、コリネバクテリウム属菌、黄色ブドウ球菌（散在）、大腸菌（散在）が認められ、カンピロバクター培養陰性、クロストリジウム・ディフィシル毒素糞便検査陰性であった。C－反応性蛋白検査及び眼科検査は実施されなかった。補液、メチルプレドニゾロンの静脈内投与並びに prednisone、コデイン及びインスリンの経口投与による治療が行われた。Day 64 に、Ipilimumab と関連なしと判断された Grade 3 の高血糖が報告された。治験薬の投与は下痢、大腸炎及び高血糖のため中止された。Prednisone の投与後に下痢は徐々に軽減し、Day 55（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に正常な便が認められた。同日、大腸炎及び下痢は回復したと判断された。治験責任医師は、両事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。被験者は CA184025 試験に移行した。

Day 91（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、治験責任医師は重篤な有害事象であるうつ病（報告用語：うつ病）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は Day 109（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 19 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 95（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である食欲減退（anorexia）（報告

| |
|---|
| 用語：食欲不振）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 109（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 15 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-2-22175 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 35) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage III, M0 malignant melanoma | | | |
| General Medical History: dry nasal passages, hypertension, benign hepatic cysts, hysterectomy, hot flushes, arthralgia - right knee, intermittent left foot pain | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>investigational vaccine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: ibuprofen, conjugated estrogens, topical beclomethasone, citalopram, ramipril, hydrochlorothiazide, potassium, celecoxib, vitamin D, selenium, multivitamin, vitamin B complex, calcium/magnesium, glucosamine, shark cartilage, ubidecarenone, diphenhydramine, amoxicillin ([redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]), acyclovir topical ([redacted]-[redacted]-20[redacted] on). | | | |
| 臨床概要：<br>Day 35（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 13 日後に被験者は Grade 3 の下痢のため入院した。Day 9（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から断続的な Grade 1 及び Grade 2 の下痢が認められていた。被験者の報告によると、被験者は最近ロペラミドを服用したところ、当初はやや改善がみられたが、その後は経口摂取により腹部痙攣及びテネスムスを伴う非血性かつ粘性の軟便が 7 日間認められた。自宅にて断続的な発熱（最高 104°F）、疲労、脱力及び 5 lb の体重減少が Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降認められた。Day 35（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は輸液及び観察のため救急治療部に入院した。Grade 3 の下痢のほか、Grade 2 の非重篤の脱水も認められた。本事象のため治験薬の投与は中止され、中止日は Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。ロペラミド、静脈内輸液、メトロニダゾール、セフトリアキソン及びデキサメタゾンによる治療が行われた。Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、下痢は回復した。Day 45（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は退院し、帰宅した。治験責任医師は、下痢は治験薬とたぶん関連ありと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-17-22006 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 2, probably related, Day 35)<br>結腸閉塞 (Grade 4, not related, Day 102)<br>悪性黒色腫 (Grade 5, not related, Day 102) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: asthma - under control, hernia surgery, appendectomy, benign prostate | | | |

| |
|---|
| hypertrophy, high cholesterol, thrombocytopenia, anemia, gout |
| Prior Radiotherapy:<br>Spine ([redacted])<br>Knees (bilateral, [redacted]) |
| Prior Systemic Therapy:<br>GMCSF ([redacted])<br>temodar ([redacted])<br>valproic acid and karenitecin ([redacted]) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: budesonide, finasteride, oxycodone, darbepoetin, ibuprofen, megestrol, acetaminophen, lorat/pseud; prochlorperazine ([redacted]), simvastatin ([redacted]), esomeprazole ([redacted]), pravastatin ([redacted]), morphine sulfate ([redacted]). |
| 臨床概要：<br>Day 35（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 13 日後に被験者は下痢を報告した。Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、軟便（下痢ではない）が認められ、血便の可能性があった。治験薬の投与は中断された。 *Day 46 [redacted]、濃厚赤血球 2 単位が投与された。 *Day 47 [redacted]、ロペラミドの投与が開始された。Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Day 48（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、腹部不快感及び下痢が 2 回認められた。Day 49（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は Grade 2 の下痢のため入院した。入院日に被験者は脱力及び悪心を呈し、食事を摂ることができなかった。また、下痢が 1 回認められた。 *Day 49 [redacted] の臨床検査では白血球数が 12.7 × $10^3$/$mm^3$（正常範囲：4.5～10.5）であった。乳糖が除去された低残渣食が提供された。悪心に対して静脈内輸液（ブドウ糖・塩化ナトリウム）、赤血球 1 単位及びオンダンセトロンが処方された。通常の薬剤の投与が継続され、prednisone（20 mg、経口、1 日 1 回）も投与された。上部消化管内視鏡検査では、軽度のカンジダ性食道炎、食道－胃粘膜接合部の裂孔ヘルニア及び色の薄い小さな無茎性ポリープが 10 個認められた。先端部の軽度発赤を伴う前庭部の非びらん性胃炎が認められ、軽度十二指腸炎の所見と一致した。軟性 S 状結腸鏡検査の結果、上行結腸近位部に発赤がみられ、軽度大腸炎の可能性があった。生検を実施した結果、顕著な活動性慢性胃炎、炎症性胃底腺ポリープ並びに急性及び慢性大腸炎が認められた。悪性疾患、寄生虫、肉芽腫又は陰窩の構造上の歪みは認められなかった。また、入院中に非重篤の事象である軟便が認められ、グアヤック法による便潜血検査の結果は陽性であった。CT 検査の結果、肝臓及び皮下の多数の後腹膜及び腸間膜リンパ節にびまん性転移性疾患が 20[redacted] 年[redacted] 月以降進行していることが明らかとなった。右腎上方及び内側の腫瘤も大幅に増大していた。ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン、エソメプラゾール、ロペラミド及びプロクロルペラジンが追加投与された。被験者は腹痛及び下痢はないと述べ、Day 52（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。下痢は軽減し、Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。被験者は退院し、prednisone 20 mg 1 日 1 回経口投与が継続された。治験責任医師は、本事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。<br>Day 102（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 3 回目の投与 35 日後に被験者は進行性悪性黒色腫による結腸閉塞（Grade 4）のため入院した。入院時に 10 段階中 9 の強度の上腹部痛が認められた。また、被験者は Day 86（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に 1 日 1～2 回の軟便が認められ、Day 90（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に「ガス性疼痛」が認められるようになったと報告した。被験者の報告によると、疼痛は「持続的なガス性疼痛のよう」であった。Day 97（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、糞便中に少量の鮮紅色の血液が認められるようになった。その後、被験者は Day 102（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に疼痛管理、静脈内輸液及びステロイド薬の静脈内投与のため入院した。同日、Week 16 の CT 検査が予定されていた。胸部、骨盤部、腹部及び下肢スキャンが行われた。骨盤部及び腹部スキャンでは、過去の結果からの変化はみられなかった。胸部スキャンでは、前回の検査以降に左腋窩リンパ節及び右下部腋窩リンパ節のわずかな増加が認められた。下肢 CT スキャンでは、左浅大腿動脈遠位部内側の左大腿遠位部に腫瘤が認められた。また、右大腿近位部の前部及び右大腿上部内側の近位部から中間部の右大腿動脈の内側にも腫瘤が認められた。さらに Day 103（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施されたガストログラフィンを用いた注腸造影検査の結果、S 状結腸近位部に閉塞性の腫瘤が認められた。この所見から黒色腫が S 状結腸に転移している可能 |

性が高いと考えられ、結腸遠位部の高度閉塞が示唆された。被験者は外科的な介入を拒否したため、Day 103（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院し、ホスピスケアの入院施設へ移った。同日、治験薬の投与は中止された。モルヒネ及び静脈内輸液（塩化ナトリウム + ブドウ糖）の投与が行われた。その後、被験者は転移性黒色腫の進行のため Day 111（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。治験責任医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-27-22003 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 70)<br>血便排泄 (Grade 3, certainly related, Day 71)<br>ヘモグロビン減少 (Grade 2, possibly related, Day 82)<br>大腸炎 (Grade 3, probably related, Day 192) *(>70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality AE leading to discontinuation<br>Nonserious Grade ≥3 irAE<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: hypertension, 4/6 kolasystolic murmur, graves disease - asymptomatic and stable on levothyroid (history prior to 1995), lymph nodes from milanoma, hx of TIA, allergies to augmentin/darvocet/IFN | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) interferon ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) leukine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted])<br>IFN ([redacted]-[redacted]-19[redacted] to [redacted]-[redacted] 19[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: fluoxetine, levothyroxine, amlodipine, diphenhydramine, acetaminophen, modafinil, prednisone, prochlorperazine | | | |

臨床概要：
重篤な有害事象の発現前の Day 64（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 3 回目の投与日に Grade 1 の下痢が発現し、被験者は悪心、嘔吐及び脱水を伴う下痢のため来院した。その前週に 6 ポンドの体重減少が認められていた。ロペラミド及びアトロピン・diphenoxylate が投与された。Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 3 回目の投与 6 日後に下痢は Grade 3 に悪化した。Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は静脈内輸液のため入院し、デキサメタゾン、グラニセトロン及びオクトレオチドの投与のほか、ロペラミドと diphenoxylate hydrochloride 及びアトロピンを交互に投与された。
Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 3 回目の投与 7 日後に非重篤の Grade 3 の血便排泄（bloody stools）が認められた。Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査の結果は、白血球数 17.5 × $10^3$/$mm^3$（正常範囲：4.8～10.8）、好中球数 13.7 × $10^3$/$mm^3$（正常範囲：2.0～8.12）、好酸球数 0.10 × $10^3$/$mm^3$（正常範囲：0.0～0.7）、血小板数 533 × $10^3$/$mm^3$（正常範囲：130～400）、ナトリウム 129 mEq/L（正常範囲：137～145 mEq/L）及びクロール 90 mEq/L（正常範囲：98～107 mEq/L）であった。Grade 2 のヘモグロビン減少が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 82）に報告され、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。治験薬の投与は中止された。被験者の状態は急速に悪化し、下部消化管に多量の出血が認められ、複数回の輸血と ICU への入院が必要となった。上肢・胸部の Infusaport 周辺の血栓に対してエノキサパリンの投与が開始された 2 日後に血性下痢が発現していた（その後、エノキサパリンは直ちに中止された）。デキサメタゾンが *Day 84 から *Day 114 まで投与されたが、改善はみられなかった。Day 95（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、

インフリキシマブの単回投与が行われたが、改善はみられなかった。結腸内視鏡検査の結果、びまん性敷石像が結腸全体にみられたが、直腸にはみられず、潰瘍性大腸炎の所見と一致した。穿孔の所見は認められなかった。Day 106（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、消化管出血の治療として結腸全摘除が実施され、被験者は「安定」した。治験薬の投与は下痢及び血便排泄（bloody stools）のため中止された。Day 107（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 3 の下痢は後遺症を伴い回復した。治験責任医師は、本事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。
Day 192（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である大腸炎（報告用語：大腸炎）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬とたぶん関連ありと判断した。本事象に対して治療が行われた。重篤な有害事象の転帰は不明と報告され、回復日は得られなかった。治験薬に対する措置は取られなかった。被験者は Day 490（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した（死因不明）。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-29-22165 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 1, possibly related, Day 76)<br>悪心 (Grade 3, possibly related, Day 76)<br>嘔吐 (Grade 2, possibly related, Day 76)<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 78)<br>腎不全 (Grade 3, not likely related, Day 83) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1a, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: arthrocycline-induced cardiomyopathy, type b aortic dissection, hypertension, secondary artery disease, congestive heart failure, solitary pulmonary nodule, emphysema, GERD, cholecystectomy, renal insufficiency, renal mass, benign prostatic hypertrophy, hypercholesterolemia, Hodgkins's disease onset approx 1995 (pt in remission for more than 5 years prior to screening date), Paget's disease, basal cell carcinoma-face, (r) arm, mid back, allergy to codeine, ALP increase in 1998 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Temodar ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: ASA, furosemide, metoprolol, tamsulosin, pantoprazole, hydralazine, bupropion, nifedipine, simvastatin, vit A/vit C/vit E; APAP/propox ([redacted]- to [redacted] 20[redacted]), dexamethasone ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted], glucose ([redacted]-20[redacted]), lispro insulin ([redacted] to [redacted] 20[redacted], phytonadione ([redacted]-20[redacted]), and vancomycin ([redacted]-20[redacted], metronidazole ([redacted] to [redacted] 20[redacted], furosemide ([redacted] to [redacted] 20[redacted]), morphine ([redacted] to [redacted] 20[redacted]), ciprofloxacin ([redacted]r to [redacted] 20[redacted]), enoxaparin ([redacted]-20[redacted], lansoprazole ([redacted] to [redacted] 20[redacted]), magnesium sulfate ([redacted] to [redacted] 20[redacted]), nystatin ([redacted] to [redacted] 20[redacted]). | | | |
| 臨床概要：<br>Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 12 日後に被験者は約 1 週間にわたり断続的に認められた Grade 3 の悪心、Grade 2 の嘔吐及び Grade 1 の下痢を報告した。入院前の 48 時間に 3 回以上の下痢が認められた。Day 82（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は悪心、嘔吐及び下痢のため入院した。被験者は経口摂取量及び尿量の減少も報告した。入院時にクレアチンの増加（2.3 mg/dL）が認められた。内臓の超音波検査では、気腹、水腎症（両腎）、腎結石及び腎静脈血栓症は認められなかった。Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された腫瘍評価のための CT 検査では、新たな肺転移及び骨盤部リンパ節症の増大を伴う疾患進行（Grade 5）が認められた。その他の診断検査では新たな肝転移及び胸水が認められた。入院中の治療として静脈内輸液及び補液が行われ、アセトアミノフェン・propoxyphene、カルシウム、シプロフロキサシン、ヘ | | | |

パリン、エノキサパリン、ランソプラゾール、硫酸マグネシウム、ナイスタチン、docusate、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム、ラクツロース及びプロメタジンが投与された。疾患進行の確定により *Day 78 に治験薬の投与が中止されたため、治験薬に対する措置は取られなかった。
Day 83（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である腎不全（報告用語：腎不全）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。報告時点で本事象は未回復であった。治験薬に対する措置は取られなかった。
悪心、嘔吐及び下痢はすべて Day 85（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、これらの 3 事象はすべて治験薬と関連あるかもしれないと判断した。被験者は疾患進行のため Day 91（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-30-22043 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 26)<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 60)<br>脱水 (Grade 3, probably related, Day 62) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality Nonserious Grade ≥3 irAE<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: corrective lenses, heart valve replacement, aortic valve disease, angina, systolic murmur, dark stools, onyprochidism r testicle, hypercholesterolemia, anemia, degenerative joint dx, occassional dizziness, syncope episodes, allergy to penicillin | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>GMCSF/Placebo ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] carboplatin and paclitaxel ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>BAY 43-9006/placebo (investigational drug) ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: atorvastatin, acetylsalicylic acid, duloxetine, temazepam, tramadol, fentanyl topical, amitriptyline; lansoprazole ([redacted]-20[redacted] on) , potassium ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]), and metronidazole, duloxetine, levofloxacin, nystatin, ondansetron ([redacted] 20[redacted] on), iron ([redacted], [redacted], [redacted]-20[redacted]), hydromorphone ([redacted]-20[redacted] . | | | |
| 臨床概要：<br>重篤な有害事象が発現する前に、非重篤の有害事象である下痢が認められた。Day 19（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の非重篤の有害事象である下痢が発現した。アセトアミノフェン及びロペラミドが投与された。本事象は Day 24（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。Day 26（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、2 回目の治験薬投与 2 日後に Grade 3 の非重篤の有害事象である下痢が発現した。これらの非重篤の有害事象のために Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に結腸内視鏡検査及び生検が実施され、中等度の活動性大腸炎が認められたが、潰瘍はみられなかった。生検の結果、急性／活動性大腸炎の所見が認められ、陰窩炎及びわずかな陰窩膿瘍のほか、固有層に好中球が認められた。これらの非重篤の事象に対して prednisone の投与が Day 32（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に開始され、治験薬の投与は中断された。治験責任医師は、Grade 3 の非重篤の下痢は治験薬とたぶん関連ありと判断した。本事象は Day 397（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで持続した。<br>Day 60（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 36 日後に被験者は Grade 3 の下痢のため来院し、外来で静脈内輸液と prednisone の投与を受けた。Day 61（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験 | | | |

者は「依然として気分が優れなかった」ため、インフリキシマブの投与を受ける予定であった。Day 62（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、下痢が持続し、被験者はかなり衰弱していた。被験者は救急治療室の受診を勧められ、Grade 3 の脱水のため入院した。血液培養の結果は陰性であった。糞便検査の結果、クロストリジウム・ディフィシル毒素、寄生虫卵及び寄生虫は認められなかった。Day 62（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、腹部 X 線検査の複数の画像から、小腸部分閉塞のイレウスを示す所見が認められた。また、造影剤（静脈内投与）を用いた腹部及び骨盤部 CT 検査では非閉塞性の腸内ガス像がみられ、転移性疾患の増悪を示すと考えられた。同日に実施された臨床検査の結果は、白血球数高値（39.27 × $10^3$/$mm^3$、正常範囲：4.8～10.8）、分葉核好中球百分率高値（92%、42～75）、リンパ球百分率低値（2%、16～45）、赤血球数低値（3.18 × $10^3$/$mm^3$、4.7～6.10）、ヘモグロビン低値（8.4 g/dL、14～18）、ヘマトクリット低値（27.7%、42～52）、血小板数低値（134 × $10^3$/$mm^3$、150～450）、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値（30.3%、32～36）及びナトリウム低値（133 mmol/L、136～145）であった。白血球数及び好中球数はその後数日間にわたり高値が続いた。2 単位の輸血により、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は上昇し、安定した。退院時の最終的なヘモグロビン及びヘマトクリット値はそれぞれ 10.4 g/dL 及び 33.6%であった。白血球数は 18.11 × $10^3$/$mm^3$ に改善した。入院中に発熱は認められず、バイタルサインも安定していた。両事象に対して輸液のほか、prednisone、インフリキシマブ、オンダンセトロン、flagyl、levaquin 及びナイスタチンの投与が行われた。Day 66（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、脱水は回復し、下痢は後遺症を伴い回復した。退院時診断は、腸炎（軽快）、転移性黒色腫及び小腸閉塞の既往であった。治験責任医師は、下痢及び脱水はいずれも治験薬とたぶん関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-31-22054 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 1, possibly related, Day 89)<br>腸炎 (Grade 3, possibly related, Day 89)<br>腸炎 (Grade 1, certainly related, Day 111)<br>強膜炎 (Grade 3, certainly related, Day 113)<br>腹痛 (Grade 3, certainly related, Day 113)<br>強膜炎 (Grade 2, certainly related, Day 115)<br>強膜炎 (Grade 1, certainly related, Day 120)<br>霧視 (Grade 1, certainly related, Day 120)<br>腹痛 (Grade 2, certainly related, Day 121)<br>腹痛 (Grade 1, certainly related, Day 130)<br>腹痛 (Grade 2, certainly related, Day 162) *(>70 days after last dose)<br>腸炎 (Grade 3, certainly related, Day 162) *(>70 days after last dose)<br>腸炎 (Grade 2, certainly related, Day 168) *(>70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1a, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: tonsillectomy, heartburn, cholelithiasis, pancytopenia, headache | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) cisplatin ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted] vinblastine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted] carboplatin ([redacted] [redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: erythropoietin; phenylephrine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]) | | | |

臨床概要：
Day 89（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 25 日後に Grade 1 の下痢及び Grade 3 の腸炎が発現した。Day 106（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は入院した。入院日の臨床検査データは、アミラーゼ 36 U/L（正常範囲：36～128）、リパーゼ 16 U/L（正常範囲：22～51）及び白血球数 $7.4 \times 10^3/mm^3$ であり、糞便中にわずかな好酸球が認められ、便潜血陽性であった。また、糞便検査の結果、クリプトスポリジウム及びジアルジア陰性であった。画像検査として腹部超音波検査が実施され、合併症を伴わない胆石症及び音響陰影を伴う小結石が 3 個描出された。CT 検査では、大動脈周囲の後腹膜のリンパ節に軽度の腫大（安定）が認められ、転移性疾患を示す異常はみられなかった。結腸内視鏡検査が実施され（日付不明）、軽度から中等度の大腸炎が認められた。Day 107（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロストリジウム・ディフィシル毒素検査の結果は陰性であり、便培養検査では、サルモネラ菌、赤痢菌及びカンピロバクター陰性であった。脂肪便は認められなかった。腹部 X 線検査（3 画像）では、閉塞ではなく大腸炎／小腸炎又はイレウスを示す像がみられた。アセトアミノフェン・propoxyphene、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ロペラミド、カリウム、pantoprazole、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン・オキシコドン、モルヒネ、オキシコドン、ヒヨスチアミン、ビサコジル、prednisone 及びプレドニゾロンが投与された。Day 111（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 の下痢は後遺症を伴い回復し、Grade 3 の腸炎は Grade 1 に改善した。被験者は退院し、帰宅した。プレドニゾロンの投与は *Day 110 から *Day 113 まで継続され、その後、メチルプレドニゾロンが *Day 114 から *Day 130 まで投与された。治験責任医師は、下痢及び腸炎は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。
Grade 1 の腸炎は持続した。Day 113（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 49 日後に被験者は Grade 3 の腹痛及び Grade 3 の強膜炎を報告した。被験者は疼痛管理のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再入院した。Day 117（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された腹部 X 線検査にて腸に非特異的ガス像が認められ、閉塞や腹腔内遊離ガスの徴候及び腫瘤や結石は認められなかった。Day 121（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査値異常は、ナトリウム 134 mEq/L、クロール 100 mEq/L、グルコース 120 mg/dL、カルシウム 8.1 mg/dL、浸透圧 276 mOs/kg、白血球 $3.6 \times 10^3/mm^3$、赤血球 $3.26 \times 10^3/mm^3$、ヘモグロビン 10.7 g/dL、ヘマトクリット 31.6%、平均赤血球容積 97.1 fL であった。処置としてメチルプレドニゾロン及びモルヒネ（静脈内）、Pred Forte 点眼液、アセトアミノフェン、カリウム、benzol・エチレンジアミン四酢酸・塩化ナトリウム・ポリビニルアルコール点眼液、オキシコドン及びロラゼパムが投与された。強膜炎は Day 115（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 2 に改善し、Day 120（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 1 に改善した。Day 120、被験者は非重篤の有害事象である Grade 1 の左眼の霧視（blurred vision）を報告した。治験薬の投与は本事象及び持続していた Grade 1 の腸炎のため中止された。Grade 1 の強膜炎は Day 124（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。腹痛は Day 121（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 2 に改善し、Day 130（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 1 に改善した。被験者は Day 130（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。Grade 1 の霧視（blurred vision）、Grade 1 の腸炎及び Grade 1 の腹痛は退院時点で継続していた。Prednisone が *Day 131 以降に投与された（投与終了日不明）。治験責任医師は、すべての重症度の腸炎、腹痛、霧視（blurred vision）及び強膜炎は治験薬と関連ありと判断した。
Day 161（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 97 日後に胸部、腹部及び骨盤部の CT 検査にて盲腸から S 状結腸までの結腸の広範囲に大腸炎が認められ、 *Day 134 に実施された前回検査から悪化していた。Day 162（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は来院し、痙攣及び下痢を伴う持続する腹痛（Grade 2）を訴えた。被験者は腸炎（Grade 3）と診断された。Prednisone（増量）、インフリキシマブ及びロペラミドが投与された。Day 168（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者の状態は改善した。腸炎は Grade 2 に改善し、Grade 2 の腹痛は回復した。被験者は入院しなかったが、持続していた事象は重篤かつ医学的に重要と判断された。下痢は Day 201（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に最後に発現した。Day 203（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された胸部 CT 検査では、「汎大腸炎の変化の消失」がみられた。同日、Grade 2 の腸炎は回復した。治験責任医師は、最後に認められた Grade 2 の腹痛並びに Grade 2 及び 3 の腸炎は治験薬と関連ありと判断した。被

| |
|---|
| 験者は CA184025 試験に移行した。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-32-22216 | | | |
| Event:<br>血中クレアチニン増加 (Grade 2, possibly related, Day 40)<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 76) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: coronary disease, hypertension, pyloric stenosis, gallstones, non-insulin dependant diabetes, hypercholesterolemia, osteoarthritis, allergy to penicillin, prostate cancer cured 1997; | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: aldesleukin ([redacted] to [redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: atenolol, lisinopril, atorvastatin, naproxen, acetylsalicylic acid, clopidogrel, zoledronic acid, guaifenesin, simethicone; hydroxyzine ([redacted] on). | | | |
| 臨床概要：<br>被験者は急性腎不全（発現日不明）の既往があったが、本試験への登録時に急性腎不全は既往歴の一部として報告されていなかった。重篤な有害事象が発現する前の Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与日に Grade 2 の非重篤の血中クレアチニン増加（elevated creatinine）（2.01 mg/dL）が認められた。治療は不要であった。Week 7 の投与（3 回目）は行われなかった。その後、Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に治験薬の投与は疾患進行が確定したため中止された。本事象は Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に重篤な有害事象となるまで持続した。<br>Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 18 日後に被験者は Grade 2 の血中クレアチニン増加（elevated serum creatinine）のため入院した。クレアチニンは、ベースライン時が 1.25 mg/dL、Week 1 が 1.04 mg/dL、Week 4 が 2.01 mg/dL、Week 6 が 2.9 mg/dL であった。被験者は Week 7 に腎臓専門医の診察を受け、入院した。入院時の総蛋白／クレアチニン比は 0.8 であった。治験薬の投与は疾患進行のため Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に中止された。腹部超音波検査の結果、悪性黒色腫を示す腹水が認められ、排液用の Pleurx カテーテルの挿入が必要となった。胸部、腹部及び骨盤部 CT 検査にて 3 部位すべてに転移性疾患が認められ、腹膜癌腫症も認められた。入院中に急性腎不全が認められた。Day 49（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ダカルバジン 600 mg/m$^2$ 静脈内投与による化学療法が行われた。前投薬としてオンダンセトロン及びデキサメタゾンが投与された。血中クレアチニン増加（elevated creatinine）に対する治療が行われた（詳細不明）。Day 51（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、本事象は後遺症を伴い回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、血中クレアチニン増加（elevated creatinine）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である疾患進行（報告用語：疾患進行）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 5、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。被験者は Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。治験薬に対する措置は取られなかった。 | | | |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA184022-34-22037 |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, possibly related, Day 103) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 感染性胆嚢炎 (Grade 2, possibly related, Day 103)<br>腹膜炎 (Grade 4, probable, Day unknown)<br>大腸炎 (Grade 3, certainly related, Day 103)<br>感染性肝炎 (Grade 2, certainly related, Day 103) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: male | Race: white | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: chronic cough and shortness of breath for many years, constipation (April 2006), decreased appetite, weight loss 4/06, nocturia (May 2006), benign prostatic hypertrophy, compression fracture of t12 vertebra (April 2006), back pain (April 2006), gout disorder 4/06, left parietal mass (seizure) removed in 1977, right arm sensory deficits since 1977 | | | |
| Prior Radiotherapy: site: whole brain radiotherapy, stop date: [redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy: temozolomide ([redacted] to [redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: phenytoin, phenobarbital, acetaminophen, calcium ascorbate, multivitamin, APAP/oxycod, cetirizine, tamsulosin, dutasteride; levofloxacin ([redacted] dates not specified). | | | |
| 臨床概要：<br>Day 103（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与 39 日後に被験者は Grade 2 の感染性胆嚢炎（gallbladder infection）、Grade 3 の大腸炎、医学的に重要な Grade 3 の下痢及び Grade 2 の感染性肝炎（hepatitis）のため入院した。Day 85（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降、下痢が認められ、主治医による治療が行われていた。被験者は消化器専門医の診察及び CT 検査を受けたところ、胆嚢周囲に液体の貯留が認められ、発熱を伴っていた。被験者は入院した。水分補給が行われ、メトロニダゾールの静脈内投与が開始された。Day 105（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に結腸内視鏡検査が実施され、軽度の大腸炎が認められた。臨床検査の結果は、AST 90 U/L（ベースライン値：27 U/L）、総ビリルビン 4 mg/dL（ベースライン値：0.23 mg/dL）。自己免疫性肝炎を示す肝機能検査値上昇及び軽度大腸炎のため、メチルプレドニゾロンの投与が開始された。治療として胆嚢切除及びチューブ挿入並びにメチルプレドニゾロン及び prednisone の 4 週間漸減投与が行われた。Day 134（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、感染性胆嚢炎（gallbladder infection）及び下痢は回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胆嚢のドレナージチューブが抜去された。その後（日付不明）、被験者は Grade 4 の腹膜炎のため 24 時間入院した。*初回投与後5ヵ月後、腹膜炎に対してセルトラリンの投与が開始された。*初回投与後4ヵ月後(日付不明)、腹膜炎、大腸炎及び感染性肝炎（hepatitis）は回復した。治験責任医師は、大腸炎及び感染性肝炎（hepatitis）は治験薬と関連あり、腹膜炎は治験薬とたぶん関連あり、下痢及び感染性胆嚢炎（gallbladder infection）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。被験者は CA184025 試験に移行した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-45-22025 | | | |
| Event:<br>低酸素症 (Grade 3, not related, Day 27)<br>貧血 (Grade 2, possibly related, Day 27)<br>腸炎 (Grade 2, certainly related, Day 27)<br>疲労 (Grade 4, not related, Day 90) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

| |
|---|
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma |
| General Medical History: hypertension, type 2 diabetes, hypercholesterolemia, gout |
| Prior Radiotherapy: None |
| Prior Systemic Therapy:<br>temozolomide temodal d1->d5 ( [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>muphoran ( [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: CANDES/HCTZ, atenolol/nifedipine, metformin, cold/allergy remedy, atorvastatin, allopurinol, acetaminophen, tramadol, amox/clav; diosmectite ([redacted]- to [redacted] 20[redacted]). |
| 臨床概要：<br>Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の初回投与 26 日後に被験者は下痢及び発熱を特徴とする Grade 2 の腸炎のため入院した。また、入院日の臨床検査の結果、ヘモグロビンが 83 g/L であったことから、さらに Grade 2 の貧血と診断された。被験者は治験薬の初回投与前の Day −3（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のスクリーニング時点でヘモグロビン（9.6 g/L）及びヘマトクリット（31.0%）のベースライン値が低かった。また、入院時には呼吸不全も認められ、酸素飽和度が 92.9%であったことから、Grade 3 の低酸素症と診断された。入院時の診断法として実施された心電図検査では肺塞栓を示唆する徴候はみられず、CT 検査及び X 線検査では右側に多結節性全周性胸膜がみられ、黒色腫の二次的浸潤を示していた。低酸素症は肺の腫瘍量と関連ありと判断され、治験薬と関連なしと判断された。直腸・S 状結腸内視鏡検査の結果、発赤部及び複数の点状のびらんを含む大腸炎の所見が認められ、結腸内視鏡検査では発赤部及び複数のびらん（小さなびらん）を含む斑状の大腸炎が認められた。腸炎は便培養により確定された。急速に用量を漸減する副腎皮質ステロイド療法（prednisone）が行われ、ロペラミド、acetorphan 及び貧血に対する濃厚赤血球 2 単位が投与された。その他の治療として腸炎に関連する発熱（39°C）に対するアセトアミノフェンが投与された。治験薬の 2 回目の投与は腸炎のため行われなかった。その他の治療としてフロセミド（ *Day 28 ）、エノキサパリン、prednisone 及びカリウム（ *Day29 ～ 40 ）が投与された。Day 33（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、貧血は回復し、同日のヘモグロビンは 110 g/L であった。被験者は Day 40（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院し、帰宅した。退院時点で腸炎は持続していた。治験責任医師は、腸炎は治験薬と関連あり、貧血は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 90（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である疲労（報告用語：疲労）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 4、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。被験者は Day 99（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>被験者は疾患進行のため Day 99（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に死亡した。治験責任医師の報告によると、腸炎は死因ではなかったが、死亡時点まで認められていた。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-45-22058 | | | |
| Event:<br>下垂体炎 (Grade 3, probably related, Day 64)<br>低ナトリウム血症 (Grade 3, probably related, Day 64) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (6 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: bilateral cataract (2001), hypertension, appendectomy (1941), constipation, hepatitis A (1941), anemia (since 2004) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: dacarbazine ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted] | | | |

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

| |
|---|
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: irbesartan, omeprazole, iron, lactulose, citalopram, prazepam, clobutinol, algin/magtri/nahco, ciclopirox olamine, antihistamine. |
| 臨床概要：<br>Day 64（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、治験薬の 4 回目の投与翌日に被験者は Grade 3 の下垂体炎（panhypophysitis）及び Grade 3 の低ナトリウム血症が認められ、副腎機能不全が疑われた。Day 64（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査の結果は、ナトリウム 121 mmol/L（ベースライン値：131 mmol/L）、血中コルチゾール 23 ng/L であった。ACTH 欠損症が認められ（ACTH 値は「正常だが低値」であった）、疲労の症状が認められた。Day 65（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ACTH 値 28 pg/mL、コルチゾール濃度 10 ng/mL（正常範囲：ACTH 20～80、コルチゾール 65～245）であった。MRI 検査の結果、下垂体炎を示す異常が認められた。ヒドロコルチゾン、ニカルジピン及びアモキシシリン・クラブラン酸が投与された。治験薬投与に対する措置は取られなかった。被験者は Day 68（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。医学的に重要な事象である下垂体炎（panhypophysitis）は Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に後遺症を伴い回復し、低ナトリウム血症は Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に後遺症を伴い回復した。治験責任医師は、両事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。被験者は CA184025 試験に登録された。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-45-22097 | | | |
| Event:<br>肺臓炎 (Grade 3, possibly related, Day 26)<br>顔面神経麻痺 (Grade 3, possibly related, Day 63)<br>髄膜症 (Grade 2, possibly related, Day 64) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-[redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1b malignant melanoma | | | |
| General Medical History: right inguinal nevus | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted] [redacted] 20[redacted]; and [redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted] [redacted]-20[redacted]) fotemustine ([redacted] [redacted]-20[redacted] to [redacted] [redacted]-20[redacted])<br>cisplatine ([redacted]-[redacted] 20[redacted] to [redacted]-[redacted] 20[redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: acetaminophen, ibuprofen; accst/benzal/tuami ([redacted]- to [redacted]-[redacted]-20[redacted], heptaminol ([redacted]- to [redacted] [redacted] 20[redacted]), budesi/formo (anti-asthmatic, [redacted]-[redacted]-20[redacted] on), fluconazole, ([redacted]- to [redacted]-[redacted] 20[redacted]), trimetazidine ([redacted] [redacted] 20[redacted] on), acetaminophen ([redacted] to [redacted] [redacted]-20[redacted]). | | | |
| 臨床概要：<br>Day 26（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の初回投与 25 日後に被験者は窒息を伴う Grade 3 の肺臓炎のため入院した。アモキシシリン・クラブラン酸、ゾルピデム、etamsylate、セフトリアキソン、酸素及びスピラマイシンが投与された。入院中の Day 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された血清学的検査にてエプスタイン・バーウイルス（EBV）再燃が認められた。しかしながら、気管支肺胞洗浄による精密検査では、EBV は分離されなかった。Day 29（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、気管支内視鏡検査の結果は正常であり、気管支肺胞洗浄検査では「病原菌は認められず」、混合細胞型であった。発熱は Day 35（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで持続した。被験者は、肺臓炎が Grade 2 に改善した Day 36（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、肺臓炎は後遺症を伴い回復した。治験薬の 2 回目の投与は肺臓炎のため行われなかった。治験責任医師は、肺臓炎は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 63（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 16 日後に被験者は Grade 3 の右顔面神経 | | | |

麻痺（facial paralysis）のため地域の救急治療室を受診した。被験者は 15 年前の顔面神経麻痺の既往があった。脳 MRI 検査では転移は認められず、身体的診察では頚部リンパ節症は認められなかった。Day 64（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は治験責任医師の診察を受け、神経学的診察及び腰椎穿刺のため入院した。腰椎穿刺の結果、脳脊髄液にリンパ球増加症が認められたが、ウイルス及び細菌感染検査の結果は陰性であった。Valcyclovir、アモキシシリン、アセトアミノフェン及びアセトアミノフェン・コデインが投与された。被験者は Grade 2 の髄膜症と診断され、入院した。また、被験者は無菌性リンパ球性髄膜炎に関連する Grade 3 の末梢性顔面神経麻痺（facial paralysis）と診断された。感染の原因に関する所見は認められなかった。治験責任医師は進行性黒色腫疾患の合併症又は Ipilimumab 投与に関連のある自己免疫現象が原因として考えられると判断した。Day 64（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された腰椎穿刺では、細胞数 166 個/$mm^3$、リンパ球 97%であった。Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果は、細胞数 52 個/$mm^3$、リンパ球 100%であった。治験薬の投与は末梢性顔面神経麻痺（facial paralysis）のため中止された。髄膜症（meningismous）及び顔面神経麻痺（facial paralysis）に対する治療は不要であった。被験者は Day 76（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。これらの有害事象は回復しなかった。治験責任医師は、顔面神経麻痺（facial paralysis）及び髄膜症（meningismous）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。被験者は CA184025 試験に登録された。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-46-22041 | | | |
| Event:<br>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, probably related, Day 43)<br>下痢 (Grade 1, possibly related, Day 86) *(>70 days after last dose)<br>下痢 (Grade 2, possibly related, Day 95) *(>70 days after last dose)<br>大腸炎 (Grade 2, possibly related, Day 98) *(>70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: glaucoma, acute articular rheumatism (1955) | | | |
| Prior Radiotherapy:<br>site: left axillary, stop date: [redacted]-20[redacted] site: lumbar and iliac, stop date: [redacted]-20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>cisplatin ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]<br>cisplatin and vindesine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: timolol, lorazepam, ciprofloxacin, metronidazole, rusco/trimeb, prednisone. Polyethylene glycol ([redacted] to [redacted]-20[redacted]), prednisolone ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted], acetorphan ([redacted] 20[redacted], diosmeticote ([redacted] to [redacted]-20[redacted], budesonide ([redacted]-Nov to [redacted]-20[redacted]), metronidazole ([redacted] to [redacted]-20[redacted]). | | | |

臨床概要：

Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 21 日後に重要な医学的事象である Grade 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。治験薬の初回投与前の ALT は 26 IU/L、AST は 21 U/L（範囲：AST 11～39 及び ALT 8～45）であった。Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与 21 日後の値は ALT 377 IU/L（範囲：5～60）、AST 140 IU/L（範囲：10～42）、GGP 208 IU/L（範囲：7～64）、乳酸脱水素酵素 449 IU/L（範囲：190～390）であった。クレアチニン、TSH 及び遊離 T4 は正常範囲内であった。Day 42（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ビリルビン値も正常であった。全身症状として無力症（非重篤）が Day 5（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降持続していた。その他の症状は認められず、黄疸や他の自己免疫性症状はみられなかった。Day 46（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された腹部超音波検査では転移はみられなかった。Day 49

（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された B 型及び C 型肝炎の血清学的検査の結果は陰性であった。免疫学的精密検査では、抗核抗体陰性であり、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が認められた。治験責任医師によると、被験者には関節リウマチの既往はなかった。Day 49（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の肝機能検査の結果は AST 26 IU/L、ALT 103 IU/L であり、Day 63（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果は AST 108 IU/L、ALT 269 IU/L であった。Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、肝機能検査の結果は AST 17 U/L、ALT 35 IU/L であった。治療としてメチルプレドニゾロン（ *Day 44 ～ *Day 54 ）、プレドニゾロン（ *Day 64 ～ *Day 130 ）及びポリエチレングリコールが投与された。治験薬の投与は本事象のため中止された。本事象は Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 1 に改善し、さらに Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 0 となり、回復した。治験責任医師は、本事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。
Day 86（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 の下痢が発現し、治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。治験薬に対する措置は取られなかった。下痢は Day 94 に回復したと報告された。Day 95、治験責任医師は 2 回目の下痢（Grade 2）を報告し、治験薬と関連あるかもしれないと判断した。Day 97、本事象は Grade 1 に改善したが、最終報告時点で持続していた。
Day 98（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 の大腸炎が報告された。本事象は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断され、最終報告時点で持続していた。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-46-22179 | | | |
| Event:<br>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, certainly related, Day 25)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, certainly related, Day 25) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: epistaxis, arterial hypertension (treated), gastritis, hematuria, hypercholesterolemia (treated), arthrosis (shoulder, scapula), naevocellular neavus exeresis (4/Jul/2000) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine and fotemustine ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: acetaminophen, fenofibrate, ruto/vit C/vit E (vasoprotective), valsartan, zolpidem. | | | |
| 臨床概要：<br>Day 25（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の初回投与 24 日後に重要な医学的事象と判断された Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［262 U/L（正常：10～42)］及び Grade 3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加［444 U/L（正常：5～60)］が認められた。治験薬の初回投与前の ALT は 43 IU/L、AST は 26 U/L であった。自己免疫検査の結果は陰性であり、Day 32（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された肝臓超音波検査により肝臓への転移性の浸潤は否定された。これらの事象に対してプレドニゾロン（4 週間かけて 80 mg、60 mg、40 mg、20 mg をそれぞれ週 1 回漸減投与）が投与された。治験薬の投与はこれらの事象により中止された。治験責任医師によると、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）は Day 35（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。
Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の肝機能検査の結果は AST 24 IU/L 及び ALT 48 IU/L であった。治験責任医師は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した。被験者は CA184025 試験に移行した。 | | | |

**＊新薬承認情報提供時に置き換え**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-51-22092 | | | |
| Event:<br>過敏症 (Grade 2, possibly related, Day 12)<br>感染 (Grade 3, not related, Day 100)<br>顔面神経麻痺 (Grade 2, not related, Day 130)<br>脳ニューロパチー (Grade 2, not related, Day 130)<br>大腸炎 (Grade 2, possibly related, Day 143), (*> 70 days after last dose of study therapy) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: high blood pressure, right inferior limb phlebitis, venous insufficiency, hysterectomy - colpocele, heliosis nevi's exeresis | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: dacarbazine ([redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: amlodipine, clonazepam, hydroxyzine. Loratidine ([redacted]), cromolyn ([redacted]), amoxicillin/clavulinic ([redacted]), levofloxacin ([redacted]), amoxicillin ([redacted]) | | | |

臨床概要：

過敏症の有害事象が発現する前に、そう痒症を伴わない Grade 1 の顔部及び胸部紅斑が Day 5（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に認められ、Grade 2 の呼吸困難が Day 11（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に認められた。Day 12（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の初回投与 11 日後に過敏症（allergic reaction）が発現し、被験者は観察及び肺塞栓症の可能性を除外するため入院した。反応の症状として呼吸困難を伴う心痛、倦怠感及び「苦悶」が認められた。症状を伴う気管支痙攣、アレルギーに関連する浮腫／血管浮腫及び低血圧は認められず、非経口投与は行われなかった。身体的診察では心臓又は肺の所見は認められなかった。心電図（日付不明）は正常であった。CT 検査の結果、スクリーニング前の検査結果と比較して左肺結節に変化はみられなかった。肺実質についても変化は認められず、肺塞栓症を示す像はみられなかった。びまん性脂肪肝及び右乳房に神経節から発生したと考えられるいくつかの結節が認められた。さらに、左外腸骨アデノパシーのほか、左腸骨「翼」に不均質な骨の凝縮（osteocondensation）を示す領域があることが報告された。体温は 37°C であった。ロラタジンが投与され、臨床症状は改善した。ステロイド薬は投与されず、治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は Day 15（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、過敏症（allergic reaction）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

治験薬の最終投与日は、Ipilimumab の 4 回目の投与が予定どおりに実施された導入期の Week 10 の Day 65（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

Day 100（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である感染（報告用語：感染）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 103（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 4 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 130（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である顔面神経麻痺（報告用語：顔面麻痺）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は Day 162（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 32 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。

Day 130（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である脳ニューロパチー［報告用

語：脳ニューロパチー（neuropathy cranial)］を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 130（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 1 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。
その後、Ipilimumab の最終投与から 70 日超が経過した Day 143（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に大腸炎（Grade 2）が発現した。被験者は Week 24 に維持期の投与を開始する予定であったが、大腸炎のため維持期でのその後の Ipilimumab の投与は中止された。したがって、本事象は症例報告書やデータベースには中止に至った有害事象として記録されていなかったが、導入期の Ipilimumab 最終投与から Week 24 の維持期の初回投与までの期間に発現したため、症例経過を記載した。大腸炎は重篤ではなく、Ipilimumab と関連あるかもしれない事象として報告され、後遺症なく *Day 183 に回復した。その後、被験者は CA184025 試験に移行した。

| | |
|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-58-22083 | |
| Event:<br>末梢性感覚ニューロパチー (Grade 2, not related, Day 20)<br>末梢性運動ニューロパチー (Grade 3, not related, Day 20)<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 62)<br>高カルシウム血症 (Grade 1, not related, Day 64)<br>悪性黒色腫 (Grade 5, not related, Day 84) | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation |
| Study Medication: Ipilimumab, 3 doses | Date of First Dose: [redacted] |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | |
| Age: 5[redacted] Gender: Male | Race: White Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | |
| General Medical History: face cyanosis, port-a-cath related thrombosis, tachypnoea, pyrosis, heartburn, atypical naevi | |
| Prior Radiotherapy: site: mediastinum left hilus, stop date: [redacted] | |
| Prior Systemic Therapy:<br>dacarbazine ([redacted] to [redacted]) vinblastine ([redacted] to [redacted]) cisplatinum ([redacted] to [redacted]) | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: acetaminophen, acetylcysteine, alprazolam, amitriptyline, lactulose, lormetazepam, lyteso/peg, morphine, nadroparin, ranitidine, topical fentanyl. Acetaminophen and alizapride ([redacted] to [redacted]), loperamide ([redacted] to [redacted]), potassium ([redacted] to [redacted]), | |
| 臨床概要：<br>Day 20（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、治験責任医師は重篤な有害事象である末梢性感覚ニューロパチー［報告用語：感覚ニューロパチー（neuropathy sensory)］を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 28 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 20（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、治験責任医師は重篤な有害事象である末梢性運動ニューロパチー［報告用語：運動ニューロパチー（neuropathy motor)］を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は Day 47（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。持続期間は 28 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 62（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、治験薬の 3 回目の投与 16 日後に被験者は軽度の脱水及び脱力を伴う Grade 3 の下痢のため入院した。Day 64（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査値はカルシウム 11.1 mg/dL（ベースライン値：9.4、正常：8.2～10.2)、カリウム 3.2 mg/dL（ベースライン値： | |

3.8、正常：3.5～5.0）であった。被験者はさらに Grade 1 の低カリウム血症及び Grade 1 の高カルシウム血症と診断された。ゾレドロン酸及びカリウムが投与された。下痢は速やかに回復したため、内視鏡検査及び便培養は実施されなかった。下痢の治療としてロペラミド、フルコナゾール及びメチルプレドニゾロンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中止された。本事象は Day 65（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、下痢は治験薬とたぶん関連あり、高カルシウム血症は治験薬と関連なしと判断した。被験者は疾患進行（Grade 5 の悪性黒色腫）のため Day 84 に死亡した。

| | |
|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-70-22118 | |
| Event:<br>嘔吐 (Grade 1, certainly related, Day 25)<br>疲労 (Grade 3, certainly related, Day 25)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 28)<br>嘔吐 (Grade 2, possibly related, Day 28)<br>丘疹 (Grade 2, certainly related, Day 32) | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | |
| Age: 3[redacted] / Gender: Female / Race: White / Ethnicity: N/A | |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | |
| General Medical History: Tender abdomen, headache | |
| Prior Radiotherapy: site: lesions on right leg, stop date: [redacted] 20[redacted] | |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon alfa-2b ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]), cisplatin and dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) vinblastine ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) | |
| Relevant Concomitant Medication(s): acetaminophen, APAP/codene/ibuprof, Moduretic, escitalopram, ibuprofen, lansoprazole, loperamide, opioid; hydroxyzine (on [redacted]-20[redacted]). | |
| 臨床概要：<br>治験薬の投与中止前に 3 件の非重篤の有害事象である下痢が発現した。下痢は Grade 1 が Day 9（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から Day 12（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 2 が Day 13（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から Day 18（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Grade 1 が Day 19（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から Day 27（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで認められた。治験薬の投与は非重篤の有害事象［Grade 1 の嘔吐、Grade 3 の疲労、いずれも Day 25（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に報告された］並びに治験薬の 2 回目の投与 6 日後の Day 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に報告された重篤の有害事象である Grade 3 の下痢及び Grade 2 の嘔吐のため中止された。被験者は下痢及び嘔吐のため入院した。入院日に実施された結腸内視鏡検査にて軽度の非特異的な慢性炎症が認められた。大腸生検の結果、非特異的な軽度大腸炎の特徴がみられたが、炎症の原因は不明であった。補液が行われた。クロストリジウム・ディフィシルの便検査は毒素 A が陽性であった。入院中に投与された薬剤は、Kantrexil、オンダンセトロン、カリウム、ゾルピデム、ヒドロキシジン、Colo-prep、電解質（静脈内投与）であった。被験者は Day 31（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院し、下痢及び嘔吐は Day 34（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。入院中の Day 32（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に Grade 2 の丘疹（papular rash）が報告された。治験薬の投与は下痢、嘔吐及び丘疹（rash）のため中止された。Prednisone が *Day 35 から *Day 39 まで（40 mg）及び *Day 40 から *Day 41 まで（20 mg）投与された。治験責任医師は、下痢は治験薬と関連あり、嘔吐は治験薬と関連あるかもしれない、丘疹（rash）は治験薬と関連ありと判断した。被験者は CA184025 試験に移行した。 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-74-22135 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 54)<br>大腸炎 (Grade 3, probably related, Day 63)<br>尿路出血 (Grade 3, not likely related, Day 95) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c, malignant melanoma | | | |
| General Medical History: arterial hypertension, pulmonary embolism (12/04), chronic renal insufficiency (need of 2 pcr 11/06), urinary obstruction, lung metastases (04/04) | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>pegylated interferon ([redacted] to [redacted])<br>temozolomide and pegylated interferon ([redacted] to [redacted]) dacarbatine (drp-schema), vindesine, and cisplatin ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: tramadol, metamizole, scopolamine. | | | |
| 臨床概要：<br>Day 54（[redacted]）、治験薬の 3 回目の投与 10 日後に被験者は自宅にて重要な医学的事象である Grade 3 の下痢を認めた。下痢は 5 日間で頻度と重症度が増した。その後、被験者は外来部門を訪れ（日付不明）、血液を伴わない水様便を訴えた。微生物学的検査により感染の可能性は否定された。Day 59（[redacted]）に実施された結腸内視鏡検査及び大腸生検にて軽度の潰瘍を伴う病勢が亢進した大腸炎が認められた。メサラジンが投与されたが、治療効果は得られなかった。Day 63（[redacted]）、被験者は Grade 3 の大腸炎のため入院し、副腎皮質ステロイド（薬剤名不明）の静脈内投与を受けた。また、シプロフロキサシン及びメトクロプラミドの投与も受けた。これらの事象により、治験薬の 4 回目（Week 10）の投与は行われなかった。下痢は Day 94（[redacted]）に回復し、大腸炎は回復しなかった。治験責任医師は、いずれの事象も治験薬とたぶん関連ありと判断した。<br>Day 95（[redacted]）、治験責任医師は重篤な有害事象である尿路出血［報告用語：尿出血（hemorrhage urinary）］を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 104（[redacted]）に回復した。持続期間は 10 日間であった。治験薬に対する措置は取られなかった | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-81-22170 | | | |
| Event:<br>蕁麻疹 (Grade 3, possibly related, Day 22)<br>下垂体炎 (Grade 2, probably related, Day 58)<br>片頭痛 (Grade 3, probably related, Day unknown) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality AE leading to discontinuation<br>Nonserious Grade ≥3 irAE<br>Nonserious Grade ≥3 inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1a malignant melanoma | | | |
| General Medical History: retinal infiltrate eye muscle surgery 1976, infection site reaction & | | | |

| |
|---|
| debridement, migraine headaches |
| Prior Radiotherapy: None |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon alpha 2b ([redacted] 19[redacted] to [redacted]v-20[redacted]) vaccine therapy clinical trial e1602 ([redacted] 20[redacted] to [redacted] -20[redacted]) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: diphenhydramine, pseudoephedrine, APAP/oxycodone, ibuprofen. |
| 臨床概要：<br>Day 22（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 2 回目の投与日に非重篤の有害事象である Grade 3 の蕁麻疹が発現した。治療は不要であり、治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は Day 78（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復した。治験責任医師は、蕁麻疹（hives）は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 58（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、治験薬の 3 回目の投与 15 日後に Grade 2 の下垂体炎が認められ、*初回投与後約2ヵ月後 に Grade 3 の偏頭痛（migraine headache）が認められた。いずれの事象も医学的に重要と判断された*初回投与後約2ヵ月後に、被験者は頭痛と視覚障害を訴えた。Day 55（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された脳 MRI 検査にて下垂体の肥大が認められた。Day −7（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施された前回の MRI 検査以降、下垂体容積が約 50%増加したと考えられ、鞍上槽に数ミリメートル伸展していた。下垂体過形成、リンパ球性下垂体炎又は下垂体転移が考えられた。Day 57（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査の結果、ACTH、遊離 T4 及び TSH は正常範囲内であった。被験者はリンパ球性下垂体炎と診断された。眼科医により目の検査が Day 57（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に実施されたが、視覚障害は認められなかった。非定型的な偏頭痛（migraine headache）の印象が持たれた。下垂体炎のため治験薬の投与は中止された。デキサメタゾンの漸減投与完了後にプレドニゾロンの漸減投与が開始された。下垂体炎の治療としてステロイド薬及び甲状腺ホルモン薬が投与された。さらに *Day 58 にオンダンセトロン、ジヒドロエルゴタミン、ketorolac、モルヒネ及び生理食塩液が投与された。*Day 58 からはアセトアミノフェン・hydrocodone、ファモチジン、デキサメタゾン及びロラゼパムが投与された。下垂体炎は Day 112（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に回復し、偏頭痛（migraine headache）は回復しなかった。治験責任医師は、両事象は治験薬とたぶん関連ありと判断した。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184022-88-22150 | | | |
| Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 47)<br>大腸炎 (Grade 1, certainly related, Day 63)<br>下痢 (Grade 1, certainly related, Day 64)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 66)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 70)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 114) *(>70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Related SAE Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c malignant melanoma | | | |
| General Medical History: reflux esophagitis, partial resection of stomach | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>interferon a2b ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>high dose interferon a2b ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted] DTIC ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Ongoing: diclofenac, aloh/mgoh, esomeprazole, metamizole, | | | |

| |
|---|
| tramadol, celecoxib; lyteso/PEG ([redacted] to [redacted]-20[redacted], budesonide ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted], mesalazine ([redacted]-20[redacted] on), morphine ([redacted]-20[redacted] on) mirtazapine ([redacted]-20[redacted] on), dexamethasone ([redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]), octrotide ([redacted]-20[redacted] on), infliximab (on [redacted]-20[redacted]). |
| 臨床概要：<br>Day 47（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬の 3 回目の投与 4 日後に被験者は、Grade 3 及び／又は Grade 2 の下痢が 7 日間認められたため入院した。大腸炎の徴候や症状は認められなかった。Day 43（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にロペラミドによる処置が開始されていた。Day 47（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にステロイド療法としてブデソニドの投与が開始された。Day 63（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に実施された結腸内視鏡検査の結果、1）S 状結腸及び直腸に炎症性粘膜がみられ、近位側の程度が低く、小さな白っぽい点状の陰窩膿瘍を伴っており、2）回腸には炎症性の粘膜腫脹及び斑状の血腫を有する部位がみられた。回腸遠位部、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸及び直腸から順次、生検用の標本が採取（stepped biopsies）されたが、生検結果は入手できなかった。被験者は Grade 1 の大腸炎と診断された。治験薬の 4 回目の投与は行われなかった。被験者は Day 63（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院し、引き続き高用量のステロイド薬、メサラジン及びオクトレオチドの投与を受けた。下痢は Day 64（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に Grade 3 から Grade 1 に改善したが、さらに Grade 3 の下痢が Day 66（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発現した。Grade 3 の下痢は高用量のステロイド薬、メサラジン及びオクトレオチドを投与するも持続した。Day 70（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はインフリキシマブの導入療法及びステロイド抵抗性下痢の安定化のために入院した。発熱や血便は認められなかった。インフリキシマブが投与された。これらの有害事象の経過中に entocort、asacolitin、claversal 及び fortecortin が投与された。腹部 X 線検査により穿孔の可能性は否定された。結腸内視鏡検査にて大腸炎が確認された。下痢は Day 75（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に Grade 1 に改善した。治験薬の投与は本事象のため中止された。Day 79（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Grade 3 の下痢は後遺症を伴い回復し、Grade 1 の大腸炎は回復した。治験責任医師は、初発の重篤な有害事象である Grade 3 の下痢は治験薬とたぶん関連あり、その他の下痢及び大腸炎はすべて治験薬と関連ありと判断した。<br>Day 114（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験責任医師は重篤な有害事象である下痢（報告用語：下痢）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬と関連ありと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 122（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に後遺症を伴い回復した。持続期間は 9 日間であった。本事象の発現後に治験薬の投与が中断された。<br>被験者はその後、Day 191（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に死亡した。死因は不明であった。 |

### 2.7.6.6 CA184004 試験（評価資料）

**試験の標題**：2 つの異なる用量群で Ipilimumab の投与を受けた切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象に、腫瘍縮小効果及び毒性の予測マーカーを検討する、第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同、探索的試験

**治験実施施設及び地域**：北米、オーストラリア、ペルー、イスラエル、欧州を含む 7 ヵ国 14 施設

**試験期間**： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主要評価項目のカットオフ日）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（生存追跡期間のカットオフ日）

**試験の相**：第 2 相

## 目的

### 主要目的

- 切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象に投与前の患者及び腫瘍の特性を評価し、Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに投与したときの腫瘍縮小効果及び重篤な毒性の予測マーカーを特定すること

### 副次目的

- 上記の患者集団を対象に Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg を投与したときの mWHO 規準に基づく奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であった被験者の割合］を評価すること
- 上記の患者集団を対象に以下を推定すること
  1) 病勢コントロール率［最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）であった患者の割合］
  2) Week 12 における無増悪生存率
  3) 無増悪生存期間（PFS）
  4) 全生存期間（OS）
  5) 1 年生存率
  6) 奏効期間及び奏効期間が 24 週以上の患者の割合
  7) 奏効までの期間
- 上記の患者集団を対象に Ipilimumab 3 及び 10 mg/kg の安全性を評価すること
- Ipilimumab の腫瘍縮小効果及び重篤な毒性を予測するマーカー又はそれぞれのマーカーの組み合わせについて、感度及び特異度を推定すること
- Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに投与された患者の腫瘍検体を用いて、メッセンジャーリボ核酸（mRNA）、蛋白及び顕微鏡下プロファイルを投与前後で比較すること
- Ipilimumab 3 又は 10 mg/kg を 3 週ごとに投与された患者における遅延型過敏（DTH）反

応、抗体反応、末梢血における mRNA 発現及び末梢血単核球の機能的特性を投与前後で比較すること
- 薬物動態解析対象集団における薬物動態解析用の血液検体を採取すること
- Ipilimumab が心電図パラメータに及ぼす影響を評価すること

## 試験デザイン

CA184004 試験（以下、本試験）は、第 2 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同のバイオマーカー試験であった。抗がん剤治療が既治療又は未治療の被験者を対象とした。被験者は悪性黒色腫に対する免疫療法の治療歴の有無で層別化され、Ipilimumab 3 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群に 1:1 の比率でランダム化された。Ipilimumab 投与前及び投与後に、被験者はバイオマーカー検査（ベースライン時の一塩基多型判定のための採血を含む）、免疫モニタリング及び腫瘍生検を受けた。また、Ipilimumab 投与前後ですべての被験者が心電図検査（3 回連続測定）を受けた。

24 週間の導入期では、被験者は Week 10 まで Ipilimumab の計 4 回投与（3 週ごとに 1 回）を受けた。Week 24 までの期間で腫瘍評価が SD 以上であった被験者は維持期に移行し、Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の 3 ヵ月ごとの投与を開始した。Week 12 の腫瘍評価が SD 以上であった被験者は、進行（PD）が認められた時点で、治験責任医師の判断により CA184025 試験に移行し、適格性に応じて Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の投与を受けることが可能であった。導入期又は維持期に PD が認められ、再導入の基準を満たさなかった被験者又は CA184025 試験への移行を希望しなかった被験者は、本試験の追跡調査期に移行した。

腫瘍評価は Week 12 から Week 24 まで 4 週ごとに、Week 24 以降は 12 週ごとに行われた。治験実施計画書では規定されなかったが、統計解析計画書（SAP）に基づいたデータベースロック前の決定に従い、1 つ以上の標的病変を摘出又は切除した被験者は、腫瘍評価に及ぼす影響を考慮し、腫瘍縮小効果の評価については打ち切り例とした。

本試験を完了した被験者は可能な限り CA184025 試験に移行し、更なる追跡調査を受けることとした。CA184025 試験は、先行していた Ipilimumab の試験に登録された被験者を対象に、Ipilimumab 単独療法の延長又は治療なしの追跡調査の継続を目的に実施された多施設共同第 2 相試験であった。本試験期間中及び終了時に、Week 12 の腫瘍評価で PD と判定されなかった被験者は、本試験の用量について盲検性を維持したまま CA184025 試験で Ipilimumab 10 mg/kg の再導入を受けることとした。本試験の終了後、CA184025 試験への移行基準が改訂され、本試験に参加したすべての被験者が CA184025 試験へ移行可能となった。移行基準を満たさない被験者や詳細なデータが入手できない被験者であっても生存データを収集することで、本試験終了後に死亡した可能性のある被験者を含む全被験者の生存追跡調査が可能となった。また、被験者と連絡が取れない場合、地域の関連法令及び治験審査委員会／倫理委員会の許可があれば、治験責任医師又は紹介された医師から生存データの収集を行うことが可能となった。生存データは、本試験又は CA184025 試験のいずれかで 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで収集され、OS の解析に使用された。

## 被験者数（計画時及び解析時）

目標被験者数は各群 40 例とした。各群で 30%の被験者が Week 24 に CR、PR 又は SD と判定されると仮定する場合、バイオマーカーに対する腫瘍縮小効果のロジスティック回帰分析に基づく検定（両側、$\alpha = 0.05$）は、90%の検出力で、バイオマーカーが平均値の場合 30%、バイオマーカーが平均値 ± 標準偏差 1（オッズ比 2.24 又は 0.44）の場合それぞれ 49%又は 16%を検出する。用量効果及び用量ーバイオマーカー交互作用項を含むロジスティック回帰モデルに基づく検定の検出力は 86%に減少する。3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群における真の奏効率をそれぞれ 6～9%、10～15%と仮定した場合、奏効率の正確な 95%信頼区間の幅は最大でそれぞれ約 21%及び 24%となる。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女、病理組織学的又は細胞学的に確認された測定可能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者で、4 ヵ月以上の生存が見込まれ、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者を対象被験者とした。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

10 mL バイアル入り Ipilimumab 注射液 5 mg/mL（ロット番号[redacted]544 及び[redacted]359）を 90 分かけて静脈内投与した。導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7 及び 10）、維持期（PD、投与中止に至った治験薬と関連のある毒性の発現、Ipilimumab 以外の代替療法の開始、同意撤回又は試験終了まで）では 12 週ごとに投与した。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

## 評価項目

腫瘍縮小効果は治験責任医師が mWHO 規準に基づき評価し、独立レビュー委員会（IRC）による評価結果のレビューは行わなかった。治験実施計画書では規定されなかったが、SAP に基づいたデータベースロック前の決定に従い、1 つ以上の標的病変を摘出又は切除した被験者は、腫瘍評価に及ぼす影響を考慮し、腫瘍縮小効果の評価については打ち切り例とした。安全性は有害事象共通用語規準［米国国立がん研究所（NCI）CTCAE］を用いて、有害事象、身体所見及び臨床検査の結果に基づき評価した。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 12.1 を使用した。免疫による有害事象及び Ipilimumab 固有の生物学的活性に該当する、治験薬に関連のある有害事象［以下、免疫に関連した有害事象（irAE）］は、消化管、肝臓、皮膚、内分泌、神経及びその他の 6 項目に分類して評価した。独立データモニタリング委員会が安全性データのレビューを行った。

## 統計手法

6 種類のバイオマーカー［SNP 遺伝子型、HLA-A2*0201 アレルの有無、medium-resolution HLA-A 遺伝子型、新鮮腫瘍生検の免疫組織化学及びヘマトキシリンーエオシン（H&E）検査、腫瘍抗原に対する体液性応答、便中カルプロテクチン］と有効性及び安全性との関係を解析した。バイオマーカーと有効性評価結果の関連性は、腫瘍縮小効果が評価可能な被験者を対象に解析した。バイオマーカーと安全性評価結果の関連性は、治験薬投与例の全例を対象に解析した。

バイオマーカーの解析では、治験責任医師が判定した最良総合効果に基づく有効性の評価変数（効果カテゴリー）を用いた。治験責任医師が判定した最良総合効果が CR、PR 又は長期 SD（初回投与日から 24 週以上持続する SD）の被験者をベネフィット群と定義した。治験責任医師により最良総合効果が CR、PR 又は長期 SD と判定された場合でも、1 つ以上の標的病変を摘出又は切除した被験者は、ベネフィット群に含めなかった。

治験責任医師が判定した最良総合効果が PD 又は初回投与日からの持続期間が 24 週未満の SD の被験者を非ベネフィット群と定義した。最良総合効果が不明の被験者、初回投与日から 24 週未満で打ち切りとなった SD の被験者及び死亡日が不明もしくは初回投与日から 24 週以降の被験者は不明に分類した。

安全性については、各被験者に発現した irAE を 4 つの変数 : 1）消化管障害（下痢又は大腸炎）、2）肝臓、3）皮膚及び 4）その他に分類し、その最異常 Grade を「Grade 0（事象なし）」、「Grade 1」及び「Grade 2～5」の 3 つのカテゴリーに定義し、解析した。

薬力学については、便中カルプロテクチン、DTH 皮膚テストへの反応、ウイルス性及び細菌性ワクチンに対する体液性応答、腫瘍抗原に対する体液性応答、流動細胞計測法の結果、末梢血における mRNA 発現、新鮮腫瘍生検における mRNA 発現、新鮮腫瘍生検における免疫組織化学及び H&E 検査の結果とこれらのベースラインからの変化量を、投与日数及び投与群別に要約統計量を用いて表に示し、その経時的変化を図に示した。経時的変化に重要なパターンが認められた場合、更なる解析を実施し、その関連性を調べた。これらの解析を各項目で適宜実施した。

画像診断に基づく有効性の評価項目は、治験責任医師が評価した奏効率とした。奏効率及び病勢コントロール率とその正確な両側 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法で算出した。PFS は、Ipilimumab 初回投与から PD 又は死亡までのいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。人口統計学的特性及びベースライン時の臨床検査値は、要約統計量を用いて要約した。有害事象、irAE 及び臨床検査値については、被験者の最異常 Grade を表に示した。

OS は、ランダム化を行った日から死亡までの期間と定義した。解析時点で生存していた被験者は、最終生存確認日で打ち切りとした。生存情報は、治験実施計画書に基づくデータ及び追跡調査により更新したデータを用いた。本試験又は CA184025 試験のいずれかで確認された最新のデータを基に、被験者の生存情報及び死亡日又は最終生存確認日を更新した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、中央値の両側 95%信頼区間の推定値は Brookmeyer-Crowley 法で算出した。更新された 1 年生存率は、本試験及び CA184025 試験から得られた最新のデータに基づき、ランダム化を行った日から 1 年後に被験者が生存している率と定義した。1 年生存率は、規定した評価時点で Kaplan-Meier 生存曲線を用いて投与群別に推定し、その両側 95%信頼区間をブートスト

ラップ法により算出した。OS 及び生存率の解析は投与群ごとに抗がん剤治療の治療歴の有無別でも実施した。さらに、ベースライン時の M 分類が M1c であった被験者を対象に、ベースライン時の乳酸脱水素酵素（LDH）値別（基準値上限以下、基準値上限超）の OS を Kaplan-Meier 法で示した。

Ipilimumab 臨床開発プログラムのコア SAP では、初回の腫瘍評価前に行われた手術も含め、すべての外科手術を受けた被験者を腫瘍縮小効果の評価項目について打ち切り例とすることとしていた。これにより腫瘍評価に対して重要ではない生検であっても打ち切りとする可能性があるため、ベースライン時の腫瘍評価後に行われた標的病変の摘出又は切除による生検のみを打ち切り対象の外科的切除とすることを、データベースロック前に決定した。これらの生検は本試験期間中に実施されたその他の生検よりも侵襲的であり、腫瘍評価に影響を及ぼす可能性があると判断された。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの間に、14 施設の計 82 例の被験者（3 mg/kg 群 40 例、10 mg/kg 群 42 例）がランダム化された。Ipilimumab の投与を受けた被験者全員が、データベースロック時点で Ipilimumab 投与を終了していた。人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性は 2 群間でおおむね同様であった。半数以上の被験者は ECOG performance status が 0 であり、各群で約 3 分の 1 の被験者（3 mg/kg 群 35.0%、10 mg/kg 群 33.3%）が転移性悪性黒色腫に対する抗がん剤治療未治療であった。

M 分類が M1c であった被験者の割合は 3 mg/kg 群で 10 mg/kg 群より低かった（55.0%対 66.7%）。同様に、標的病変が 4 つ以上の被験者の割合（47.5%対 61.9%）及び投与前事象の発現割合（40.0%対 61.9%）も 3 mg/kg 群で 10 mg/kg 群より低かった。

### 曝露の状況

観察期間は、登録された最後の被験者が導入期を終了するまで（Week 24）とした。ほとんどの被験者は、導入期にのみ投与を受けた（3 mg/kg 群 40 例中 35 例、10 mg/kg 群 42 例中 36 例）。これらの被験者のほとんどは導入期の 4 回の投与をすべて受けた。

### 主要目的：予測バイオマーカー

Week 12 までの循環血液中のリンパ球絶対数（ALC）の増加を含め、いくつかのバイオマーカーがベネフィット（最良総合効果が CR、PR 又は初回投与日から 24 週以上持続した SD と定義）に関連すると考えられた（表 2.7.6.6-1）。ベネフィットに関連すると考えられたその他のバイオマーカーは、Week 4 までの腫瘍浸潤リンパ球の増加及び腫瘍生検におけるベースライン時の FoxP3 又は免疫調節性酵素インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）（いずれも T 細胞抑制のマーカー）の発現であった。これらのうち、ALC の変化のみに Ipilimumab の用量との関連性が認めら

れた。有効性又は安全性の評価項目と、SNP 遺伝子型、HLA-A2*0201 アレルの有無又は medium-resolution HLA-A 遺伝子型との関連は認められなかった。

表 2.7.6.6-1 予測バイオマーカーの主な結果

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

* P-values uncorrected for multiple testing.

### 副次目的：薬力学的バイオマーカー

循環血液中の活性化（HLA-DR$^+$）CD4 及び CD8 エフェクターT 細胞の平均割合は、Ipilimumab 投与後に上昇したが、明らかな用量効果はみられなかった。いずれの用量でも、FoxP3$^+$ CD25$^{bright}$ CD4 制御性 T 細胞集団において、ベースラインからの重要な変化は認められなかった。

HLA-DR$^+$ CD4 エフェクターT 細胞について、活性化細胞の割合におけるベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。

- 3 mg/kg 群では、ベースライン時 17.7%、ベースラインからの平均変化量は Week 4 までで 10.3%、Week 12 までで 5.0%
- 10 mg/kg 群では、ベースライン時 14.6%、ベースラインからの平均変化量は Week 4 までで 9.1%、Week 12 までで 6.6%

HLA-DR$^+$ CD8 エフェクターT 細胞について、活性化細胞の割合におけるベースラインからの平均変化量は以下のとおりであった。

- 3 mg/kg 群では、ベースライン時 26.7%、ベースラインからの平均変化量は Week 4 までで 7.7%、Week 12 までで 5.9%
- 10 mg/kg 群では、ベースライン時 18.2%、ベースラインからの平均変化量は Week 4 までで 2.4%、Week 12 までで 2.3%

投与前後で DTH 皮膚反応の測定を受けた被験者では、反応の増強が 3 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ、破傷風（7 例中 5 例、6 例中 3 例）、ツベルクリン（15 例中 7/例、15 例中 4 例）、カンジダ（6 例中 4 例、7 例中 2 例）及びトリコフィトン（4 例中 3 例、5 例中 2 例）で認められた。明らかな用量効果はみられなかった。

肺炎球菌及び破傷風菌のような共通抗原に対する体液性応答は、本試験の前又は試験期間中に肺炎球菌ワクチン又は破傷風の追加接種を受けなかった被験者を含め、ほとんどの被験者で Week 7 までに認められた。一方、いずれかのインフルエンザ抗原に対する体液性応答の増加は、インフルエンザワクチンの接種を受けた被験者のみで Week 7 までに認められた。

ベースラインにおける腫瘍抗原に対する体液応答の陽性率は、全投与群で DHFR（0.0%）、MAGE4（3.9%）、MELAN A（10.4%）、NY-ESO-1（19.5%）、p53（3.9%）、SSX2（3.9%）であった。ベースライン後の測定が 1 回以上行われた被験者のうち、5 倍以上の力価の増加は、全投与群において、抗 DHFR で 4.3%、抗 MAGE4 で 10.1%、抗 MELAN A で 23.2%、抗 NY-ESO-1 で 18.8%、抗 p53 で 4.3%、抗 SSX2 で 20.3%に認められた。

便中カルプロテクチンは、消化管及び肝臓の irAE に対する感度の高い早期バイオマーカーであると仮定したが、便中カルプロテクチン値の上昇と消化管又は肝臓の有害事象の発現に明らかな関連性は認められなかった。また、便中カルプロテクチン値及びベースラインからの変化量について、2 つの用量群で重要な差はみられなかった。

腫瘍生検から得た 466 の mRNA プローブセットにおいて、mRNA 発現にベースラインからの有意な変化が認められた。有意に増加した遺伝子には複数の免疫応答遺伝子が含まれ、発現量が有意に減少した遺伝子には既知のメラノーマ抗原が含まれていた。いずれのプローブセットにも 2 群間の有意な差は認められなかった。

**副次目的：有効性**

**奏効率**

本試験では、3 mg/kg 群にランダム化された 4 例（10.0%）及び 10 mg/kg 群にランダム化された 5 例（11.9%）が、1 つ以上の標的病変の摘出・切除生検を受けたため、腫瘍縮小効果に基づく解析（奏効率、PFS、病勢コントロール率、奏効までの期間及び奏効期間）について打ち切り例となった。したがって、奏効率に関するデータは、慎重に解釈すべきである。

腫瘍縮小効果に関連する評価項目において、明らかな用量効果は認められなかった（表 2.7.6.6-2）。奏効率（CR + PR）は、3 mg/kg 群（7.5%）で 10 mg/kg 群（11.9%）よりも低く、CR は 10 mg/kg 群に認められた 1 例のみであった。一方、SD の割合は 3 mg/kg 群（25.0%）で 10 mg/kg 群（7.1%）よりも高く、PD の割合は 2 群で同程度（3 mg/kg 群 47.5%、10 mg/kg 群 57.1%）であった。

転移性悪性黒色腫に対する抗がん剤治療（一次治療）未治療の被験者における奏効率は、3 mg/kg 群で 7.1%（14 例中 1 例）、10 mg/kg 群で 0%（14 例中 0 例）であった。抗がん剤治療既治療の被験者における奏効率は、3 mg/kg 群で 7.7%（26 例中 2 例）、10 mg/kg 群で 17.9%（28 例中 5 例）であった。

表 2.7.6.6-2 奏効率 - ランダム化例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | **3 mg/kg Ipilimumab N = 40** | **10 mg/kg Ipilimumab N = 42** |
| **Best Overall Response Rate** [a] | 3 (7.5) | 5 (11.9) |
| 95% CI [b], % | (1.6, 20.4) | (4.0, 25.6) |
| CR | 0 | 1 (2.4) |
| PR | 3 (7.5) | 4 (9.5) |
| SD | 10 (25.0) | 3 (7.1) |
| PD | 19 (47.5) | 24 (57.1) |
| Unknown | 8 (20.0)[c] | 10 (23.8)[d] |

[a] N with CR or PR / N

[b] 2-sided, exact CI (Clopper and Pearson)

[c] Unknown = censored due to excisional or resectional biopsy of index lesions (N = 4), no post-baseline assessments (N = 4)

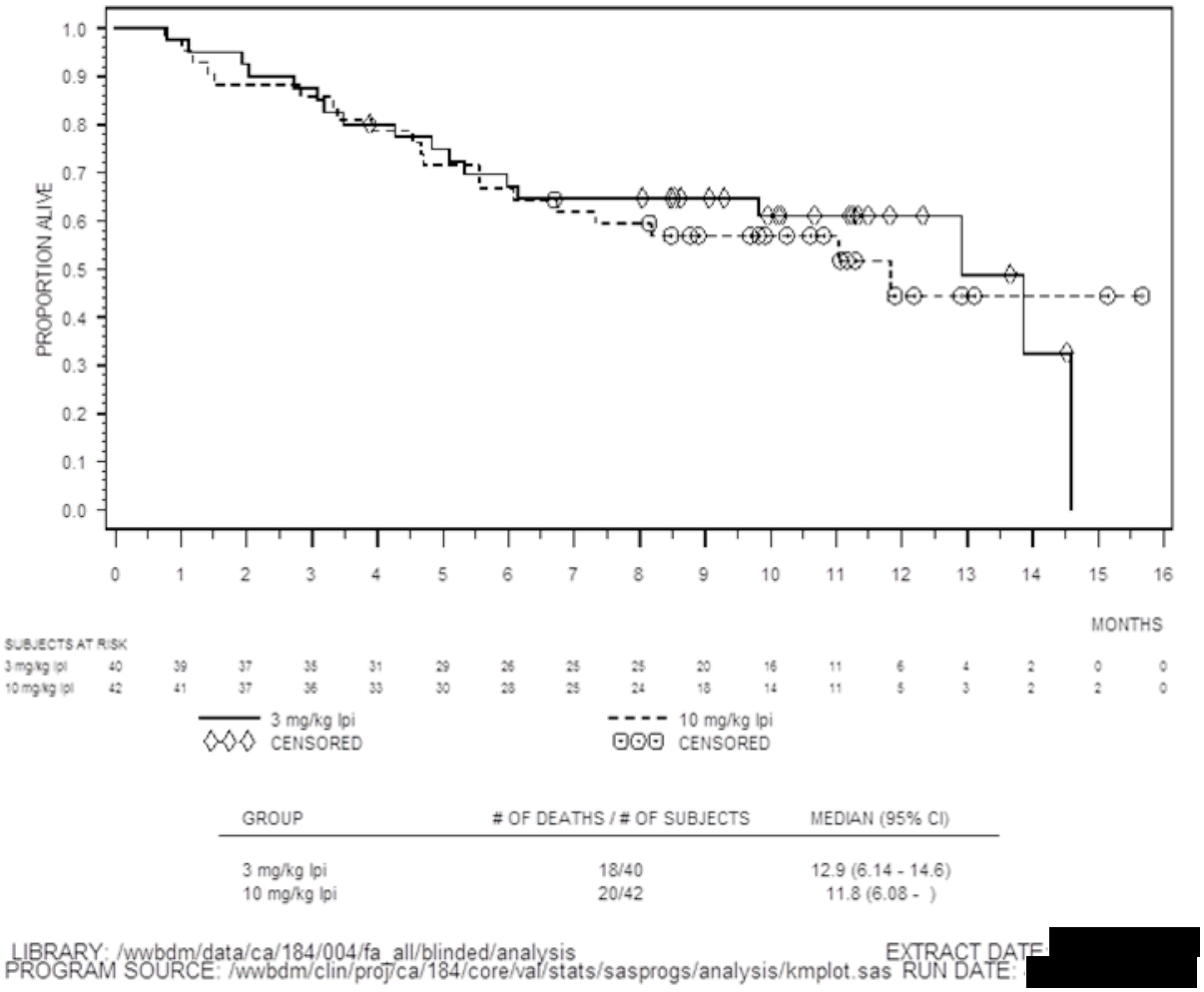
[d] Unknown = censored due to excisional or resectional biopsy of index lesions (N = 5), no post-baseline assessments (N = 5)

## 全生存期間

治験実施計画書に基づく OS の解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

3 mg/kg 群の 18 例（45.0%）、10 mg/kg 群の 20 例（47.6%）に死亡が認められた。追跡調査期の中央値は 3 mg/kg 群で 8.9 ヵ月、10 mg/kg 群で 8.6 ヵ月であり、97%を超える被験者に実施した追跡調査のデータに基づく 1 年生存率は、それぞれ 60.9%（95% CI: 41.7, 74.9）及び 44.2%（95% CI: 24.1, 64.1）であった。OS の中央値は、それぞれ 12.9 ヵ月（95% CI: 6.1, 14.6）及び 11.8 ヵ月（95% CI: 6.1, −）であった（図 2.7.6.6-1）。

図 2.7.6.6-1 全生存期間（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - ランダム化例



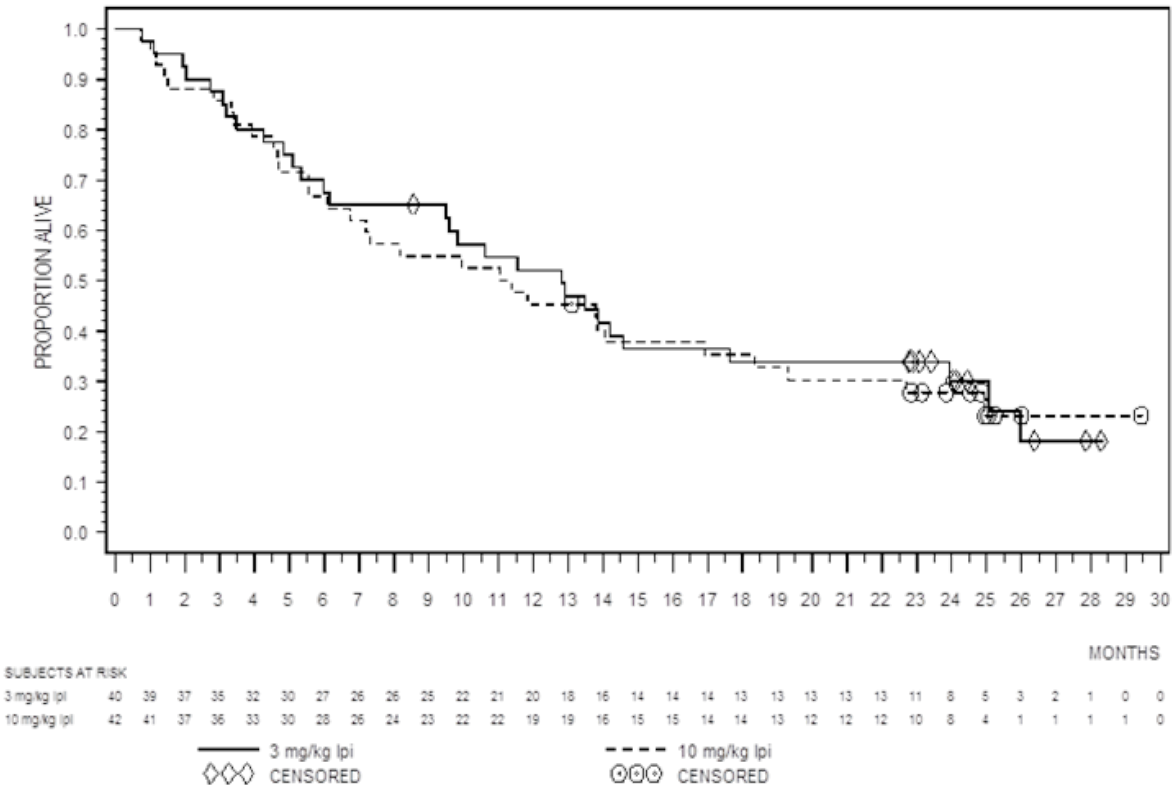

| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| 3 mg/kg Ipi | 18/40 | 12.9 (6.14 - 14.6) |
| 10 mg/kg Ipi | 20/42 | 11.8 (6.08 - ) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE: [redacted]

更新した OS の解析（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

更新した OS の解析は、最後の被験者と最後に連絡が取れた日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づき、当初の治験実施計画書で規定された期間よりも長い追跡調査期間で行った。更新した解析では、3 mg/kg 群で 29 例（72.5%）、10 mg/kg 群で 31 例（73.8%）が死亡した。追跡調査期の中央値は 3 mg/kg 群で 12.2 ヵ月、10 mg/kg 群で 11.2 ヵ月であり、97%を超える被験者に実施した追跡調査のデータに基づく 1 年生存率は、それぞれ 52.0%（95% CI: 36.6, 67.3）及び 45.2%（95% CI: 31.0, 59.5）であった。18 ヵ月生存率の推定値はそれぞれ、33.8%（95% CI: 19.8, 49.1）及び 35.2%（95% CI: 21.2, 49.9）であった。OS の中央値は、それぞれ 12.8 ヵ月（95% CI: 9.5, 17.6）及び 11.2 ヵ月（95% CI: 6.1, 16.9）であった（図 2.7.6.6-2）。

図 2.7.6.6-2 全生存期間（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） - ランダム化例




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| 3 mg/kg Ipi | 29/40 | 12.8 (9.49 - 17.6) |
| 10 mg/kg Ipi | 31/42 | 11.2 (6.08 - 16.9) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis/ EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE: [redacted]

PFS 及び病勢コントロール率

PFS の中央値は 3 mg/kg 群で 2.63 ヵ月、10 mg/kg 群で 2.56 ヵ月であった。PD 又は死亡が認められた被験者は、3 mg/kg 群で 28 例（70.0%）、10 mg/kg 群で 32 例（76.2%）であり、病勢コントロール率はそれぞれ 32.5%及び 19.0%であった。

## 安全性

Ipilimumab の安全性プロファイルは耐容可能であり、Ipilimumab の作用機序を反映したものであった（表 2.7.6.6-3）。各群において最も多かった死因は疾患進行であった。治験薬に関連のある死亡は 2 例に報告された（各群に 1 例、いずれも大腸穿孔）。治験薬に関連のある有害事象の多くは、irAE であり、Ipilimumab 固有の生物学的作用が原因であると考えられた。irAE のほとんどは、導入期に報告された。これらの irAE は、全身性副腎皮質ステロイドの単独投与又はその他の免疫抑制剤との併用により数日又は数週間で回復した。すべての有害事象及び治験薬と関連のあるす

べての有害事象の集計表、並びに疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

表 2.7.6.6-3 安全性の要約 - 治験薬投与例

| | Number of Subjects (%) | |
|---|---|---|
| | **Ipilimumab 3 mg/kg N = 40** | **Ipilimumab 10 mg/kg N = 42** |
| Deaths - total | 18 (45.0) | 20 (47.6)[a] |
| Within 70 days of last dose | 8 (20.0)[b] | 8 (19.0) |
| Within 30 days of last dose | 3 (7.5) | 4 (9.5) |
| Drug-related SAEs | 7 (17.5) | 8 (19.0) |
| AEs leading to discontinuation | 5 (12.5) | 11 (26.2) |
| Grade 3-4 drug-related AEs | 6 (15.0) | 13 (31.0) |
| irAEs - total | 22 (55.0) | 28 (66.7) |
| Gastrointestinal | 11 (27.5) | 19 (45.2) |
| Liver | 0 | 2 (4.8) |
| Endocrine | 2 (5.0) | 2 (4.8) |
| Skin | 16 (40.0) | 21 (50.0) |
| Neurological | 0 | 0 |
| Other | 1 (2.5) | 3 (7.1) |

[a] One subject reported a Grade 4 large intestine perforation leading to death, considered certainly related to ipilimumab by the investigator, beyond 70 days after last dose

[b] One subject reported a Grade 5 large intestine perforation considered probably related to ipilimumab by the investigator

<u>心電図検査</u>

投与期間中に心拍数、QRS 又は PR 間隔におけるベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。心電図異常に関連した有害事象、投与中止又は死亡はいずれも認められなかった。投与期間中、3 mg/kg 群の 1 例に Grade 3 の QTcB 延長が報告された。本被験者ではベースライン時に Grade 2 の QTcB 延長及び QRS 延長（120 msec 超）が報告されていた。これらは、本被験者の左脚ブロックの既往歴と一致していた。QTcB 延長は、試験期間中に 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群を通して 22 例に報告された。

## 結論

- 予測バイオマーカーについて、投与開始後に認められた用量依存性の ALC 増加とベネフィットとの間に関連性が認められた（P = 0.00042）。ベースラインにおける腫瘍 FoxP3 及び IDO の発現、並びに腫瘍浸潤リンパ球のベースライン値からの増加もベネフィットに関連した（それぞれ、P = 0.014、0.012 及び 0.005）。
- 薬力学的バイオマーカーについて、循環血液中のエフェクターT 細胞の活性化及び特異的な共通抗原に対する体液性応答の亢進が認められた。T 細胞活性化は用量に依存しなかった。
- SNP 遺伝子型、HLA-A2*0201 アレル及び medium-resolution HLA-A 遺伝子型は、ベネフィット又は安全性を予測するバイオマーカーではなかった。また、便中カルプロテク

チン値はいずれの Grade の消化管炎症性イベントも予測しなかった。

- 進行期悪性黒色腫の被験者において、奏効及び 24 週以上の長期 SD が認められた。一貫した用量効果は認められなかった。被験者数が少ないこと、1 つ以上の標的病変の摘出・切除を受けた被験者が打ち切り例となったこと、予後に関する変数が 2 群間で不均衡であったことから、これらのデータの解釈には限界がある。
- 22 ヵ月までの追跡調査による OS の中央値は、3 mg/kg 群で 12.81 ヵ月（95% CI: 9.49, 17.64）、10 mg/kg 群で 11.20 ヵ月（95% CI: 6.08, 16.92）であった。18 ヵ月生存率はそれぞれ、33.8%及び 35.2%であった。
- 治験薬に関連した毒性は、消化管及び皮膚に最も高頻度に認められた。全体的な安全性プロファイルは、Ipilimumab の免疫刺激の作用機序と一致するものであった。治験薬に関連のある有害事象はおおむね管理可能であり、副腎皮質ステロイドの経口又は全身投与によりほぼ可逆性であった。生命を脅かす事象は稀だった。
- 心電図のベースラインからの変化に臨床的に重要な変化はみられなかった。

# 付録

## すべての有害事象（CA184004 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ANY ADVERSE EVENT | 39 ( 97.5) | 11 ( 27.5) | 7 ( 17.5) | 38 ( 90.5) | 17 ( 40.5) | 8 ( 19.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 30 ( 75.0) | 3 ( 7.5) | 6 ( 15.0) | 27 ( 64.3) | 4 ( 9.5) | 6 ( 14.3) |
| 疲労 | 19 ( 47.5) | 4 ( 10.0) | 0 | 16 ( 38.1) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 発熱 | 11 ( 27.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 10 ( 23.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 疾患進行 | 6 ( 15.0) | 0 | 6 ( 15.0) | 5 ( 11.9) | 0 | 5 ( 11.9) |
| 疼痛 | 5 ( 12.5) | 2 ( 5.0) | 0 | 3 ( 7.1) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 4 ( 10.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 悪寒 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 限局性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 突然死 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 1 ( 2.4) |
| 胃腸障害 | 21 ( 52.5) | 5 ( 12.5) | 1 ( 2.5) | 30 ( 71.4) | 9 ( 21.4) | 0 |
| 下痢 | 12 ( 30.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 21 ( 50.0) | 3 ( 7.1) | 0 |
| 悪心 | 10 ( 25.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 16 ( 38.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 嘔吐 | 6 ( 15.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 8 ( 19.0) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 便秘 | 5 ( 12.5) | 0 | 0 | 4 ( 9.5) | 0 | 0 |
| 腹痛 | 4 ( 10.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 2 ( 5.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 4 ( 9.5) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 上腹部痛 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 腹水 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 2 ( 4.8) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結腸閉塞 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痔出血 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 単径ヘルニア | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 大腸穿孔 | 1 ( 2.5) | 0 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 小腸閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 22 ( 55.0) | 0 | 0 | 25 ( 59.5) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 発疹 | 13 ( 32.5) | 0 | 0 | 17 ( 40.5) | 1 ( 2.4) | 0 |
| そう痒症 | 11 ( 27.5) | 0 | 0 | 13 ( 31.0) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 4 ( 10.0) | 0 | 0 | 4 ( 9.5) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 尋常性白斑 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 顔面感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 ( 22.5) | 0 | 0 | 17 ( 40.5) | 4 ( 9.5) | 1 ( 2.4) |
| 呼吸困難 | 4 ( 10.0) | 0 | 0 | 9 ( 21.4) | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) |
| 咳嗽 | 5 ( 12.5) | 0 | 0 | 5 ( 11.9) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 9 ( 22.5) | 2 ( 5.0) | 0 | 13 ( 31.0) | 6 ( 14.3) | 0 |
| 食欲減退 | 7 ( 17.5) | 2 ( 5.0) | 0 | 12 ( 28.6) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 脱水 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 低カリウム血症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪液質 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 12 ( 30.0) | 4 ( 10.0) | 0 | 9 ( 21.4) | 4 ( 9.5) | 0 |
| 頭痛 | 6 ( 15.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 4 ( 9.5) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 浮動性めまい | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 脳浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 痙攣 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳ニューロパチー | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 会話障害 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 味覚異常 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 ( 27.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 9 ( 21.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 筋骨格痛 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 関節硬直 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 顎痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 重感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 5 ( 12.5) | 0 | 0 | 10 ( 23.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 感染 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| カンジダ症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 ( 20.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 上腕骨骨折 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切開部位合併症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 損傷 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節脱臼 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 交通事故 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 外傷性血腫 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 創傷 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 精神障害 | 8 ( 20.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 不眠症 | 4 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神緩慢 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 錯乱状態 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| うつ病 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神病性障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 4 ( 10.0) | 0 | 0 | 5 ( 11.9) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 潮紅 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| リンパ浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 血腫 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 8 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼の異常感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乾性角結膜炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| オキュラーサーフェス疾患 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4 ( 10.0) | 3 ( 7.5) | 0 | 4 ( 9.5) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 体重減少 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ヘモグロビン減少 | 3 ( 7.5) | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アミラーゼ増加 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| リパーゼ増加 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 ( 7.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 5 ( 11.9) | 0 | 1 ( 2.4) |
| 腫瘍疼痛 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 悪性新生物進行 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 1 ( 2.4) |
| 中枢神経系転移 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転移痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 皮膚の新生物 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 下垂体機能低下症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 下垂体炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 2 ( 4.8) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 胆管閉塞 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢閉塞 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 免疫系障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 発酵食品アレルギー | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 心筋症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 心筋炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房痛 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D[redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184004 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 ) | | | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 ) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 33 ( 82.5) | 6 ( 15.0) | 1 ( 2.5) | 32 ( 76.2) | 13 ( 31.0) | 0 |
| 胃腸障害 | 19 ( 47.5) | 3 ( 7.5) | 1 ( 2.5) | 25 ( 59.5) | 3 ( 7.1) | 0 |
| 下痢 | 10 ( 25.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 19 ( 45.2) | 3 ( 7.1) | 0 |
| 悪心 | 6 ( 15.0) | 0 | 0 | 13 ( 31.0) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 2 ( 5.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 4 ( 9.5) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 嘔吐 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 4 ( 9.5) | 0 | 0 |
| 便秘 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 消化不良 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 結腸閉塞 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 1 ( 2.5) | 0 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 ( 47.5) | 0 | 0 | 23 ( 54.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 発疹 | 11 ( 27.5) | 0 | 0 | 15 ( 35.7) | 1 ( 2.4) | 0 |
| そう痒症 | 9 ( 22.5) | 0 | 0 | 10 ( 23.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 0 | 0 |
| 多汗症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 24 ( 60.0) | 3 ( 7.5) | 0 | 16 ( 38.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 疲労 | 17 ( 42.5) | 3 ( 7.5) | 0 | 13 ( 31.0) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 発熱 | 7 ( 17.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 6 ( 14.3) | 0 | 0 |
| 悪寒 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 5 ( 12.5) | 2 ( 5.0) | 0 | 9 ( 21.4) | 3 ( 7.1) | 0 |
| 食欲減退 | 4 ( 10.0) | 2 ( 5.0) | 0 | 9 ( 21.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 脱水 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 耐糖能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 5 ( 12.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 6 ( 14.3) | 3 ( 7.1) | 0 |
| 頭痛 | 4 ( 10.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 4 ( 9.5) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 脳浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 脳ニューロパチー | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 ( 10.0) | 0 | 0 | 7 ( 16.7) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 呼吸困難 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 5 ( 11.9) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 咳嗽 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 ( 15.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 2 ( 5.0) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 7 ( 17.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼の異常感 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乾性角結膜炎 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| オキュラーサーフェス疾患 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 3 ( 7.5) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 潮紅 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| ほてり | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| リンパ浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 3 ( 7.1) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 体重減少 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 精神障害 | 5 ( 12.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不安 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神錯乱 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 2 ( 4.8) | 0 |
| 下垂体機能低下症 | 2 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 下垂体炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 2 ( 4.8) | 1 ( 2.4) | 0 |
| カンジダ症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 感染 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 免疫系障害 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3.0 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 40 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) | 10 MG/KG IPILIMUMAB ( N = 42 )<br>ANY GRADE | SEVERE (3-4) | FATAL (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 心筋症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 心筋炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 2.4) | 1 ( 2.4) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切開部位合併症 | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳房痛 | 1 ( 2.5) | 1 ( 2.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Certain', 'Probable', 'Possible' or missing.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/004/fa_all/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN D [redacted]

## 被験者の詳細

疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.1-4 、Table S.6A】を参照のこと。

<table>
<tr><td colspan="4">Subject Identifier: CA184004-18-4045</td></tr>
<tr><td colspan="4">Event:<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 42)<br>大腸穿孔 (Grade 5, probably related, Day 59)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Reason(s) for Narrative:</td><td colspan="2">Death<br>SAE (probably related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Other significant medical event (non serious Grade ≥ 3 irAE)<br>Other significant medical event (non serious Grade 3 inflammatory event regardless of causality)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Study Medication: Ipilimumab (2 doses)</td><td colspan="2">Dose: 3 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">Date of First Dose: [redacted]-20[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="4">Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg</td></tr>
<tr><td>Age: 6[redacted]</td><td>Gender: Male</td><td>Race: White</td><td>Ethnicity: N/A</td></tr>
<tr><td colspan="4">Disease History: Stage IV, M1a Malignant Melanoma</td></tr>
<tr><td colspan="4">General Medical History: Hypertension, radiotherapy for prostatic carcinoma, hyperthyroidism</td></tr>
<tr><td colspan="4">Prior Radiotherapy: None</td></tr>
<tr><td colspan="4">Prior Systemic Therapy: None</td></tr>
<tr><td colspan="4">Relevant Concomitant Medication(s): Acetaminophen, loperamide, lansoprazole, acetylsalicylic acid, allopurinol, chlorpheniramine, hydrocortisone, atorvastatin, methylprednisolone, cefazolin, ranitidine, fluconazole, nystatin, ondansetron, tramadol, scopolamine, Bacillus subtilis, tamsulosin, methimazole, bisoprolol fumarate, omeprazole</td></tr>
<tr><td colspan="4">臨床概要：<br>Day 42、治験薬の 2 回目の投与 21 日後に被験者は下痢（Grade 3）のため入院した。入院日に深部触診での腹痛、無力症及び失声症が報告された。有害事象に対してメチルプレドニゾロン、コハク酸エステルナトリウム（1 日 2 回）、高用量の乳分解酵素、輸液療法、静脈栄養、ロペラミド、ブチルスコポラミン臭化物、トラマドール、セファゾリン、ナイスタチン、フルコナゾール及び solumedrol による治療が行われた。下痢は数日で Grade 2 に改善し、1 日 3～5 回の排便回数で安定した。腹痛が認められたが、腹膜炎の所見は認められなかった。被験者は Ipilimumab の 3 回目の投与を受ける予定であったが、下痢により投与を中止した。<br>Day 45、非経口栄養が開始された。Day 46 の臨床検査の結果は、白血球数 $3.57 \times 10^3$/mL（正常範囲：4.00～$10.00 \times 10^3$/mL）、赤血球数 $3.90 \times 10^6$/mL（正常範囲：4.50～$5.90 \times 10^6$/mL）、ヘモグロビン 10.8 g/dL（正常範囲：13.0～17.5 g/dL）、ヘマトクリット 32.6%（正常範囲：42.0～50.0）、総タンパク 5.36 g/dL（正常範囲：6.40～8.50 g/dL）であった。Day 46、下血が疑われたため、オメプラゾール及びトラネキサム酸が追加投与された。Day 48、夜間に下血が認められた。Day 50、結腸内視鏡検査にて重度の非特異的大腸炎が認められた。Day 50、赤血球数 $4.11 \times 10^6$/mL であった。Day 52、低用量のモルヒネが投与された。下痢（Grade 2）は Day 53 まで続いた。Day 56、被験者は短い時間、失神を起こし、疼痛管理のためにモルヒネの追加投与が必要となった。Day 57、重度の粘膜炎のため methylene blue が投与された。腹痛が続き、腹部膨満の増強が認められた。原因不明の下痢のため S 状結腸までの結腸内視鏡検査が実施された。同検査は S 状結腸の近位部まで実施されたが、大量の固形便及び液状便が認められたため中断された。S 状結腸には顕著な潰瘍が見られ、広範囲に上皮の剥離と粘膜橋の形成が認められた。重度の</td></tr>
</table>

非特異性大腸炎と診断された。
Day 58、治験薬の 2 回目の投与 37 日後に腹部 X 線検査にて穿孔の所見が認められた。同日、手術が実施され、複数の腸管穿孔の外科的切除が行われた。剣状突起-臍-恥骨までの正中切開による開復、結腸全摘除及び末端回腸瘻造設が実施された。手術時の診断は、複数の結腸穿孔及び重度の便性腹膜炎とそれに伴う主に横行結腸及び上行結腸の巨大結腸並びに敗血症性ショックを伴う潰瘍性・壊死性汎大腸炎であった。翌日の Day 59、治験薬の 2 回目の投与 38 日後に被験者は死亡した。死因は複数の腸管穿孔と報告された。
治験責任医師は、下痢及び死亡に至った複数の大腸穿孔（intestinal perforations）は、Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-7-4002 | | | |
| Event:<br>そう痒症 (Grade 3, certainly related, Day 55)<br>発疹 (Grade 3, certainly related, Day 55)<br>失神 (Grade 3, possibly related, Day 103)<br>大腸穿孔 (Grade 4, certainly related, Day 138), *(> 70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death<br>SAE (certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Other significant medical event (non serious Grade ≥ 3 irAE)<br>Other significant medical event (non serious Grade ≥ 3 inflammatory event regardless of causality)<br>ECG-related AE | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Right eye cataract | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: BCG Vaccine ([redacted]) Cancer vaccine ([redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Apap/hydcod, dexamethasone, diphenhydramine, erythropoietin, furosemide, hydrocortisone topical, iron, prednisone | | | |

臨床概要：
Day 55、治験薬の 3 回目の投与 13 日後にそう痒症（Grade 3）及び発疹（skin rash）（Grade 3）が認められた。被験者は初めにそう痒症（Grade 2）及び発疹（Grade 2）を Day 40 に訴えていた。Day 43、ジフェンヒドラミンの局所投与が開始された。Day 55、被験者は体中に広がる痒みの強い発疹で夜に眠れないと訴えた。同日、デキサメタゾン 20 mg が筋肉内に投与され、Day 56 にデキサメタゾン 4 mg 1 日 2 回が経口投与された。そう痒症はデキサメタゾンの投与後に軽減した。Day 59、重度の発疹及びそう痒症が認められた。prednisone 20 mg/日が 2 週間投与されたが、そう痒症（Grade 3）及び発疹（Grade 3）は続いた。Day 64、そう痒症の症状軽減目的で prednisone の用量が 40 mg/日に増量された。Day 71、再検査が行われ、prednisone 40 mg/日の投与が継続された。prednisone の用量は Day 74 から Day 75 までは 20 mg/日、Day 76 から Day 77 までは 10 mg/日に漸減するよう指示された。Day 78、医学的評価を実施したところ、そう痒症及び発疹は重度ではなかった。Day 95、被験者からの電話報告によると、睡眠障害を伴うそう痒症と共に発疹が続いていた。prednisone 60 mg/日（朝 40 mg 及び夜 20 mg）の投与が再開され、Day 97 から Day 98 までは朝のみの 40 mg/日、Day 99 から Day 100 までは 20 mg/日に減量する予定であった。これらの事象は最終報告時点で継続中であった。治験責任医師は、発疹及びそう痒症は Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。

Day 103、治験責任医師は非重篤の有害事象である失神を報告した。治療なしで有害事象は Day 104 に回復した。心電図検査はベースライン時、Day 1 及び Day 64 に実施された。本被験者のスクリーニング時及び Ipilimumab 投与後のすべての QTc 間隔は正常であった。治験責任医師は、失神は治験薬投与に関連あるかもしれないと判断した。
Day 142、治験薬の 3 回目の投与 100 日後に被験者は大腸穿孔（Grade 4）（近位結腸部）のため死亡した。大腸穿孔は Day 138 以降に認められた。本事象は治療（詳細不明）を要した。本事象の転帰は死亡であった。治験薬投与に対する措置は取られなかった。剖検に関する情報は得られていない。治験責任医師は、大腸穿孔は Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-15-4082 | | | |
| Event:<br>突然死 (Grade 5, not likely related, Day 36) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>ECG-related AE | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 8[redacted] | Gender: Male | Race: Black/African | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Hypertension, inguinal hernia 1986 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Interferon ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Nifedipine, ibuprofen | | | |
| 臨床概要：<br>Day 36、治験薬の 2 回目の投与 14 日後に被験者は呼吸ができなくなり、意識を失った。被験者は救急治療室に搬送され、死亡が宣告された。死因は心筋梗塞の可能性と報告された。その他の情報は得られなかった。剖検は実施されなかった。<br>治験責任医師は、突然死は Ipilimumab 投与に関連ないらしいと判断した。心電図検査はスクリーニング時及び Day 1 に実施された。本被験者のスクリーニング時及び Ipilimumab 投与後のすべての QTc 間隔は正常であった。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-31-4038 | | | |
| Event:<br>呼吸困難 (Grade 5, not likely related, Day 46) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | Death<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV M1b Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Appendicectomy-stipsis, anxiety, allergic to pollen-aspirin | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Cisplatin ([redacted] to [redacted]) Dacarbazine ([redacted] to [redacted]) Interleukin 2 ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Lansoprazole, ketorolac, clindamycin, lorazepam, ketoprofen, ketotifen, bromelains, escin, nadroparin, tramadol, buprenorphine, amoxicillin, nifedipine, chlorpromazine, methylprednisolone | | | |

臨床概要：
Day 46、治験薬の 3 回目の投与 3 日後に被験者の娘からの報告によると、死亡に至った呼吸困難（Grade 5）が発現した。Day 39 に発熱（Grade 1）、疲労（Grade 1）及び呼吸困難（Grade 1）が報告されていた。これらの事象に要した治療に関する情報は得られなかった。被験者は Day 45 に退院していた。Day 46、治験薬の 3 回目の投与 3 日後に被験者は呼吸不全のため死亡した。呼吸困難の転帰は死亡であった。治験薬の投与は中止された。剖検に関する情報は得られていない。
治験責任医師は、発熱及び疲労は Ipilimumab 投与にたぶん関連あり、死亡に至った呼吸困難は Ipilimumab 投与に関連ないらしいと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-22-4058 | | | |
| Event:<br>悪心 (Grade 3, not likely related, Day 75)<br>嘔吐 (Grade 3, not likely related, Day 75)<br>痙攣 (Grade 2, not likely related, Day 98)<br>会話障害 (Grade 2, not likely related, Day 98)<br>下痢 (Grade 3, probably related, Day 112) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (probably related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>ECG-related AE | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 4[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Treated for CNS metastases, meningitis as a child, endometriosis since 1993 | | | |
| Prior Radiotherapy: Stereotactic radiotherapy; brain ([redacted] 20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy: None | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Fluoride, levonorgestrel, ibuprofen, acetaminophen, morphine, dimenhydrinate, picosulphate, prochlorperazine, apap/codene, metoclopramide, betamethasone, carbamazepine, fluconazole | | | |
| 臨床概要：<br>Day 75、治験責任医師は重篤な有害事象である悪心（報告用語：悪心）を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 3、治験薬とは関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は後遺症があるも Day 76 に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 75、治験責任医師は重篤な有害事象である嘔吐（報告用語：嘔吐）を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 3、治験薬とは関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は後遺症があるも Day 76 に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 98、治験薬の最終投与から 35 日後に治験責任医師は、心電図関連有害事象である Grade 2 の痙攣を報告した。同日、カルバマゼピンの投与が開始された。痙攣は Day 99 に回復したと報告され、同日にベタメタゾンの投与が開始された。痙攣は治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。カルバマゼピン及びベタメタゾンの投与は最終報告時点で継続中であった。心電図検査はベースライン時、Day 1 及び Day 64 に実施された。本被験者のスクリーニング時及び Ipilimumab 投与後のすべての QTc 間隔は正常であった。<br>Day 98、治験責任医師は重篤な有害事象である会話障害（報告用語：会話機能障害）を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 2、治験薬とは関連なしと判断した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象は後遺症があるも Day 99 に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 112、治験薬の 4 回目の投与 50 日後に被験者は下痢（Grade 3）を報告した。それ以前の | | | |

Day 107 に被験者はシスプラチン及びダカルバジンの化学療法のために入院していた。便培養の結果は陰性であり、便中ヘモグロビン検査の結果は陰性であった。Day 114 に実施された結腸内視鏡検査にて軽微な大腸炎が認められた。分析用に組織を採取した（結果は未報告）。下痢は後遺症があるも Day 114 に回復し、同日、被験者は退院した。下痢は Day 115 以降 Grade 1 に改善し、Day 118 に完全に回復した。治験責任医師は、Grade 3 の下痢は Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-31-4033 | | | |
| Event:<br>疲労 (Grade 3, possibly related, Day 57)<br>発熱 (Grade 1, not likely related, Day 67)<br>ヘモグロビン減少 (Grade 3, not related, Day 73)<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 97) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (possibly related to ipilimumab)<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: None | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Cisplatin ([redacted] to [redacted]) Fotemustine ([redacted] to [redacted]) Temozolomide ([redacted] to [redacted]) Interferon alfa ([redacted] to [redacted]) Interleukin 2 ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Lansoprazole, ketorolac, cefotaxime, omeprazole, rabeprazole, enoxaparin, metoclopramide, levocarnitine, dhcod/pentet, furosemide, teicoplanin, ampi/sulbac, tranexamic acid, rifamycin | | | |
| 臨床概要：<br>Day 57、2 回目の投与日に被験者は疲労（Grade 3）を報告した。入院中に被験者は 3 日間の悪心及び嘔吐の発現のほか、右腕の筋骨格痛を報告した。本事象に対して投薬が行われた（詳細不明）。本事象は後遺症があるも Day 64 に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。治験責任医師は、疲労は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれないと判断した。<br>Day 67、治験責任医師は重篤な有害事象である発熱（報告用語：発熱）を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 1、治験薬とは関連ないらしいと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 73 に回復した。持続期間は 7 日であった。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 73、治験責任医師は重篤な有害事象であるヘモグロビン減少（報告用語：ヘモグロビン減少）を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 3、治験薬とは関連なしと判断した。本事象に対して治療が行われた。本事象は Day 77 に回復した。治験薬に対する措置は取られなかった。<br>Day 97、治験責任医師は重篤な有害事象である疾患進行［報告用語：疾患進行（死亡）］を報告した。治験責任医師は重篤度を Grade 5、治験薬とは関連なしと判断した。被験者は Day 97 に死亡した。治験薬に対する措置は取られなかった。 | | | |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA184004-32-4048 |
| Event:<br>大腸炎 (Grade 3, certainly related, Day 77)<br>食欲減退 (Grade 3, certainly related, Day 77) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| うつ病 (Grade 3, probably related, Day 102)<br>敗血症 (Grade 5, not likely related, Day 156), *(> 70 days after last dose)<br>死亡 (Grade 5, possibly related, Day 162), *(> 70 days after last dose) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (probably/certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV, M1a Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: IHD, HTN, cholelithiasis, hyperlipidemia, allergic to IOD | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Investigational immunotherapy ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted] Melphalan ([redacted] 20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) Cancer vaccine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Acetylsalicylic acid, benzafibrate, cyano/pyrdx/thiam, bisoprolol, fexofenadine, hydroxyzine, prednisone | | | |
| 臨床概要：<br>Day 77、治験薬の 4 回目の投与 14 日後に被験者は大腸炎（Grade 3）及び食欲減退（anorexia）（Grade 3）のため入院した。入院日に重度の下痢及び脱水が認められたため、補液及び完全静脈栄養（TPN）が行われた。Day 102、治験薬の 4 回目の投与 39 日後にうつ病（Grade 3）が報告された。3～4 週にわたって気分の落ち込みが認められ、被験者はベッドから出ることや食事を拒んだ。パロキセチンの投与が開始された。これらのすべての事象は Day 105 に回復した。これらの事象の結果、治験薬の投与は Day 105 に中止された。治験薬の最終投与日は Day 64 であった。Day 156、重篤な事象である敗血症（Grade 5）及び急性呼吸窮迫症候群（Grade 4）が報告された。治験責任医師は、これらの事象は治験薬投与に関連ないらしいと判断した。これらの事象は被験者が死亡した Day 162 の時点で継続していた。<br>治験責任医師は、大腸炎及び食欲減退は Ipilimumab 投与に関連あり、うつ病は Ipilimumab 投与にたぶん関連あり、死亡は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれないと判断した。死因は心筋梗塞及び敗血症であった。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-33-4093 | | | |
| Events:<br>大腸炎 (Grade 4, certainly related, Day 43)<br>下痢 (Grade 2, certainly related, Day 43)<br>嘔吐 (Grade 2, certainly related, Day 43)<br>発熱 (Grade 2, certainly related, Day 43)<br>脱水 (Grade 2, certainly related, Day 43)<br>関節痛 (Grade 2, certainly related, Day 43) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (possibly/probably/certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 3[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Allergic to penicillin, benign pvcs, dysplastic nevus, lipoma, hypothyrodism, hypercholesterolemia, lyme disease | | | |

| |
|---|
| Prior Radiotherapy: None |
| Prior Systemic Therapy: Interleukin-2 ([redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Loperamide, acetaminophen, bismuth subsalicylate, ATRP/DPNOX, prochlorperazine, budesonide, nystatin, fluconazole, celecoxib, codeine, LORAT/PSEUD, famotidine, ondansetron, ibuprofen, famotidine, ondansetron, magic mouthwash, hydromorphone, promethazine, enoxaparin, methylprednisolone, lorazepam, pentaprazole, simethicone, prednisone |
| 臨床概要：<br>Day 43、治験薬の初回投与 43 日後に被験者は大腸炎（Grade 4）、脱水（Grade 2）、下痢（Grade 2）、発熱（Grade 2）、嘔吐（Grade 2）並びに手首及び膝の関節痛（Grade 2）のため入院した。眼科医の診察及び細隙灯検査にて眼乾燥が認められた。ブドウ膜炎は認められなかった。人口涙液が投与された。体温 103°F の発熱（CTLA4 の阻害による炎症及び免疫反応が原因である可能性が高い）が続いた。血液及び便培養の結果、クロストリジウム・ディフィシル、大腸菌、サルモネラ菌、赤痢菌、カンピロバクター菌、微胞子虫、サイクロスポラ、エルシニア菌、ジアルジア及びクリプトスポリジウムは陰性だった。さらに、ライム病抗体価検査の結果も陰性であり、淋菌／クラミジア菌の結果も陰性であった（関節痛に対して実施）。被験者は関節痛があるも歩行可能であった。<br>これらの事象に先立ち、Day 17 に下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 1）が認められていた。同日に実施された内視鏡検査にて自己免疫性大腸炎を示唆する表在性潰瘍性病変の所見が認められた。entocort 及び imodium の投与が開始され、排便回数は 2～3 回/日に減少した。下痢のため、Day 22 に予定されていた 2 サイクル目の投与は実施されなかった。Day 40、救急治療部で静脈内輸液が行われ、症状は幾分改善した。<br>Day 43、下痢（排便回数 : 最高 7 回/日）が報告され、口唇及び舌にアフタ性潰瘍が認められた。胃腸症状は薬剤性炎症性腸疾患と考えられた。口腔潰瘍、下痢、嘔吐及び便に関する検査結果は陰性であった。メチルプレドニゾロン 20 mg が 8 時間ごとに静脈内に投与され、ヒドロコルチゾン及び痙攣に対するメサラジン浣腸剤が投与された。entocort の投与はステロイド薬の全身投与により中止された。ステロイド薬の投与で症状は大幅に改善した。初めに腸管の安静が図られ、乳糖及びカフェイン除去の低残渣食へ段階的に引き上げられた。prednisone 経口薬は退院前に 1 日 60 mg に減量された。口腔潰瘍及び関節痛（退院時の右手首の軽度不快感）は退院の間に回復した。食事に伴う腹部痙攣及び下痢は継続していた。下痢は水様性でなくなり、1 日約 4 回認められた。白血球増加症と血小板増加症は治験薬の投与とも関連ありと判断された。白血球増加症は当初回復した後に、prednisone 経口薬の投与中に再び増加が認められた。トランスアミナーゼ増加は炎症と関連している可能性が高いと判断された。肝機能検査値はステロイド薬の投与で低下傾向を示し始めた。肝酵素の最低値は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）53 IU/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）16 IU/L、乳酸脱水素酵素（LDH）75 IU/L、アルカリホスファターゼ（ALP）188 IU/L であった。最高値は ALT 313 IU/L、AST 83 IU/L、LDH 120 IU/L、ALP 299 IU/L であった。脱水を除くすべての事象は Day 50 に回復し、同日に被験者は退院した。退院日の臨床検査値は ALT 240 IU/L、AST 40 IU/L、LDH 111 IU/L 及び ALP 294 IU/L であった。入院時に認められた頻脈は脱水によるものであり、静脈内輸液により回復した。低ナトリウム血症は脱水と関連している可能性が高く、静脈内輸液及び食事の再開により回復した。脱水の転帰は報告されなかった。転移性悪性黒色腫は安定していると判断された。しかし、ステロイド薬により免疫系が過剰に抑制される懸念があった。甲状腺機能低下症はインターロイキン−2 の前治療によるものであり、被験者は自宅でレボチロキシンの服用を継続した。被験者は治験薬を投与されていなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。大腸炎は Day 77 に回復した。<br>治験責任医師は、大腸炎、脱水、下痢、嘔吐、発熱及び関節痛は、Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。 |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA184004-35-4069 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Event:<br>頭痛 (Grade 3, probably related, Day 44)<br>下垂体機能低下症 (Grade 2, probably related, Day 50) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (probably related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV, M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Allergic to sulfa drugs, HTN 1985-present, demogzaphia 2005 - present rash to R ll5, tonsillectomy-1955, menopause;lmp 2006, foot & elbow fracture, warm sensation to lumbar spine | | | |
| Prior Radiotherapy: Cyber knife to L3/L4 ([redacted] 20[redacted]) | | | |
| Prior Systemic Therapy: None | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Diphenhydramine, hydroxyzine, fluticasone, pantoprazole, prednisone, loperamide, levothyroxine, dexamethasone, dapsone | | | |
| 臨床概要：<br>Day 50、治験薬の 3 回目の投与 8 日後に被験者は、Day 44 に頭痛（Grade 3）を報告し、頻度及び強度が徐々に増した。Day 50 に実施された脳磁気共鳴画像（MRI）検査にて分離した腫瘤を伴わない軽度から中等度の下垂体肥大が認められ、炎症性又は免疫関連反応を示唆する所見であった。同日に実施された臨床検査にて甲状腺機能低下症が認められ、遊離 T4 0.42 ng/dL（正常範囲：0.75～1.54 ng/dL）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.492 uIU/mL（正常範囲：0.5～6.0 uIU/mL）であった。その他の臨床検査値は、卵胞刺激ホルモン（FSH）14.5 mIU/mL（正常範囲：25.0～160.0 mIU/mL）、黄体形成ホルモン（LH）3.9 mIU/mL（正常範囲：14.4～62.2 mIU/mL）、コルチゾール濃度 3.6 UG%（正常）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）27 pmol/L（6～48 pmol/L）、プロラクチン 18.2 ng/mL（やや上昇）（2.1～17.7 ng/mL）であった。デキサメタゾンが静脈内に投与され、prednisone 60 mg の投与が開始された。頭痛の転帰は報告されなかった。下垂体機能低下症は報告時点で継続していた。これらの事象の結果として治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は Day 43 であった。<br>治験責任医師は、頭痛及び下垂体機能低下症は Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-35-4075 | | | |
| Event:下垂体機能低下症 (Grade 2, probably related, Day 53) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (possibly/probably/certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Dose: 3 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 3 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/latino |
| Disease History: Stage IV, M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Allergic to gadolinium, nodal goiter, hypothyroidism, post menopausal, R axillary discomfort 4/06, R lateral abdomen dissent 10/06, low grade sarcoma 1996 prolactinoma 1984, bladder tumor 1993, vein stripping, renal cyst, pneumonia 1970 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Investigational drug: GMCSF clinical trial ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] Interleukin-2 ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Melatonin, acetaminophen, prednisone, naproxen, amoxicillin, | | | |

clavicillin, eszopiclone, hydrocortisone, levothyroxine, cabergoline, multivitamin with minerals, cholecalciferol, ascorbic acid, nutritional supplement, herbs, magnesium

臨床概要：

Day 53、治験薬の 3 回目の投与 14 日後に下垂体機能低下症（Grade 2）が発現した。Day 53 に被験者が報告したところによると、Day 44 以降頭痛が認められていた。頭痛は夜間に悪化し、アセトアミノフェンを服用しても軽減しなかった。また、被験者は視野に焦点を合わせづらいと訴えた。脳磁気共鳴画像（MRI）検査にて中等度の下垂体肥大が認められたため、prednisone の投与が開始された。Day 53 及び Day 58 に実施された臨床検査のホルモン値は以下のとおりであった。

| ホルモン | Day 53 の値（正常範囲） | Day 58 の値 |
|---|---|---|
| 遊離 T4 | 2.26 ng/dL（0.75～1.54 ng/dL） | 1.35 ng/dL |
| TSH（甲状腺刺激ホルモン） | 0.018 uIU/mL<br>（0.5～6.0 uIU/mL） | < 0.01 uIU/mL |
| FSH（卵胞刺激ホルモン） | 23.7 mIU/mL<br>（25.0～160.0 mIU/mL） | 20.8 mIU/mL |
| LH（黄体形成ホルモン） | 5.7 mIU/mL<br>（14.4～62.2 mIU/mL） | 4.1 mIU/mL |
| コルチゾール | 15.2 UG %（正常範囲未提供） | 14.5 UG % |
| プロラクチン | 2.2 ng/mL（2.1～17.7 ng/mL） | 2.9 ng/mL |
| ACTH（副腎皮質刺激ホルモン） | 26 pg/mL（6～48 pg/mL） | 9 pg/mL |

本事象は報告時点で継続していた。下垂体機能低下症の結果、被験者の試験は中止された。治験薬の最終投与日は Day 44 であった。

治験責任医師は、下垂体機能低下症は Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。

Subject Identifier: CA184004-21-4025

Event:

肝炎 (Grade 3, certainly related, Day 27)
心筋症 (Grade 3, certainly related, Day 28)
肺臓炎 (Grade 3, certainly related, Day 28)
心筋炎 (Grade 3, certainly related, Day 28)
心筋炎 (Grade 3, certainly related, Day 73)
心筋炎 (Grade 3, certainly related, Day 78)

| | |
|---|---|
| Reason(s) for Narrative: | SAE (certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab)<br>Other significant medical event (non serious Grade ≥ 3 irAE)<br>Other significant medical event (non serious Grade ≥ 3 inflammatory event regardless of causality) |

| | |
|---|---|
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | Dose: 10 mg/kg |
| | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] |

Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg

| | | | |
|---|---|---|---|
| Age: 5[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: N/A |

Disease History: Stage IV M1a Malignant Melanoma

General Medical History: Angina pectoris

| |
|---|
| Prior Radiotherapy: None |
| Prior Systemic Therapy: Temozolomide ([redacted] 20[redacted] to unspecified stop date) |
| Relevant Concomitant Medication(s): Acetylsalicylic acid, cefotaxime, clopidogrel, dalteparin, hydrocortisone, methylprednisolone, metoprolol, morphine, pantoprazole, prednisolone, ramipril, simvastatin, verapamil, zopiclone |
| 臨床概要：<br>Day 27、治験薬の 2 回目の投与 6 日後に被験者は医学的に重要な肝炎（Grade 3）を発症し、治療が必要となった。また、肺臓炎（Grade 3）、心筋症（Grade 3）及び心筋炎（Grade 3）が Day 28 に認められたため被験者は入院した。Day 25、悪心、嘔吐及び発熱（体温 39.2°C）が認められ、被験者は脱水状態となり、performance status の低下が認められた。皮膚及びリンパ節への転移が確認されていたが、肝又は肺転移は確認されていなかった。Day 27、沈降速度（SR）は 56 mm（正常範囲：< 20 mm、ベースライン値：0）であった。Day 28、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（579 U/L、ベースライン値：70、正常範囲：10～90）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（598 U/L、ベースライン値：36、正常範囲：15～45）、C－反応性蛋白（CRP）増加（276 mg/L、正常範囲：0～10）及び白血球増加症 28.4 × $10^9$/L（正常範囲：3.3～11）のため被験者は入院した。血液培養が行われ、広域スペクトルの抗生物質（セフォタキシムナトリウム静脈内投与）が経験的に投与された。呼吸困難、胸水の増加、酸素飽和度の低下（動脈血酸素分圧 6.2）及び胸部圧迫症状が認められた。被験者は集中治療室（ICU）に搬送され、酸素飽和度低下のため人工呼吸器が装着された。持続的気道陽圧（C-PAP）療法が実施された。スパイラル CT 検査が実施され（日付不明）、肺塞栓の可能性は除外された。肺転移の所見は認められなかったが、CT 検査にて肺炎の所見とは一致しない複数の小さな間質性浸潤が両側に認められた。胸水が見られた。CT 検査の所見に基づく推定診断は Grade 3 の間質性肺臓炎であった。両側の胸水は排出され、高用量のステロイド薬の投与が開始された（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 120 mg）。Day 29、心エコー検査及び心電図検査を含む心臓専門医の診察が行われた。心エコー検査の結果、左室の大きさが「正常上限に近く」（拡張終期径 55 mm）、収縮性がおおむね低下しており、後壁の動作はほとんど見られなかった。心室全体の駆出率（EF）は 35～40%、心拍出量は 5.5 L/分と推定された。心臓全体の機能の低下は中程度にとどまっていた。被験者の血行動態は安定していたが、高心拍出量状態であり、潜在性心不全が認められた。心電図検査の結果、洞性頻脈（脈拍数 122）が認められたが、心筋梗塞の所見とは一致しなかった。クレアチンキナーゼ−MB 分画（CK−MB）は 11.0 U/L（正常範囲：< 5.0 U/L）に増加し、トロポニンは 3.56 µg/L（正常範囲：< 0.0 µg/L）に増加した。ステロイド薬の投与後に劇的な改善が認められ、人工呼吸器がはずされた。翌日中には被験者の状態は改善した。トロポニン及び CPK の増加は軽快した。その後、血液培養の結果は陰性化した。腎機能は基本的に正常であり、精神状態の変化は報告されなかった。Day 30 の CRP 値は 223 mg/L であった。Grade 3 の肝機能検査値は減少していると考えられた。消化管穿孔の所見は見られなかったが、非定型的穿孔の精密検査を継続する予定であった。心房粗動が認められたため、ICU からの退室は遅れたが、酸素飽和度は改善した。高用量のステロイド薬の投与で急速な回復が認められた。Day 31、心臓専門医による診察が行われ、心エコー検査の結果、心筋症を示唆する特徴が認められた。Day 31、CK−MB は正常化した。Day 35、心筋症は回復し、被験者は Day 36 に退院した。Day 43、高用量のステロイド薬の投与（1 ヵ月以上かけて漸減予定であった）により肝炎及び肺臓炎はいずれも回復し、心臓、肺及び肝臓の状態は正常化した。CT 検査の結果、肺の浸潤影は消失し、鼡径部のリンパ節転移の大部分が縮小した。また、皮下転移の一部が平坦化していると考えられた。報告時点で Grade 1 の下痢が認められ、ECOG の PS は 0～1 であった。Day 43、治験薬の投与は心筋炎のため中止された。<br>Day 73、治験薬の 2 回目の投与 52 日後に継続的な心筋炎（Grade 3）に伴う呼吸困難及び胸骨後圧迫感が認められた。被験者は心臓専門病棟に再入院した。Day 78、心筋酵素（CK−MB：40.3 U/L、トロポニン 9.05 ug/L）の上昇が認められた。心電図検査の結果、ST 上昇が認められたが、血管造影及び胸部X線検査では異常は認められなかった。Echocardiogram center of rotation |

（ECHO-COR）にて駆出率の低下（EF：40%）が認められた。ステロイド薬漸減中の再発による心筋炎（Grade 3）と診断された。ステロイド薬を増量したところ、報告時点で被験者の状態は改善していると考えられた。被験者はクッシング様の特徴が見られるようになった。間質性肺臓炎の所見は見られなかった。メチルプレドニゾロン（増量）及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の ramipril（用量不明）の投与後の Day 86 に臨床検査値は正常化した。CK−MB は 25 U/L に減少し、トロポニンは 0.25 ug/L に減少した。心筋炎は Day 86 に回復したと判断された。
治験責任医師は、肺臓炎（interstitial pneumonitis）、心筋症、肝炎及び心筋炎は、Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-27-4063 | | | |
| Events:<br>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, possibly related, Day 81)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, possibly related, Day 81)<br>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 4, possibly related, Day 197)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 4, probably related, Day 197)<br>血中ビリルビン増加 (Grade 3, possibly related, Day 197)<br>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 4, possibly related, Day 219)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3, possibly related, Day 219) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (possibly/probably related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality | | |
| Study Medication: Ipilimumab (5 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted]-20[redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage III Mo Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Hypertension 1997, hyperchonelentenoly 1996 | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Interferon ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) Interferon ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Amikacin, bismuth subsalicylate, ciprofloxacin, dexamethasone, loperamide, methylprednisolone, nitrofurantoin, omeprazole, phenazopyridine, prednisone, ranitidine | | | |

臨床概要：
Day 81、治験薬の 4 回目の投与 40 日後に被験者は治療を要するアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（Grade 3）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（Grade 3）のため入院した。Day 81、ALT は 503 U/L（ベースライン値：21）、AST は 232 U/L（ベースライン値：23）であったが、臨床症状は認められなかった。治療としてデキサメタゾン 20 mg が 1 日 1 回静脈内投与され、ラニチジン 50 mg が 1 日 2 回投与された。Day 89、腹部超音波検査の結果、異常は認められなかった。さらに、非重篤の尿路感染のためアミカシン 1 g 1 日 1 回の静脈内投与が必要となった。ALT 及び AST の増加は Day 90 に Grade 2（ALT 73 U/L 及び AST 360 U/L）に改善し、同日、被験者は退院した。これらの事象は Day 90 に回復した。これらの事象による治験薬に対する措置は取られなかった。
治験責任医師は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれないと判断した。
Day 197、治験薬の 5 回目の投与 25 日後にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）及び血中ビリルビン増加（Grade 3）が再度認められた。Day 198、被験者は入院した。入院前日に非重篤の下痢（Grade 2）のため検査が行われていた。Day 197 の臨床検査の結果は AST 824 U/L、ALT 809 U/L であり、ビリル

ビンは 3.9 mg/dL（ベースライン値 : 0.79 mg/dL）に増加していた。入院時には、AST 1006 U/L、ALT 886 U/L、ビリルビン 4.24 mg/dL に増加していたが、症状は認められなかった。これらの事象の治療としてデキサメタゾン 8 mg 1 日 3 回が Day 197 以降 6 日間投与された。しかしながら、臨床的な影響を伴わない ALT、AST 及びビリルビンの増加は継続した。症状がなかったことから、被験者は Day 202 に退院し、経過観察の処置として prednisone が処方された。退院時の臨床検査結果は、ALT 378 U/L、AST 286 U/L 及びビリルビン 2.1 mg/dL であった。Day 212 の臨床検査結果は AST 121 U/L、ALT 316 U/L 及びビリルビン 1.7 mg/dL であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は Day 199 に回復したと判断された。治験薬投与に対する措置は取られなかった。
治験責任医師は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれない、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。
Day 219、治験薬の 5 回目の投与 47 日後に治療（詳細不明）を要するアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が再度認められた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は Day 219 に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Day 221 に回復したと判断された。治験薬投与に対する措置は取られなかった。
治験責任医師は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれないと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA180004-32-4056 | | | |
| Event:下垂体炎 (Grade 3, certainly related, Day 43) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (3 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: S/P tonsilectomy, S/P hysterescopy and utrin polyp excision, multi nodular goiter, allergic to IOD | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy: Cancer vaccine ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Estrad/nreth, indomethacin, metamizole, prednisone, tramadol | | | |
| 臨床概要 :<br>Day 43、治験薬の 2 回目の投与 23 日後に被験者は下垂体炎（Grade 3）のため入院した。入院時に被験者は重度の頭痛を訴えた。磁気共鳴画像（MRI）検査にて下垂体肥大が認められた。検査では神経学的な異常は認められなかった。Day 43 の臨床検査結果は、ナトリウム 139 nmol/L、カリウム 4.0 nmol/L、コルチゾール 136 nmol/L であった。経口ステロイド薬が投与された。Day 45、本事象は後遺症なく回復した。Day 134、下垂体炎のため治験薬の投与は中止された。<br>治験責任医師は、下垂体炎は Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。 | | | |

| |
|---|
| Subject Identifier: CA180004-32-4059 |
| Event:<br>下痢 (Grade 2, certainly related, Day 41)<br>下痢 (Grade 2, certainly related, Day 42)<br>食欲減退 (Grade 2, certainly related, Day 46) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 下痢 (Grade 2, certainly related, Day 60)<br>下痢 (Grade 2, certainly related, Day 63)<br>大腸炎 (Grade 2, certainly related, Day 63)<br>発疹 (Grade 2, certainly related, Day 67)<br>脱水 (Grade 3, certainly related, Day 71) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (certainly related to ipilimumab)<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: White | Race: Male | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage III Mo Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Hypertension, benign prostate hypertrophy | | | |
| Prior Radiotherapy: Lt thigh on [redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Investigational immunotherapy ([redacted] to [redacted]) Investigational immunotherapy ([redacted] to [redacted]) Interferon alfa 2b ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Cimetidine, prednisone, omeprazole | | | |
| 臨床概要：<br>Day 41、治験薬の 2 回目の投与 21 日後に治療（詳細不明）を要する下痢（Grade 2）が発現した。下痢の転帰は不明であった。Day 46、治験薬の 2 回目の投与 26 日後に治療（詳細不明）を要する食欲減退（anorexia）（Grade 2）が認められた。食欲減退は Day 107 に回復したと判断された。Day 60、治験薬の 2 回目の投与 40 日後に治療（詳細不明）を要する下痢（Grade 2）が再度発現した。下痢は回復せず、Day 85 まで継続した。Day 63、治験薬の 2 回目の投与 43 日後に治療を要する下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 2）が引き続き認められた。両事象は Day 85 に回復したと考えられたが、これらの事象の転帰は不明であった。Day 67、治験薬の 2 回目の投与 47 日後に治療（詳細不明）を要する発疹（Grade 2）が発現した。発疹は Day 75 に回復したと考えられたが、転帰は不明であった。Day 71、治験薬の 2 回目の投与 51 日後に脱水（Grade 3）が認められた。治療として静脈内輸液が Day 71 に開始され、脱水は Day 74 に後遺症なく回復した。Day 103、治験薬の投与は下痢、食欲減退及び発疹のため中止された。<br>治験責任医師は、下痢、食欲減退、大腸炎、発疹及び脱水は、盲検下での Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-32-4099 | | | |
| Events:<br>大腸炎 (Grade 3, certainly related, Day 34)<br>下痢 (Grade 2, certainly related, Day 34)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 37) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (2 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: [redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: N/A |
| Disease History: Stage IV M1a Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Ischemic heart disease, rheumatic heart disease, hypertension, CAF, s/p CABG s/p mitral valve regurgitation & atrial valve regurgitation, colitis non specific, s/p hysterectomy 1977, s/p Rt THR 2005, ostoarthritis, s/p excision of BCC, s/p excision of BU | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |

| |
|---|
| Prior Systemic Therapy: None |
| Relevant Concomitant Medication(s): Acetylsalicylic acid, atenolol, budesonide, cilazapril, furosemide, hydrocortisone, lorazepam, ofloxacin, omeprazole, potassium, prednisone, ranitidine, warfarin, nutritional supplement |
| 臨床概要：<br>Day 34、治験薬の 2 回目の投与 14 日後に治療を要する下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）が発現した。Day 37、被験者は重度の腹痛、下痢（最高 25 回/日）及び脱水のため入院した。大量の静脈内輸液及びステロイド薬の静脈内投与が行われ、ヒドロコルチゾン 100 mg 1 日 3 回及び rafassal 1 g 1 日 3 回が投与された。治験薬に対する措置は取られなかった。徐々に改善が認められた。被験者は十分な経口摂取が可能となり、Day 44 に退院した。これらの事象は後遺症なく Day 74 に回復したと判断された。治験薬の投与は下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）のため Day 34 に中止された。<br>治験責任医師は、下痢及び大腸炎は Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-33-4094 | | | |
| Event:<br>大腸炎 (Grade 4, certainly related, Day 69)<br>下痢 (Grade 3, certainly related, Day 69)<br>脱水 (Grade 2, certainly related, Day 69)<br>感染 (Grade 3, probably related, Day 118) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (probably/certainly related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Allergic to tegacelm, tape; seasonal allergies, acid reflux, gout, bruritis of left knee, osteoarthritis, hypertension, hemorrhoids and polyps | | | |
| Prior Radiotherapy: None | | | |
| Prior Systemic Therapy:<br>Interleukin-2 ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) Dacarbazine ([redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted])<br>Investigational drug: sofranib or placebo ([redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Loperamide, tramodal, APAP oxycod, hydroxizine, diphenhydramine, hydrochlorothiazide, lisinopril, methylprednisolone, omiprazole | | | |
| 臨床概要：<br>Day 69、治験薬の 4 回目の投与 6 日後に被験者は大腸炎（Grade 4）、脱水（Grade 2）及び下痢（Grade 3）のため入院した。全身に丘疹紅斑性皮疹（Grade 2）も認められた。1 時間に複数回の下痢が認められ、ロペラミドが投与されたが効果はなかった。また、被験者は食欲減退及び痔核による血便を報告した。ヘパリンナトリウム及びプロクロルペラジンが Day 69 以降に投与された。Day 70、結腸内視鏡検査の結果、結腸領域全体にびまん性かつ連続性の顆粒状粘膜、脆弱性、発赤、血管分布異常、滲出液／びらんが認められ、接触すると出血した。丘疹紅斑性皮疹に対して抗ヒスタミン薬が投与された。Day 78、脱水が回復した。Day 93、大腸炎及び下痢が回復した。治験薬の投与は大腸炎のため Day 69 に中止された。<br>治験責任医師は、大腸炎、下痢及び脱水は Ipilimumab 投与に関連ありと判断した。丘疹紅斑性皮疹については、因果関係の評価は報告されなかった。<br>Day 113、被験者は Day 109 以降断続的に発現していた発熱（Grade 1）及び悪寒のため来院した。同日に実施されたコンピュータ断層撮影検査の結果、「感染症を反映しているような又は本質的に腫瘍量のわずかな増加に類似している肺出血の可能性が低い」新たな肺病変が認めら | | | |

れた。また、頻尿も認められた。尿検査の結果は正常であった。併用薬の prednisone の用量が 1 日 10 mg に減量された。乾性咳嗽、息切れ及び最高 101.5°F の発熱も認められた。感染に対してレボチロキシンナトリウムが Day 114 以降投与された。Day 117、被験者は救急治療室に搬送された。同日に実施されたコンピュータ断層撮影検査では肺塞栓症は認められなかったが、広範囲に気腔の変化が認められ、Day 113 以降に著しく悪化し、上葉により限局して見られるようになった。浮腫の分布は出血を示す可能性が低く、濃度は出血を示していなかった。Day 118、治験薬の 4 回目の投与 55 日後に被験者は感染（Grade 3）のため入院し、好中球絶対数は正常であった。同日実施された臨床検査では、白血球数及び好中球絶対数は正常範囲内であった。バンコマイシン、セフタジジム及びトリメトプリム + スルファメトキサゾール（静脈内）が投与された。本事象の転帰は報告時点で不明であった。被験者は治験薬の投与を受けていなかったため、治験薬に対する措置は取られなかった。
治験責任医師は、正常な好中球絶対数での感染は、Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-35-4068 | | | |
| Event:下垂体機能低下症 (Grade 3, probably related, Day 80) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (probably related to ipilimumab) Serious irAE<br>Serious inflammatory event regardless of causality<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | | |
| Study Medication: Ipilimumab (4 doses) | | Dose: 10 mg/kg<br>Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: Male | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic / Latino |
| Disease History: Stage IV, M1a Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: Cataracts, ear aches, systemic arterial hypertension, peptic ulcer, colon polyp benign, tonsillectomy 1945, hypothyroidism, dupuytrans surgery, right hand surgery, history of intermittent mild headaches, ulnar nerve reconstruction 2001, history of depression, anxiety | | | |
| Prior Radiotherapy: Ext beam radiotherapy ([redacted], posterior lesion scalp ([redacted]) | | | |
| Prior Systemic Therapy: Investigational drug ([redacted] to [redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Levothyroxine, prednisone, mirtazapine, multivitamin, acetaminophen, lorazepam, hydrocortisone, ranitidine, apap/codene | | | |
| 臨床概要：<br>Day 80、治験薬の 4 回目の投与 17 日後に治療を要する下垂体機能低下症（Grade 3）が発現した。Day 80、被験者は前回の来院以降に頭痛の頻度が増したと報告した。同日実施された臨床検査の結果から甲状腺機能低下症が認められ、サイロキシン（遊離 T4）1.3 ng/dL（正常範囲：0.7～1.9）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.03 mIU/mL（正常範囲：0.4～4.7）であった。本事象に対してレボチロキシンナトリウム 75 µg が Day 80 に投与され、prednisone（用量不明）が投与された。Day 106、脳磁気共鳴画像（MRI）検査にて下垂体炎を示す下垂体肥大及び脳の深部白質における微小血管に関連する虚血性変化が認められた。本事象は回復せず、報告時点で継続していた。治験薬の投与は下垂体機能低下症のため Day 87 に中止された。<br>治験責任医師は、下垂体機能低下症は Ipilimumab 投与にたぶん関連ありと判断した。 | | | |

| | | |
|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184004-35-4080 | | |
| Event:<br>脳浮腫 (Grade 3, possibly related, Day 6)<br>疾患進行 (Grade 5, not related, Day 43) | | |
| Reason(s) for Narrative: | SAE (possibly related to ipilimumab)<br>Unrelated Serious Adverse Event (not likely or not related to treatment)<br>AE leading to discontinuation (regardless of relationship to ipilimumab) | |
| Study Medication: Ipilimumab (1 dose) | | Dose: 10 mg/kg |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: Ipilimumab 10 mg/kg | | | |
| Age: 3[redacted] | Gender: Female | Race: White | Ethnicity: Not Hispanic/Latino |
| Disease History: Stage IV M1c Malignant Melanoma | | | |
| General Medical History: C section, plastic surgery | | | |
| Prior Radiotherapy: Gamma knife ([redacted] 20[redacted]), WBXRT on ([redacted] 20[redacted] | | | |
| Prior Systemic Therapy: None | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): Acetaminophen, apap/propox, ascorbic acid, dexamethasone, docusate, levetiracetam, metoclopramide, multivitamin, ondansetron, rabeprazole, scopolamine, sertraline | | | |
| 臨床概要：<br>Day 6、治験薬の初回投与 6 日後に被験者は介助なしでシャワーを浴びた後にタオルを取ろうとして浴室の床に倒れた際に頭の右側を打ち、脳浮腫（Grade 3）を発症した。同日、被験者は救急治療室に入院した。被験者は会話及び平衡状態の維持が困難であり、左腕で物を取り上げることができなかった。Day 7 に実施された脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査及び磁気共鳴画像（MRI）検査にて左後部頭頂葉及び後頭部に脳浮腫（Grade 3）が認められた。感染や閉塞性水頭症の所見は認められなかった。ステロイド薬の投与が開始された（詳細不明）。被験者には試験登録前の脳転移の既往があり、複数の頭蓋内腫瘤の切除後の状態であった。本事象は Day 7 に回復し、被験者は自宅へ退院し、ステロイド薬の投与は継続された。Day 22、治験薬の投与は疾患進行を伴わない悪化のため中止された。Day 43、被験者は疾患進行のため死亡した。<br>治験責任医師は、脳浮腫は Ipilimumab 投与に関連あるかもしれないと判断した。 | | | |

### 2.7.6.7 CA184078 試験（参考資料）

**試験の標題**：未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab と化学療法の薬物動態の相互作用を評価した、ランダム化、並行 3 群試験

**治験実施施設及び地域**：米国の 4 施設

**試験期間**： **試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 48 のデータベースロック）

**試験の相**：第 1 相

## 目的

### 主要目的

未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab がパクリタキセル／カルボプラチン及びダカルバジンの薬物動態に及ぼす影響並びにパクリタキセル／カルボプラチン及びダカルバジンが Ipilimumab の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

### 副次目的

- Ipilimumab の単独投与時及びパクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンとの併用投与時の安全性を評価すること。
- Ipilimumab の単独投与時及びパクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンとの併用投与時の抗腫瘍効果を評価すること。
- 以下の項目について、Ipilimumab の単独投与時及びパクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンとの併用投与時の免疫系に及ぼす薬力学的作用を評価すること。
  - リンパ球絶対数（ALC）
  - 生体分子（血清抗原など）濃度の変化量
  - 免疫細胞のサブセット（フローサイトメトリーなどで測定）
  - 定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）で測定した末梢血における免疫細胞遺伝子発現レベルの変化量
- Ipilimumab の単独投与時及びパクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンとの併用投与時の免疫原性を評価すること。

## 試験デザイン

本試験は未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab の単独投与又は化学療法との併用投与を行った、並行 3 群、ランダム化、オープンラベル、第 1 相試験であった。主要目的は Ipilimumab がパクリタキセル／カルボプラチン及びダカルバジンの薬物動態に及ぼす影響並びにパクリタキセル／カルボプラチン及びダカルバジンが Ipilimumab の薬物動態に及ぼす影響を評

価することであった。本試験では、進行期悪性黒色腫の一次治療として承認されているダカルバジンと、適応外であるが広く用いられているパクリタキセル／カルボプラチンの 2 つの化学療法を用いた。本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期の 4 期から構成された。同意取得後、被験者は選択基準に合致するかを確認するためにスクリーニング期へ移行した。選択基準を満たした被験者は以下の 3 群に 1:1:1 の比率でランダム化され導入期の投与を行った。

- A 群：導入期の Day 1（Week 1 の Day 1）にパクリタキセル／カルボプラチン［パクリタキセル 175 mg/m$^2$ を 3 時間かけて静脈内投与及びカルボプラチン（AUC = 6）を 30 分かけて静脈内投与］を投与し、Day 3（Week 1 の Day 3）に Ipilimumab 10 mg/kg を 90 分かけて静脈内投与した。その後 3 週ごとに Ipilimumab（Week 4、7、10）及びパクリタキセル／カルボプラチン（Week 4、7、10、13、16、19、22）を投与した。投与は Ipilimumab、パクリタキセル、カルボプラチンの順に行った。パクリタキセル／カルボプラチンは計 8 回投与した。
- B 群：導入期の Day 1（Week 1 の Day 1）にダカルバジン 850 mg/m$^2$ を 1 時間かけて静脈内投与し、Day 3（Week 1 の Day 3）に Ipilimumab 10 mg/kg を 90 分かけて静脈内投与した。その後 3 週ごとに Ipilimumab（Week 4、7、10）及びダカルバジン（Week 4、7、10、13、16、19、22）を投与した。投与は Ipilimumab、ダカルバジンの順に行った。ダカルバジンは計 8 回投与した。
- C 群：導入期に Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに計 4 回［Week 1（Week 1 の Day 1）、4、7、10］、90 分かけて静脈内投与した。

A 群では、パクリタキセルの血漿中濃度測定用の採血を、パクリタキセルの Day 1 の初回投与（Ipilimumab 非併用）後、及び Week 7 の 3 回目投与（Ipilimumab 併用）後、それぞれ 48 時間まで実施した。

B 群では、ダカルバジン及びその活性代謝物 5-aminoimidazole-4-carboxamide（AIC）の血漿中濃度測定用の採血を、ダカルバジンの Day 1 の初回投与（Ipilimumab 非併用）後、及び Week 7 の 3 回目投与（Ipilimumab 併用）後、それぞれ 24 時間まで実施した。

すべての投与群において、Ipilimumab の定常状態の薬物動態プロファイル評価用の採血を、Ipilimumab の Week 7 の 3 回目投与後に実施した。また、Ipilimumab の投与前の薬物動態プロファイル及び免疫原性［Ipilimumab に対する抗薬物抗体（ADA）］測定用の採血を、導入期の Ipilimumab の各投与前及び Week 24 に実施した。

さらに、投与開始前にベースラインの免疫系の特性（フローサイトメトリーで測定した末梢血単核球のサブセット、qPCR で測定した末梢血における mRNA 発現、サイトカイン又はその他の生体分子など）の解析のための採血を行い、投与期間中も同様の解析のための採血を実施した。身体所見、有害毒性、バイタルサイン及び臨床検査値は試験期間を通して規定された時点に評価した。

放射線画像及び写真による診断は投与開始前 28 日以内に実施した（骨スキャンは投与開始前 42 日以内の実施で可とした）。modified World Health Organization（mWHO）規準及び免疫関連効

果判定規準に基づく腫瘍評価は、Week 12、16、20、そして導入期終了の Week 24 に実施した。

維持期の被験者は以下に分けられた。

- 投与継続：導入期に免疫関連効果判定規準による進行（irPD）及び投与中止に至る毒性が認められなかった被験者。導入期の投与群に関わらず、進行（PD）、投与中止に至る毒性の発現、同意撤回又は本試験の終了まで、Ipilimumab 10 mg/kg の投与を Week 24 から 12 週間隔で継続した。
- 腫瘍評価のみ：
  - irPD が認められず、毒性により Ipilimumab の投与を中止した被験者は、Ipilimumab の投与は行わず、PD、同意撤回又は本試験の終了まで、腫瘍評価及び他の試験手順を継続した。
  - irPD が認められ、治験責任医師により臨床上の利益があると判断されたが、毒性により Ipilimumab の投与を中止した被験者は、他の抗がん剤治療の開始又は同意撤回まで、腫瘍評価及び他の試験手順を継続した。

維持期の腫瘍評価は、すべての被験者で 6 週ごと（Week 30、36、42、48）に行った。

病勢が進行し、治験継続の同意は撤回したが、追跡調査は了解したすべての被験者は更に投与を受けることなく追跡調査期へと移行した。追跡調査期の間、被験者又はその介護者に対して全生存期間（OS）、疾患進行、使用中の抗がん剤及び遅発性の免疫関連の毒性に関する電話による調査を 3 ヵ月ごとに行った。

試験を完了した被験者及び臨床上の利益が認められる被験者は治験薬の投与を継続可能とし、規制当局及び倫理委員会の承認を得た継続投与試験又は治験依頼者が決定した他の方法により投与を行うこととした。

各被験者の維持期の完了までの試験期間は、約 18 ヵ月であった。

## 被験者数（計画時及び解析時）

治験薬投与例 48 例を確保するために十分な目標被験者数を設定した。

計 72 例が登録され、うち 59 例（A 群 20 例、B 群 19 例、C 群 20 例）がランダム化され、治験薬を投与された。59 例全例が解析対象とされた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女で、病理組織学的又は細胞学的診断により未治療の進行期悪性黒色腫（切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫）と確認された患者で 16 週以上の生存が期待でき、mWHO 規準に基づく測定可能／評価可能病変を有し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 1 以下の患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab 10 mg/kg を導入期では 3 週ごとに計 4 回（Week 1、4、7、10）、維持期では 12 週ごとに 90 分かけて静脈内投与した。維持期の投与は PD、投与中止に至る毒性の発現、同意撤回又は本試験の終了まで継続した。減量は禁止したが、毒性発現時の投与延期は可能とした。

Ipilimumab の投与には 40 mL バイアル入り Ipilimumab 注射液 5 mg/mL（ロット番号:[redacted]822、[redacted]821、[redacted]439）を用いた。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間

パクリタキセルは市販の注射用製剤（Taxol®）175 mg/m$^2$ を 3 週ごとに計 8 回（Week 1 の Day 1 及び Week 4、7、10、13、16、19、22）、3 時間かけて静脈内投与した。減量及び投与延期は製品ラベルに従って実施した。

カルボプラチンは市販の注射用製剤（Paraplatin®）AUC6 を 3 週ごとに計 8 回（Week 1 の Day 1 及び Week 4、7、10、13、16、19、22）、30 分かけて静脈内投与した。減量及び投与延期は製品ラベルに従って実施した。

ダカルバジンは市販の注射用製剤（Dacarbazine®）850 mg/m$^2$ を 3 週ごとに計 8 回（Week 1 の Day 1 及び Week 4、7、10、13、16、19、22）、1 時間かけて静脈内投与した。減量及び投与延期は製品ラベルに従って実施した。

## 評価項目

### 有効性

腫瘍評価は、ベースライン及び導入期の Week 12、16、20、24 に行い、維持期では 6 週ごとに実施した。腫瘍評価では、既知の転移の有無に関わらず胸部、腹部及び骨盤の CT／MRI を行い、さらに深部軟部組織への転移が疑われる部位又はスクリーニング時に病変が認められた部位についても CT／MRI を行った。奏効［完全奏効（CR）／免疫関連効果判定規準による CR（irCR）又は部分奏効（PR）／免疫関連効果判定規準による PR（irPR）］が認められた被験者では、初回判定後 4 週間以上経過後に確認のための画像診断を行うことを必須とし、PD が認められた被験者も確認の画像診断を推奨した。なお、PD が認められた被験者の確認の画像診断は、Ipilimumab の投与中止前及び他の抗がん剤治療の開始前の可能な時点で実施することとした。腫瘍評価は mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づき行い、免疫関連効果判定規準に基づく評価に応じて、試験期間中の治療方法を決定することとした。治験責任医師は試験期間中の規定された時点及び臨床的に必要な場合に被験者の疾患の状態を評価した。

### 安全性

安全性の評価では、有害事象、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査値の評価を行った。有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いて判定した。国

際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 13.0 を使用した。安全性の評価は、治験薬を投与された全被験者を対象に、Ipilimumab 初回投与時から試験終了時まで行った。

免疫原性の評価では､Ipilimumab の各投与前及び追跡調査時に血清中の ADA 産生を評価した。

### 薬物動態

Ipilimumab（Week 7 のみ）並びにパクリタキセル及びダカルバジン（Week 1 及び 7）の血清中濃度－時間データを用いて薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(0-21d)、AUC(INF)、AUC(0-T) T-HALF、Vss、CLT）を算出した。

### 薬力学

投与開始前後の免疫応答を ALC、腫瘍特異抗原に対する抗体反応、フローサイトメトリーで測定した末梢血における T 細胞サブセット及び活性化の状況並びに qPCR で測定した末梢血における免疫細胞遺伝子発現レベルにより評価した。

## 統計手法

### 被験者数の設定

本試験の被験者数は、特定の統計学的検定の検出力を確保するために設定されたものではなかった。ただし、A 群で 12 例が評価可能であった場合、パクリタキセルの AUC(INF)及び Cmax の幾何平均比がそれぞれ真の値の 8%及び 12%以内にあることを 90%の信頼度で判定可能であった。この計算では、パクリタキセルの AUC 及び Cmax の対数変換値が正規分布を示し、被験者間変動係数をそれぞれ 18%及び 27%、被験者内相関を 0.6 と仮定した。

また、B 群で 12 例が評価可能であった場合、ダカルバジンの AUC(INF)及び Cmax の幾何平均比がそれぞれ真の値の 13%及び 15%以内にあることを 90%の信頼度で判定可能であった。この計算では、ダカルバジンの AUC 及び Cmax の対数変換値が正規分布を示し、自然対数による被験者間の標準偏差をそれぞれ 0.28 及び 0.33、被験者内相関を 0.6 と仮定した。

さらに、A、B、C 群で各 12 例が評価可能であった場合、パクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンの併用の有無に関わらず、Ipilimumab の AUC(0-21d)及び Cmax の幾何平均比がそれぞれ真の値の 25%及び 17%以内にあることを 90%の信頼度で判定可能であった。この計算では、Ipilimumab の AUC 及び Cmax の対数変換値が正規分布を示し、CA184007 試験及び CA184008 試験の Week 7 の薬物動態データに基づき、被験者間の標準偏差をそれぞれ 0.33 及び 0.24 と仮定した。

### 有効性

腫瘍の測定結果並びに mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく腫瘍縮小効果、最良総合効果及び無増悪生存期間（PFS）について、被験者別の一覧表を作成した。mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく最良総合効果、奏効率及び病勢コントロール率について、ランダム

化した被験者及び評価可能な被験者を対象に要約統計量を算出した。これらの要約では、標的病変を切除した被験者又は免疫関連効果判定規準に基づく新病変が認められた被験者は増悪として扱った。

mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく PFS を投与群別に図示した。ベースライン後の腫瘍評価の結果がない被験者は、ランダム割付け日で打ち切りとした。PD 又は irPD と判定される前に死亡した被験者は、死亡日に増悪したと見なした。生存中で PD 又は irPD と判定されていない被験者は、腫瘍評価が可能な最も遅い日で打ち切りとした。

**安全性**

すべての有害事象について一覧表を作成し、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。試験期間中の有害事象は、投与開始日から治験薬最終投与後 70 日目までに発現した事象と定義し、試験終了後の有害事象は、治験薬最終投与後 71 日目以降に発現した事象と定義した。

炎症性の有害事象として事前に規定した MedDRA の高位グループ用語、高位語及び基本語を集計し、このうち治験薬と関連のある炎症性の有害事象を免疫に関連した有害事象（irAE）とした。炎症性の有害事象及び irAE について一覧表を作成し、器官別大分類、基本語及び投与群別に要約した。

バイタルサイン及び臨床検査値について一覧表を作成し、投与群別に要約した。身体所見及び臨床検査値異常の一覧表を作成した。治験責任医師が評価したベースライン時の心電図異常の一覧表を作成した。

免疫原性については、全被験者及び 1 回以上 ADA 陽性となった被験者を対象に ADA の測定結果の一覧表を作成し、ADA 陽性となった被験者の割合の要約統計量を算出した。

**薬物動態**

Ipilimumab がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、A 群の Week 1 及び Week 7 におけるパクリタキセルの AUC(INF)及び Cmax の対数変換値について、評価時点を固定効果、被験者内変動を無構造の共分散行列とした一般化線形混合効果モデルによる解析を行い、得られた平均値の差を逆対数変換して、パクリタキセル／カルボプラチンの単独投与時（Week 1）に対する Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンの併用投与時（Week 7）の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。

Ipilimumab がダカルバジンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、B 群の Week 1 及び Week 7 におけるダカルバジンの AUC(INF)及び Cmax の対数変換値について、評価時点を固定効果、被験者内変動を無構造の共分散行列とした一般化線形混合効果モデルによる解析を行い、得られた平均値の差を逆対数変換して、ダカルバジンの単独投与時（Week 1）に対する Ipilimumab＋ダカルバジンの併用投与時（Week 7）の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。Ipilimumab がダカルバジンの主要代謝物 AIC の薬物動態に及ぼす影響についても、同様の解析を行った。

パクリタキセル／カルボプラチンが Ipilimumab の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、A 群及び C 群の Week 7 における Ipilimumab の AUC(0-21d)及び Cmax の対数変換値について、投与群

を固定効果とした線形モデルによる解析を行い、得られた平均値の差を逆対数変換して、Ipilimumab の単独投与時（C 群）に対する Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンの併用投与時（A 群）の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。同様に、ダカルバジンが Ipilimumab の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、B 群及び C 群の Week 7 における Ipilimumab の AUC(0-21d)及び Cmax の対数変換値について、投与群を固定効果とした線形モデルによる解析を行い、得られた平均値の差を逆対数変換して、Ipilimumab の単独投与時（C 群）に対する Ipilimumab ＋ダカルバジンの併用投与時（B 群）の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。

多重性の調整は行わなかった。

Ipilimumab、パクリタキセル、ダカルバジン及び AIC の薬物動態パラメータについて一覧表を作成し、投与群別又は評価時点別に要約統計量を算出した。Cmax、AUC、CLT 及び Vss については幾何平均値及び変動係数を示した。Tmax については中央値、最小値及び最大値を示した。T-HALF については平均値及び標準偏差を示した。

## 薬力学

### ALC

ALC を反応変数、投与群、初回投与からの時間（導入期の何回目の投与か）及び投与と時間の交互作用を固定効果とし、被験者内変動が指数関数的に減少すると仮定した拡張（混合）線形モデルによる解析を行い、投与群別の ALC の平均変化量の推移及びその 95%信頼区間を算出した。投与群別の ALC の平均変化量の推移について条件付き F 検定を行い、投与群間の差を比較した。

免疫関連効果の評価可能な被験者のうち、免疫関連効果が認められた被験者［irCR、irPR 又は投与開始日から 24 週以上の免疫関連効果判定規準による安定（irSD）を示した被験者］及び免疫関連効果が認められなかった被験者（irPD 又は投与開始日から 24 週未満の irSD を示した被験者）について、ALC と免疫関連効果の関係を評価した。線形ロジスティック回帰分析を行い、投与群別に ALC と免疫関連効果の関係を評価した。

### フローサイトメトリーで測定した末梢血における T 細胞サブセット

T 細胞サブセットの活性化率を反応変数、投与群、評価時点及び投与と時間の交互作用を固定効果とし、被験者内変動が指数関数的に減少すると仮定した拡張（混合）線形モデルによる解析を行い、各評価時点の投与群別の T 細胞の活性化率の平均値及びその 95%信頼区間を算出した。投与群別の T 細胞の活性化率の平均変化量の推移について条件付き F 検定を行い、投与群間の差を比較した。

ALC と同様に、免疫関連効果の評価可能な被験者のうち、免疫関連効果が認められた被験者及び免疫関連効果が認められなかった被験者について、T 細胞サブセットの活性化率と免疫関連効果の関係を評価した。前段落の拡張線形モデルに固定効果として免疫関連効果及び関連する交互作用を追加した解析を行い、T 細胞の活性化率の推移と免疫関連効果の関係を評価した。

免疫関連効果の有無について、投与群、ベースライン時の T 細胞の活性化率及び投与群と T 細

胞の活性化率の交互作用を因子とした線形ロジスティック回帰分析を行い、T 細胞の活性化率と免疫関連効果の関係を評価した。

### qPCR で測定した末梢血における mRNA 発現

T 細胞サブセットと同様の拡張線形モデルによる解析を行い、各評価時点の投与群別の各遺伝子発現レベルの平均値及びその 95%信頼区間を算出した。各評価時点の投与群別の遺伝子発現レベルの平均値の推移図及び要約表を作成した。

ALC と同様に、免疫関連効果の評価可能な被験者のうち、免疫関連効果が認められた被験者及び免疫関連効果が認められなかった被験者について、遺伝子発現レベルと免疫関連効果の関係を評価した。T 細胞サブセットと同様の拡張線形モデルによる解析を行い、遺伝子発現レベルの推移と免疫関連効果の関係を評価した。

免疫関連効果の有無について、投与群、ベースライン時の遺伝子発現レベル及び投与群と遺伝子発現レベルの交互作用を因子とした線形ロジスティック回帰分析を行い、ベースライン時の各遺伝子発現レベルと免疫関連効果の関係を評価した。

### NY-ESO-1 抗原に対する体液性応答

酵素免疫測定法（ELISA 法）により、腫瘍特異抗原である NY-ESO-1 及び陰性対照であるジヒドロ葉酸レダクターゼの血清抗体を測定し、各投与群の被験者別に Ipilimumab の投与開始日からの抗体価の推移を図示した。ベースライン時の NY-ESO-1 抗体価について、投与群及び免疫関連効果の有無別に要約統計量を算出した。ベースライン後の NY-ESO-1 抗体濃度の評価時点間のばらつきは非常に小さかったため、ベースライン後の各評価時点の NY-ESO-1 抗体価の平均について、投与群及び免疫関連効果の有無別に要約統計量を算出した。ベースライン時の NY-ESO-1 抗体陽性（抗体価が 100 以上）の有無別に免疫関連効果の集計を行った。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

導入期の被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に、人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.7-2 に示した。本試験へ登録された 72 例のうち、59 例が Ipilimumab の投与を受けた。

データベースロック時点で 44 例が治験薬の投与を中止しており、このうち導入期中の中止例は 41 例、導入期完了後の中止例は 3 例（2 例は維持期へ移行せず、1 例は維持期中に中止）であった。15 例が維持期の Ipilimumab の投与を継続中であった。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳

| | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Arm A** | **Arm B** | **Arm C** | **Overall** |
| Enrolled | NA | NA | NA | 72 |
| Treated | 20 (100) | 19 (100) | 20 (100) | 59 (100) |
| Excluded from Analysis | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued During Induction Phase | 15 (75) | 12 (63) | 14 (70) | 41 (69) |
| AE unrelated to study drug | 0 | 0 | 1 (7) | 1 (2) |
| Death | 2 (13) | 0 | 0 | 2 (5) |
| Disease progression | 10 (67) | 9 (75) | 7 (50) | 26 (63) |
| Study drug toxicity | 3 (20) | 3 (25) | 5 (36) | 11 (27) |
| Withdrew consent | 0 | 0 | 1 (7) | 1 (2) |

Abbreviations: AE = adverse event; NA = not applicable

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

表 2.7.6.7-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

| | **Arm A (N = 20)** | **Arm B (N = 19)** | **Arm C (N = 20)** | **Overall (N = 59)** |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| Mean (SD) | 55 (14) | 54 (17) | 60 (11) | 57 (14) |
| Min, Max | 21 - 84 | 23 - 79 | 39 - 76 | 21 - 84 |
| Gender, n (%) | | | | |
| Male | 13 (65) | 13 (68) | 12 (60) | 38 (64) |
| Female | 7 (35) | 6 (32) | 8 (40) | 21 (36) |
| Race, n (%) | | | | |
| White | 20 (100) | 18 (95) | 20 (100) | 58 (98) |
| Other | 0 | 1 (5) | 0 | 1 (2) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| Mean (SD) | 28.0 (5.8) | 27.4 (5.2) | 28.7 (6.3) | 28.0 (5.7) |
| Min, Max | 17.5 - 43.3 | 19.1 - 38.9 | 20.3 - 47.2 | 17.5 - 47.2 |
| ECOG, n (%) | | | | |
| 0 | 14 (70) | 17 (89) | 16 (80) | 47 (80) |
| 1 | 6 (30) | 1 (5) | 4 (20) | 11 (19) |
| Not reported | 0 | 1 (5) | 0 | 1 (2) |

Abbreviations: BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

### 有効性

mWHO 規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率を表 2.7.6.7-3 に、病勢コントロール率を表 2.7.6.7-4 に示した。すべての投与群で抗腫瘍効果が認められた。

評価可能な被験者における mWHO 規準に基づく奏効率は A 群で 11.1%、B 群で 27.8%、C 群で 29.4%であり、C 群で最も高かった。免疫関連効果判定規準に基づく奏効率は A 群で 27.8%、B 群で 33.3%、C 群で 33.3%であり、B 群及び C 群で高かった。

評価可能な被験者における mWHO 規準に基づく病勢コントロール率は A 群で 44.4%、B 群で

55.6%、C 群で 52.9%であり、B 群で最も高かった。免疫関連効果判定規準に基づく病勢コントロール率は A 群で 55.6%、B 群で 61.1%、C 群で 73.3%であり、C 群で最も高かった。

PFS 及び免疫に関連した PFS の中央値は投与群間で同様であったが、最初の評価時点より後の結果では、A 群における疾患の進行が他の 2 群と比べて早かった。

表 2.7.6.7-3 mWHO規準及び免疫関連効果判定規準に基づく奏効率

| | Objective Response Rate (ORR) Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Modified World Health Organization (mWHO) Criteria | | | |
| **Study Population** | **Arm A** | **Arm B** | **Arm C** | **Overall** |
| Response-Evaluable Subjects[a] | 2/18 (11.1) | 5/18 (27.8) | 5/17 (29.4) | 12/53 (22.6) |
| Randomized Subjects | 2/20 (10.0) | 5/19 (26.3) | 5/20 (25.0) | 12/59 (20.3) |
| | Immune-related Response Criteria (irRC) | | | |
| | **Arm A** | **Arm B** | **Arm C** | **Overall** |
| Response-Evaluable Subjects[a] | 5/18 (27.8) | 6/18 (33.3) | 5/15 (33.3) | 16/51 (31.4) |
| Randomized Subjects | 5/20 (25.0) | 6/19 (31.6) | 5/20 (25.0) | 16/59 (27.1) |

[a] Subjects with resected index or new lesions are excluded from the response-evaluable population.

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

表 2.7.6.7-4 mWHO規準及び免疫関連効果判定規準に基づく病勢コントロール率

| | Disease Control Rate (DCR) Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Modified World Health Organization (mWHO) Criteria | | | |
| **Study Population** | **Arm A** | **Arm B** | **Arm C** | **Overall** |
| Response-Evaluable Subjects[a] | 8/18 (44.4) | 10/18 (55.6) | 9/17 (52.9) | 27/53 (50.9) |
| Randomized Subjects | 8/20 (40.0) | 10/19 (52.6) | 9/20 (45.0) | 27/59 (45.8) |
| | Immune-related Response Criteria (irRC) | | | |
| | **Arm A** | **Arm B** | **Arm C** | **Overall** |
| Response-Evaluable Subjects[a] | 10/18 (55.6) | 11/18 (61.1) | 11/15 (73.3) | 32/51 (62.7) |
| Randomized Subjects | 10/20 (50.0) | 11/19 (57.9) | 11/20 (55.0) | 32/59 (54.2) |

[a] Subjects with resected index or new lesions are excluded from the response-evaluable population.

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

## 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示した。治験薬と関連のある死亡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 15 例（25.4%）に 24 件認められ、内訳は A 群で 4 例（20.0%）、B 群で 6 例（31.6%）、C 群で 5 例（25.0%）であった。最もよくみられた治験薬と関連のある重篤な有害事象は下痢であり、全体で 5 例（8.5%）、A 群で 1 例（5.0%）、B 群で 1 例（5.3%）、C 群で 3 例（15.0%）に認められた。

投与中止に至った有害事象は 18 例（30.5%）に 24 件認められ、内訳は A 群で 6 例（30.0%）、B 群で 7 例（36.8%）、C 群で 5 例（25.0%）であった。最もよくみられた投与中止に至った有害事

象は下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各 5 例）であった。1 例に認められた AST 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び腹痛を除き、投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

治験薬と関連のある ALT 増加及び AST 増加（全 Grade）の発現割合は、A 群［各 5 例（25.0%）］及び C 群［各 3 例（15.0%）］と比べて B 群［9 例（47.4%）及び 10 例（52.6%）］で高かった。

治験薬と関連のある過敏症（全 Grade）の発現割合は、B 群（0%）及び C 群［1 例（5.0%）］と比べて A 群［6 例（30.0%）］で高かった。

治験薬と関連のある「内分泌障害」の発現割合は、A 群［1 例（5.0%）］及び B 群［2 例（10.5%）］と比べて C 群［5 例（25.0%）］で高かった。

治験薬と関連のある Grade 3～4 の有害事象は 39 例（66.1%）に認められ、内訳は A 群で 15 例（75.0%）35 件、B 群で 14 例（73.7%）28 件、C 群で 10 例（50.0%）15 件であった。最もよくみられた治験薬と関連のある Grade 3～4 の有害事象は ALT 増加［11 例（18.6%）］、好中球数減少［9 例（15.3%）］及び下痢［8 例（13.6%）］であった。

治験薬と関連のある Grade 3～4 の消化管の有害事象（下痢及び大腸炎）の発現割合は、A 群［2 例（10.0%）］及び B 群［3 例（15.8%）］と比べて C 群［5 例（25.0%）］で高かった。

治験薬と関連のある Grade 3～4 の皮膚の有害事象（紅斑及び発疹）の発現割合は、B 群及び C 群（いずれも 0%）と比べて A 群［4 例（20.0%）］で高かった。

治験薬と関連のある Grade 3～4 の AST 増加、ALT 増加及び免疫関連の肝炎の発現割合は、A 群（いずれも 0%）及び C 群［それぞれ 2 例（10.0%）、1 例（5.0%）、0%］と比べて B 群［それぞれ 9 例（47.4%）、5 例（26.3%）、2 例（10.5%）］で高かった。

Grade 4 の血液学的検査値異常の発現割合は、B 群（19 例中 0 例）及び C 群（20 例中 1 例）と比べて A 群（20 例中 6 例）で高かった。

Grade 4 の肝機能検査値上昇の発現割合は、A 群（20 例中 0 例）及び C 群（20 例中 0 例）と比べて B 群（19 例中 3 例）で高かった。

バイタルサインについては、いずれの投与群でも一定の変化は認められなかった。

免疫原性の評価では、ADA がベースライン時は陰性であり、ベースライン後に陽性となった被験者は 56 例中 4 例（7.1%）であり、内訳は B 群で 19 例中 3 例（15.8%）、C 群で 18 例中 1 例（5.6%）であった。これらの 4 例中 3 例ではその後の時点での測定結果はいずれも陰性であった。

表 2.7.6.7-5 有害事象の要約

| | Number (%) of Subjects | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Arm A (N = 20)** | **Arm B (N = 19)** | **Arm C (N = 20)** | **All Subjects (N = 59)** |
| Adverse event(s) | 20 (100) | 19 (100) | 20 (100) | 59 (100) |
| Death | 12 (60) | 5 (26) | 7 (35) | 24 (41) |
| Treatment-related | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious adverse event(s) | 9 (45.0) | 8 (42.1) | 9 (45.0) | 26 (44.1) |
| Treatment-related | 4 (20.0) | 6 (31.6) | 5 (25.0) | 15 (25.4) |
| Discontinuation due to adverse event(s) | 6 (30.0) | 7 (36.8) | 5 (25.0) | 18 (30.5) |

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

## 薬物動態

Ipilimumab、ダカルバジン及び AIC の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.7-6、表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示した。

パクリタキセル／カルボプラチンが Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)に及ぼす影響を表 2.7.6.7-9 に示した。パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時に Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)の幾何平均値はそれぞれ 0.934 及び 0.868 倍に変化し、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.68～1.14 の範囲内であった。

ダカルバジンが Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)に及ぼす影響を表 2.7.6.7-10 に示した。ダカルバジンとの併用時に Ipilimumab の Cmax 及び AUC(0-21d)の幾何平均値はそれぞれ 0.982 及び 0.917 倍に変化し、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.75～1.21 の範囲内であった。

Ipilimumab がパクリタキセルの Cmax 及び AUC(INF)に及ぼす影響を表 2.7.6.7-11 に示した。Ipilimumab との併用時にパクリタキセルの Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均値はそれぞれ 0.963 及び 1.068 倍に変化し、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.79～1.20 の範囲内であった。

Ipilimumab がダカルバジン及び AIC の Cmax 及び AUC(INF)に及ぼす影響をそれぞれ表 2.7.6.7-12 及び表 2.7.6.7-13 に示した。Ipilimumab との併用時にダカルバジンの Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均値はそれぞれ 1.027 及び 0.912 倍、AIC の Cmax 及び AUC(INF)の幾何平均値はそれぞれ 1.058 及び 0.970 倍に変化し、幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.75～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.6.7-6 Ipilimumabの薬物動態パラメータ

| Arm | Cmax (µg/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | AUC(0-21d) (µg.h/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | Tmax (h) Median [N] (min-max) | T-HALF (day) Mean [N] (SD) | CLT (mL/h) Geo. Mean [N] (%CV) | Vss (L) Geo. Mean [N] (%CV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 234.54[14] (29) | 46925.36[14] (36) | 1.51[14] (1.5-24.0) | 13.93[14] (7.54) | 11.63[14] (50) | 5.10[14] (25) |
| B | 246.50[14] (35) | 49569.06[14] (25) | 4.00[14] (1.5-24.6) | 13.39[14] (4.51) | 11.17[14] (34) | 4.88[14] (21) |
| C | 251.05[12] (34) | 54039.79[12] (28) | 1.56[12] (1.5-4.0) | 15.25[12] (4.64) | 10.23[12] (44) | 5.05[12] (29) |

Abbreviations: AUC(0-21d) = area under the serum concentration-time curve from time zero to Day 21; CLT = clearance; Cmax = maximum observed serum concentration; CV = coefficient of variation; Geo. Mean = geometric mean; SD = standard deviation; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time of maximum observed serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

表 2.7.6.7-7 ダカルバジンの薬物動態パラメータ

| Study Day | Cmax (µg/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | AUC(INF) (µg.h/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | Tmax (h) Median [N] (min-max) | T-HALF (h) Mean [N] (SD) | CLT (L/h) Geo. Mean [N] (%CV) | Vss (L) Geo. Mean [N] (%CV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 18.23[19] (37) | 47.36[19] (68) | 1.00[18] (1.0-2.8) | 2.11[19] (0.87) | 34.33[19] (52) | _ |
| 43 | 18.61[16] (30) | 41.13[16] (55) | 1.00[15] (1.0-1.1) | 2.07[16] (0.85) | 37.09[16] (49) | 107.90[16] (31) |

Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CLT = clearance; CV = coefficient of variation; Cmax = maximum observed serum concentration; Geo. Mean = geometric mean; SD = standard deviation; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time of maximum observed serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state

Study Day: Day 1 = dacarbazine, Day 43 = ipilimumab + dacarbazine

表 2.7.6.7-8 AICの薬物動態パラメータ

| Study Day | Cmax (µg/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | AUC(INF) (µg.h/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | Tmax (h) Median [N] (min-max) | T-HALF (h) Mean [N] (SD) | CLT (L/h) Geo. Mean [N] (%CV) | Vss (L) Geo. Mean [N] (%CV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3.57[19] (36) | 17.68[18] (26) | 1.00[19] (1.0-2.8) | 2.24[18] (0.96) | 91.67[19] (28) | _ |
| 43 | 3.98[17] (40) | 17.38[16] (36) | 1.00[16] (1.0-2.5) | 2.21[16] (0.81) | 88.75[17] (37) | 342.64[17] (47) |

Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CLT = clearance; Cmax = maximum observed serum concentration; CV = coefficient of variation; Geo. Mean = geometric mean; SD = standard deviation; T-HALF = terminal elimination half-life; Tmax = time of maximum observed serum concentration; Vss = volume of distribution at steady state

Study Day: Day 1 = dacarbazine, Day 43 = ipilimumab + dacarbazine

表 2.7.6.7-9 パクリタキセル／カルボプラチンがIpilimumabのCmax及びAUC(0-21d)に及ぼす影響

| | | On Natural Logarithmic Scale | On Original Scale | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Arm | Mean (SE) | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (µg/mL) | A | 5.458 (0.078) | A vs. C | 0.934 | (0.768,1.136) |
| | C | 5.526 (0.084) | | | |
| AUC(0-21d) (µg•h/mL) | A | 10.756 (0.092) | A vs. C | 0.868 | (0.689,1.094) |
| | C | 10.897 (0.099) | | | |

Abbreviations: Adj. Geo. Mean = adjusted geometric mean; AUC(0-21d) = area under the serum concentration-time curve from time zero to Day 21; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; SE = standard error

Treatment: Arm A = ipilimumab + paclitaxel/carboplatin; Arm C = ipilimumab alone

表 2.7.6.7-10 ダカルバジンがIpilimumabのCmax及びAUC(0-21d)に及ぼす影響

| | | On Natural Logarithmic Scale | On Original Scale | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Arm | Mean (SE) | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (µg/mL) | B | 5.507 (0.082) | B vs. C | 0.982 | (0.798,1.208) |
| | C | 5.526 (0.089) | | | |
| AUC(0-21d) (µg•h/mL) | B | 10.811 (0.076) | B vs. C | 0.917 | (0.758,1.111) |
| | C | 10.897 (0.082) | | | |

Abbreviations: Adj. Geo. Mean = adjusted geometric mean; AUC(0-21d) = area under the serum concentration-time curve from time zero to Day 21; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; SE = standard error

Treatment: Arm B = ipilimumab + dacarbazine; Arm C = ipilimumab alone

表 2.7.6.7-11 IpilimumabがパクリタキセルのCmax及びAUC(INF)に及ぼす影響

| | | On Natural Logarithmic Scale | | On Original Scale | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Study Day | Adj. Mean (SE) | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (μg/mL) | 1 | 1.209 (0.055) | Day 43 vs. Day 1 | 0.963 | (0.794,1.168) |
| | 43 | 1.171 (0.081) | | | |
| AUC(INF) (μg•h/mL) | 1 | 2.515 (0.054) | Day 43 vs. Day 1 | 1.068 | (0.954,1.196) |
| | 43 | 2.581 (0.070) | | | |

Abbreviations: Adj. Geo. Mean = adjusted geometric mean; Adj. Mean = adjusted mean; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; SE = standard error

Study Day: Day 1 = paclitaxel/carboplatin, Day 43 = paclitaxel/carboplatin + ipilimumab

表 2.7.6.7-12 IpilimumabがダカルバジンのCmax及びAUC(INF)に及ぼす影響

| | | On Natural Logarithmic Scale | | On Original Scale | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Study Day | Adj. Mean (SE) | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (μg/mL) | 1 | 2.903 (0.104) | Day 43 vs. Day 1 | 1.027 | (0.848,1.243) |
| | 43 | 2.929 (0.072) | | | |
| AUC(INF) (μg•h/mL) | 1 | 3.858 (0.141) | Day 43 vs. Day 1 | 0.912 | (0.757,1.099) |
| | 43 | 3.766 (0.126) | | | |

Abbreviations: Adj. Geo. Mean = adjusted geometric mean; Adj. Mean = adjusted mean; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; SE = standard error

Study Day: Day 1= dacarbazine, Day 43 = ipilimumab + dacarbazine

表 2.7.6.7-13 IpilimumabがAICのCmax及びAUC(INF)に及ぼす影響

| | | On Natural Logarithmic Scale | | On Original Scale | |
|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | Study Day | Adj. Mean (SE) | Adj. Geo. Mean Ratio | Estimate | 90% CI |
| Cmax (μg/mL) | 1 | 1.271 (0.092) | Day 43 vs. Day 1 | 1.058 | (0.974,1.150) |
| | 43 | 1.328 (0.101) | | | |
| AUC(INF) (μg•h/mL) | 1 | 2.875 (0.058) | Day 43 vs. Day 1 | 0.970 | (0.891,1.056) |
| | 43 | 2.844 (0.070) | | | |

Abbreviations: Adj. Geo. Mean = adjusted geometric mean; Adj. Mean = adjusted mean;

AIC = 5 aminoimidazole-4-carboxamide; AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; SE = standard error

Study Day: Day 1= dacarbazine, Day 43 = ipilimumab + dacarbazine

## 薬力学

### ALC

ALC の平均値は、いずれの投与群でも Ipilimumab の投与開始前に減少し、Ipilimumab の投与開始後に導入期を通して増加した。すべての投与群で ALC の平均値が経時的に変化しないという帰無仮説は棄却された（F = 1.86、p = 0.027）。導入期中の ALC の変化について、投与群間で差は認められなかった（F = 0.94、p = 0.50）。これまでの Ipilimumab の治験と同様に、免疫関連効果と ALC の増加に正の相関が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった。

### フローサイトメトリーで測定した末梢血における T 細胞サブセット

ベースライン時の $CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞の活性化率の平均値は、B 群でやや小さかったものの、投与群間で大きな差は認められなかった。$CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞の活性化率及び絶対数の平均値は、いずれの投与群でも Ipilimumab の投与開始後に増加し、1 つ以上の投与群で統計学的に有意な変化が認められた。C 群の $CD8^+$ T 細胞を除き、ベースラインからの変化量は Week 4 で最大であった。

活性化率の推移は全体的に投与群間で同様であったが、$CD8^+$ T 細胞の活性化率のベースラインから Week 4 までの変化量は、C 群と比べて A 群で増加が大きかった（p = 0.042、多重性の調整なし）。また、$CD4^+$ T 細胞の活性化率（リンパ球に占める割合）は、B 群及び C 群では Week 4 で最大値に達したが、A 群では Week 4 以降も増加が認められた（p = 0.041、多重性の調整なし）。

いずれの評価時点でも免疫関連効果と T 細胞サブセットの活性化率に統計学的に有意な相関は認められなかった。A 群及び B 群では、ベースライン時の $CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞の活性化率の平均値が、免疫関連効果が認められなかった被験者と比べて免疫関連効果が認められた被験者でやや小さかった。$CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞の活性化率の平均値のベースラインから Week 4 までの増加量は、免疫関連効果が認められなかった被験者と比べて免疫関連効果が認められた被験者でやや大きく、$CD8^+$ T 細胞では A 群で最も顕著な差が認められた。

### qPCR で測定した末梢血における mRNA 発現

発現レベルの平均値のベースラインからの増加が 9 つの遺伝子（T 細胞マーカー遺伝子 CD8A、FoxP3 及び TRA、インターフェロン誘導遺伝子 GBP1、インターロイキン-2 誘導ナチュラルキラー細胞マーカー遺伝子 KLRB1、免疫グロブリン関連遺伝子 IGKC、IGG 及び IGL、細胞周期関連遺伝子 RRM2）で認められた。これら 9 つのうち 8 つの遺伝子では発現レベルの平均値の変化が比較的大きかったが（p < 0.0000001～p = 0.0016）、KLRB1 では変化が比較的小さかった（p = 0.03、多重性の調整なし）。これら 9 つの遺伝子のうち、FoxP3、TRA、GBP1 及び IGL では、発現レベルの平均変化量について、投与群間で有意差が認められた。

インターフェロン誘導遺伝子 MX1 及び RSAD2 については、発現レベルの平均値の有意な変化が認められ、変化量に投与群間で有意差が認められた。MX1 及び RSAD2 の発現レベルの平均値は、A 群ではベースラインから顕著に減少したが、B 群及び C 群ではわずかに増加した。インター

フェロン誘導遺伝子 OAS2 の変化の傾向は MX1 及び RSAD2 と類似していたが、変化量は小さく、統計学的に有意ではなかった。

T 細胞活性化マーカー遺伝子 TNFRSF9 の発現レベルの平均値も、A 群ではベースラインから顕著に減少したが、B 群及び C 群では変化は認められなかった。これらの変化及び変化量の群間差は、統計学的に有意であった。B 細胞マーカー遺伝子 MS4A1 については、統計学的に有意な変化は認められなかった。

T 細胞マーカー遺伝子 FoxP3 及び TRA、B 細胞マーカー遺伝子 MS4A1、並びに免疫グロブリン関連遺伝子 IGKC 及び IGL について、免疫関連効果とベースライン時の発現レベルに有意な相関が認められた。これらの遺伝子では、A 群におけるベースライン時の発現レベルの平均値が免疫関連効果が認められなかった被験者と比べて免疫関連効果が認められた被験者で大きかったが、B 群及び C 群ではこのような差は認められなかった。これらのうち MS4A1 以外の遺伝子では、B 群におけるベースライン時の発現レベルの平均値が免疫関連効果が認められなかった被験者と比べて免疫関連効果が認められた被験者で小さかった。

NY-ESO-1 抗原に対する体液性応答

NY-ESO-1 抗体の血清中濃度の被験者内変動は非常に小さかった。すべての評価時点で NY-ESO-1 抗体陰性（抗体価が 100 未満）であった被験者は 59 例中 45 例（76.3%）であり、免疫関連効果との相関は認められなかった。NY-ESO-1 抗体がベースライン時は陰性であり、ベースライン後に陽性となった被験者は 2 例（3.4%）のみであった。すべての評価時点で NY-ESO-1 抗体陽性であった被験者は 12 例（20.3%）であった。NY-ESO-1 抗体がベースライン時は陽性であり、ベースライン後に陰性となった被験者は認められなかった。これらの被験者の割合について、投与群間で明らかな差は認められなかった。ベースライン時及びベースライン後の NY-ESO-1 抗体濃度について、免疫関連効果の有無による一貫した傾向は認められなかった。

## 結論

- Ipilimumab と化学療法の間に大きな薬物動態の相互作用は認められなかった。最も大きかった相互作用は、パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の AUC(0-21d)の減少（幾何平均比の 90%信頼区間：0.69～1.09）であった。
- すべての投与群で抗腫瘍効果が認められた。被験者数が少ないため、群間差の統計学的検定は行わなかった。
- 進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab の単独投与時及びパクリタキセル／カルボプラチン又はダカルバジンとの併用投与時の耐容性は全体的に良好であった。いずれの投与群でも治験薬と関連のある死亡は認められなかった。
- 治験薬と関連のある AST 及び ALT の増加（全 Grade 及び Grade 3～4）の発現割合は、Ipilimumab の単独投与群及び Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンの併用投与群と比べて Ipilimumab＋ダカルバジンの併用投与群で高かった。
- 治験薬と関連のある下痢／大腸炎（Grade 3～4）及び治験薬と関連のある「内分泌障害」

（全 Grade）の発現割合は、Ipilimumab と化学療法の併用投与群と比べて Ipilimumab の単独投与群で高かった。

- 一過性の ADA 陽性が 7.1%の被験者に認められた。
- ALC の平均値は、いずれの投与群でも Ipilimumab の投与開始後に増加した。
- $CD4^+$及び$CD8^+$ T 細胞の活性化率及び絶対数の平均値は、いずれの投与群でも Ipilimumab の投与開始後に有意に増加した。
- 14 の免疫関連遺伝子のうち 12 遺伝子では、末梢血における発現レベルが導入期の Ipilimumab 投与期間を通して有意に増加した。Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンの併用投与群では、他の投与群と比べて一部の遺伝子の発現レベルの増加率の低下や減少率の上昇が認められた。14 遺伝子のうち 5 遺伝子では、免疫関連効果とベースライン時の発現レベルに有意な相関が認められ、特に Ipilimumab と化学療法の併用投与群で顕著であった。
- NY-ESO-1 抗体の血清中濃度の継時変化は、ほとんどの被験者で小さかった。ベースライン時又はベースライン後の NY-ESO-1 抗体濃度と免疫関連効果の相関は認められなかった。

### 2.7.6.8 MDX010-20 試験（評価資料）

**試験の標題**：HLA-A2*0201 陽性である既治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 単独療法、Ipilimumab と gp100 の併用療法及び gp100 単独療法を比較した、ランダム化、二重盲検、多施設共同試験

**治験実施施設及び地域**：欧州、北米、南米及びアフリカの 125 施設

**試験期間**： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 3 相

## 目的

### 主要目的

悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab 3 mg/kg + ペプチドワクチン（gp100）併用療法と gp100 単独療法で全生存期間（OS）を比較すること。

### 副次目的

- Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 併用療法と Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法及び gp100 単独療法と Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法で OS を比較すること。
- 安全性を評価すること。
- 奏効率を評価すること。
- 長期奏効率を評価すること。
- 奏効期間を評価すること。
- 無増悪生存期間（PFS）を評価すること。
- 無増悪期間を評価すること。
- 健康関連 QOL を評価すること。

## 試験デザイン

本試験は HLA-A2*0201 陽性の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者で、1 レジメン以上の前治療後に再発が認められたか、あるいは前治療に不応又は不耐容であった患者を対象とした、第 3 相、ランダム化、二重盲検、多施設共同試験であった。試験結果に影響を及ぼす可能性のある因子を均等に割り付けるため、登録された被験者をベースライン時の M 分類（「M0、M1a 又は M1b」 vs 「M1c」）及びインターロイキン-2（IL-2）による前治療の有無により層別化した。

本試験はスクリーニング期、投与期及び追跡調査期の 3 期から構成された。選択基準を満たした被験者を二重盲検下で Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群又は gp100 群に 3：

1：1 の比率でランダムに割り付けた。すべての投与群において、Ipilimumab 又はプラセボを 3 週ごとに計 4 回静脈内投与し、その直後に gp100 又はプラセボを皮下投与した。治験薬の 3 週ごとの計 4 回の投与を導入期と定義した。導入期完了時に追跡調査期へ移行し、腫瘍縮小効果、生存情報及び安全性の調査を行った。

Week 12 から 3 ヵ月以上安定（SD）を示した後に進行（PD）が認められた被験者又は最初の導入期で奏効［部分奏効（PR）又は完全奏効（CR)］が認められた被験者は、割り付けられた治験薬による治療を、再導入の基準を満たす限り、継続可能とした。治験薬最終投与後 70 日目までに発現したすべての有害事象を収集し、事象が回復するか、安定するまで追跡することとした。治験責任医師により治験薬と「たぶん関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象は、治験薬最終投与後 71 日目以降に発現した事象も収集することとした。Grade 3 の皮膚以外の免疫に関連した有害事象（irAE）が認められた被験者（ホルモン補充療法で管理可能な内分泌障害を除く）又は治験薬と関連のある Grade 4 の毒性が認められた被験者に対する治験薬の再投与は行わないこととした。

治験薬と関連のある有害事象によって Week 12 より前に投与を中止した被験者（PD ではない場合）には、Week 12 を含むすべての来院及び試験手順を実施し、必要に応じて追加の腫瘍評価を行うこととした。規定された腫瘍評価のいずれかの時点で PD が認められ、投与継続不能となった被験者には、追加の腫瘍評価は不要とした。治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した、SD、PR 又は CR の被験者には、治験実施計画書に基づくすべての来院及び試験手順を実施することとした。

再導入の基準を満たさない被験者又は再導入を希望しない被験者は、3 ヵ月ごとに電話による生存情報の調査を行い、治験責任医師の判断で治験薬以外の悪性黒色腫治療薬を使用可能とした。計 481 件のイベント（死亡）が報告されるまで、ランダム化したすべての被験者を追跡することとした。

## 被験者数（計画時及び解析時）

主要目的である Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の比較について、本試験で収集した開鍵前の生存データ及び文献に基づき検討した結果、有意水準 0.05、検出力 90%の log-rank 検定で 2 群間の OS の差を検出するためには、2 群で計 385 件のイベント及び計 500 例の被験者数が必要であった。これに基づくと、3 群では計 481 件のイベントが必要であった（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群のイベント数の比を 3：1：1 と仮定)。

計 676 例（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 403 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 137 例、gp100 群 136 例）がランダム化され、intent-to-treat（ITT）集団とされた。このうち計 643 例（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 380 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 131 例、gp100 群 132 例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群にランダム化されたが、導入期を通して gp100 単独療法を受けていた被験者が 1 例報告された。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

HLA-A2*0201 陽性の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者で、1 レジメン以上の前治療（IL-2、ダカルバジン、テモゾロミド、fotemustine 又はカルボプラチンのいずれかを含む）により、(1) 奏効（PR 又は CR）が得られたが、後に再発が認められた患者、(2) 奏効（PR 又は CR）が得られなかった患者又は (3) 耐容できない毒性がみられた患者を対象とした。すべての患者は 1 コース以上の一次治療を受けている必要があった。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab の投与は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群で行い、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週ごとに計 4 回、90 分かけて静脈内投与し、同時に gp100 又は対応するプラセボを皮下投与した。gp100 はペプチド A［gp100:280-288（288V）、配列 YLEPGPVTV］及びペプチド B［gp100:209-217（210M）、配列 IMDQVPFSV］の 2 種類のペプチドで構成され、各ペプチドは Montanide ISA-51 を用いて調製された。gp100 の 1 回量は、ペプチド A が 2 mL（1 mg）及びペプチド B が 2 mL（1 mg）であった。gp100 のプラセボには 0.9%の生理食塩液を用いた。Week 12 終了後、再導入の基準を満たした被験者は、割り付けられた治験薬による治療を継続可能であった。

治験薬のロット番号を以下に示す。

Ipilimumab：[redacted]

- gp100（ペプチド A）：[redacted]
- gp100（ペプチド B）：[redacted]
- gp100 のプラセボ：生理食塩液 [redacted]。治験実施計画書の改訂 2 以降は治験実施施設から提供された生理食塩液を用いた。
- Montanide：[redacted]

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本試験の対照群は gp100 群であった。gp100 の 1 回量は、ペプチド A が 2 mL（1 mg）及びペプチド B が 2 mL（1 mg）であった。各ペプチドは Montanide ISA-51 を用いて調製された。gp100 は 3 週ごとに皮下投与し、同時に Ipilimumab と対応するプラセボを静脈内投与した。Week 12 終了後、再導入の基準を満たした被験者は、割り付けられた治験薬（gp100 単独療法）による治療を継続可能であった。

治験薬のロット番号を以下に示す。

- Ipilimumab のプラセボ：[redacted]
- gp100（ペプチド A）：[redacted]
- gp100（ペプチド B）：[redacted]
- Montanide：[redacted]

## 評価項目

### 有効性

有効性の主要評価項目は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の比較であった。副次評価項目として、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較及び gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較を行った。他の副次評価項目として、治験責任医師の評価に基づき、Week 24 までの modified World Health Organization（mWHO）規準に基づく奏効率、奏効期間、PFS、無増悪期間を評価した（独立レビュー委員会によるレビューは行わなかった）。健康関連 QOL については、主な測定ツールとして European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 質問票を用いた。

### 安全性

安全性の評価では、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いた。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 12.0 を使用してコーディングし、後にバージョン 12.1 に更新した。主な安全性の評価項目は、死亡、有害事象、irAE、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、身体所見及びバイタルサインであった。独立データモニタリング委員会が安全性を継続的に評価し、治験依頼者に対して治験継続の適否を勧告した。

## 統計手法

本試験の当初の主要評価項目は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と各単独療法群との奏効率の比較であり、目標被験者数を 750 例としていた。その後、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の比較へと主要評価項目を変更した。この変更理由には 2 つあった。1 つ目の理由は、過去の規制当局との相談時に OS を本試験の主要評価項目とすることを推奨されたためであった。2 つ目の理由は、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 の方が正確に Ipilimumab のベネフィットを評価できることが明らかになったためであった。免疫療法では、従来の化学療法と異なり PD と判定された後に長期の腫瘍縮小効果や奏効が得られる場合があることが明らかになっているが、奏効率は従来の化学療法のベネフィットを評価するための指標であり、通常このような奏効パターンは想定していない。免疫療法の作用機序を踏まえた評価指標は確立されていないため、標準的な評価項目の中では、OS が最も適切に Ipilimumab のベネフィットを評価できると考えられた。

目標被験者数は新しい主要評価項目（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の比較）に基づき変更された。本試験で収集した開鍵前の生存データ及び文献に基づき検討した結果、有意水準 0.05、検出力 90%の log-rank 検定を用いて、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び gp100 群の OS の差を検出するためには、2 群合計で 385 件のイベント及び計 500 例の被験者数が必要であった。これに基づくと、3 群では計 481 件のイベントが必要であった（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群、Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群のイベント数の比を 3：1：1 と仮定）。これらの仮定に基

づき、被験者数が 650 例を超えたため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者登録を終了した。Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の比較では、各群に 1：1 の比率でランダムに割り付けた計 273 例から計 219 件のイベントが得られ、両側有意水準 0.05 で 80%以上の検出力が確保可能であった。

有効性の主要解析では、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の差の層別 log-rank 検定を行い、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて比較した。層別因子として、ベースライン時の M 分類（「M0、M1a 又は M1b」 vs 「M1c」）及び IL-2 による前治療の有無の 2 つを用いた。中央値及びその 95%信頼区間は Brookmeyer-Crowley 法により算出した。その他の Time to event analysis（PFS 及び無増悪期間）についても、OS と同様の方法で解析した。

有効性の副次解析として、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較及び gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS の比較を行った。奏効率（Week 24 までに治験責任医師によって判定され、4 週間以上後に再確認された評価に基づく）の群間差は、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。奏効期間については、奏効例を対象として投与群別に要約統計量を算出した。健康関連 QOL の群間差は、共分散分析により解析した。

安全性の解析では、有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象、irAE、死亡及び投与中止に至った有害事象を、要約統計量を用いて要約した。臨床検査値については投与群別に要約統計量を算出し、定量値については各来院日のベースラインからの変化量を求めた。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに本試験へ登録され、スクリーニング検査を受けた 1783 例のうち、計 676 例（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 403 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群 137 例、gp100 群 136 例）がランダム化された（表 2.7.6.8-1）。ただし、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群にランダム化されたが、gp100 単独療法を受けた被験者が 1 例報告された。本被験者はベースラインの特性及び有効性の解析では Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群に集計され、曝露の状況及び安全性の解析では gp100 群に集計された。

表 2.7.6.8-1 被験者の内訳：全被験者

| | Ipi+gp100 | Ipi | gp100 | Total |
|---|---|---|---|---|
| Enrolled | - | - | - | 1783 |
| Randomized | 403 (100.0) | 137 (100.0) | 136 (100.0) | 676 (100.0) |
| Not Treated | 22 (5.5) | 6 (4.4) | 5 (3.7) | 33 (4.9) |
| Treated[a] | 381 (94.5) | 131 (95.6) | 131 (96.3) | 643 (95.1) |
| Discontinued Study[b] | | | | |
| Death (all causes) | 306 (75.9) | 100 (73.0) | 119 (87.5) | 525 (77.7) |
| Subject withdrew consent | 10 (2.5) | 2 (1.5) | 3 (2.2) | 15 (2.2) |
| Other[c] | 3 (0.7) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 8 (1.2) |
| Lost to follow-up | 3 (0.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 6 (0.9) |
| Protocol violation | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.1) |
| Trial completed | 81 (20.1) | 30 (21.9) | 10 (7.4) | 121 (17.9) |

[a] Data are presented based on randomization; however, 1 subject was randomized to Ipi+gp100 but treated with gp100. Therefore dosing and safety analyses will count this subject in the gp100 treatment group.

[b] Percentage based on all randomized subjects

[c] Reasons for study discontinuation for 2 subjects under 'Other' were study completion (ipi + gp100) and overall study closed (ipi), respectively; these subjects should have been included under Trial completed.

年齢の中央値は 57 歳であり、半数以上（59%）の被験者は男性であった。被験者の 90%以上が白人であり、98%で病期がステージ IV であった。ベースライン時の M 分類は多くの被験者で M1c 期（71.4%）であり、約 3 分の 1 の被験者が乳酸脱水素酵素（LDH）の基準値上限を超えていた。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は 3 群間で同様であった。ランダム化時の層別因子であるベースライン時の M 分類及び IL-2 による前治療の有無も、3 群間で同様であった（表 2.7.6.8-2）。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status は、11 例（2 が 9 例、3 又は不明が各 1 例）を除き、0～1 であった。

表 2.7.6.8-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性：ランダム化例（ITT集団）

| Characteristic | Ipi+gp100 n=403 | Ipi n=137 | gp100 n=136 | Total n=676 |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| Mean | 55.6 | 56.8 | 57.4 | 56.2 |
| Median | 57.0 | 57.0 | 57.0 | 57.0 |
| Sex (n %) | | | | |
| Male | 247 (61) | 81 (59) | 73 (54) | 401 (59) |
| Female | 156 (39) | 56 (41) | 63 (46) | 275 (41) |
| Race (n %) | | | | |
| White | 380 (94.3) | 129 (94.2) | 129 (94.9) | 638 (94.4) |
| Black | 3 (0.7) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 5 (0.7) |
| Hispanic | 18 (4.5) | 7 (5.1) | 5 (3.7) | 30 (4.4) |
| Other | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 3 (0.4) |
| M Stage | | | | |
| M0 | 5 (1.2) | 1 (0.7) | 4 (2.9) | 10 (1.5) |
| M1a | 37 (9.2) | 14 (10.2) | 11 (8.1) | 62 (9.2) |
| M1b | 76 (18.9) | 22 (16.1) | 23 (16.9) | 121 (17.9) |
| M1c | 285 (70.7) | 100 (73.0) | 98 (72.1) | 483 (71.4) |
| Prior IL-2 | | | | |
| No | 314 (77.9) | 105 (76.6) | 103 (75.7) | 522 (77.2) |
| Yes | 89 (22.1) | 32 (23.4) | 33 (24.3) | 154 (22.8) |
| LDH | | | | |
| >ULN | 149 (37.0) | 53 (38.7) | 52 (38.2) | 254 (37.6) |
| ≤ULN | 252 (62.5) | 84 (61.3) | 81 (59.6) | 417 (61.7) |
| Unknown | 2 (0.5) | 0 | 3 (2.2) | 5 (0.7) |

ULN = upper limit of normal; Min = minimum; Max = maximum

### 曝露の状況

ほとんどの被験者（643 例中 603 例、94%）は導入期のみの投与を受け、再導入期で投与を受けた被験者は 40 例（6%）であった。計画された回数の投与を受けた被験者は半数以上であり、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 242 例（63.7%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 88 例（67.2%）、gp100 群で 78 例（59.1%）であった。投与回数の中央値はすべての投与群で 4.0 であり、投与回数の平均値は 3.3～3.4 であった。

### 有効性

OS

生存情報の追跡状況は 83%の被験者で更新されていたが（死亡又はカットオフ日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に生存を確認）、4%の被験者では最終生存確認日から追跡調査のカットオフ日までに 3 ヵ月以上経過していた。生存例の追跡期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 21 ヵ月、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 28 ヵ月、gp100 群で 17 ヵ月であり、追跡期間の最大値は 55 ヵ月であった。

本試験の主要目的は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS の比較であった。Ipilimumab

3 mg/kg + gp100群とgp100群を比較したときのOSのハザード比は0.68（95%信頼区間：0.55～0.85、p = 0.0004）であり、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では gp100 群と比べて死亡のリスクが 32%低下した（表 2.7.6.8-3）。Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群を比較したときの OS のハザード比は 0.66（95%信頼区間：0.51～0.87、p = 0.0026）であり、Ipilimumab 3 mg/kg 群では gp100 群と比べて死亡のリスクが 34%低下した。Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群を比較したときの OS のハザード比は 1.04（95%信頼区間：0.83～1.30、p = 0.7575）であり、両群で OS の差は認められなかった。

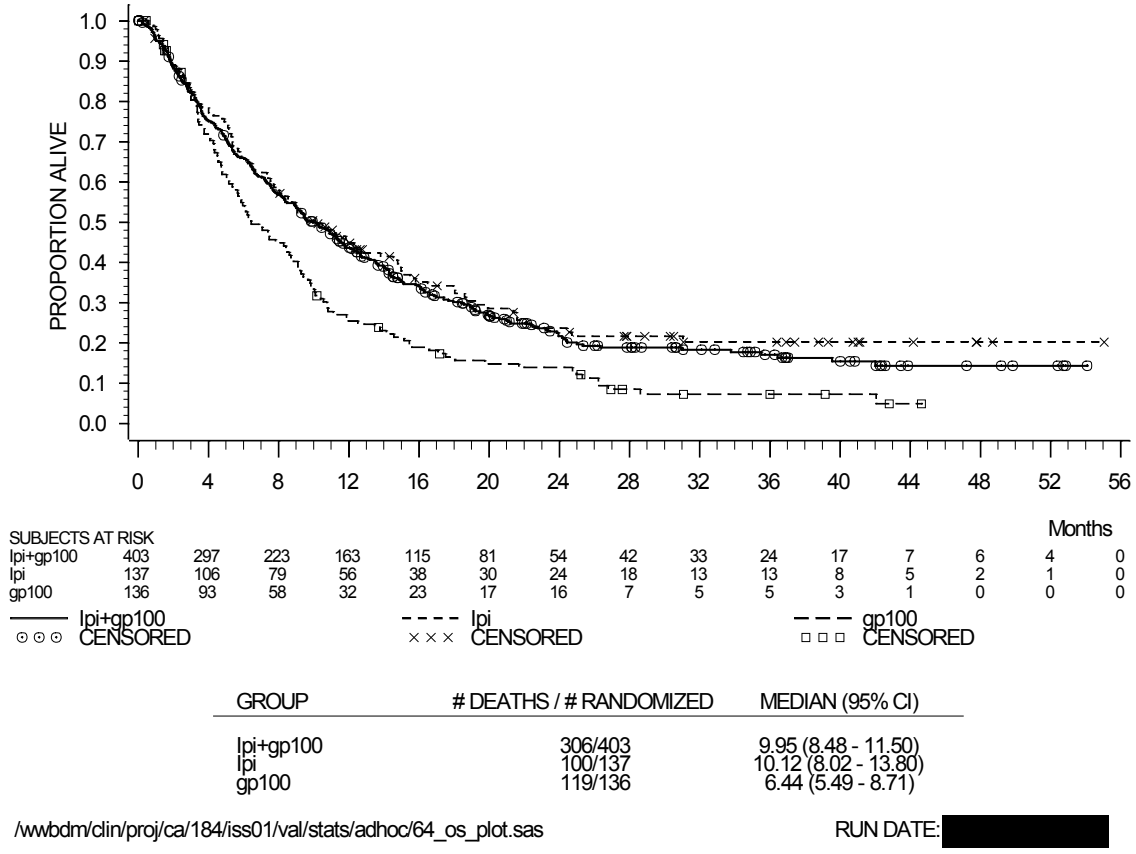
表 2.7.6.8-3 OS：ランダム化例（ITT集団）

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

Kaplan-Meier 生存曲線は、投与開始から約 4 ヵ月間は 3 群で類似していたが、その後は差が認められ、gp100 群と比べて Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群で良好な OS が示された（図 2.7.6.8-1）。

OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 9.95 ヵ月（95%信頼区間：8.48～11.50 ヵ月）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 10.12 ヵ月（95%信頼区間：8.02～13.80 ヵ月）、gp100 群で 6.44 ヵ月（95%信頼区間：5.49～8.71 ヵ月）であった。

図 2.7.6.8-1 OS：ランダム化例（ITT集団）




1年生存率及び2年生存率は、Ipilimumab投与群でほぼ同様に高かった。1年生存率は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 43.6%、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 45.6%、gp100 群で 25.3%であった。2 年生存率は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 21.6%、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 23.5%、gp100 群で 13.7%であった。

OS のサブグループ解析は、事前に規定した 5 項目である、ベースライン時の M 分類（「M0、M1a 又は M1b」 vs 「M1c」）、IL-2 による前治療の有無、ベースライン時の LDH（「基準値上限以下」 vs 「基準値上限超」）、年齢（「65 歳未満」 vs 「65 歳以上」）及び性別について、実施した。このうちベースライン時の M 分類、IL-2 による前治療の有無及びベースライン時の LDH は、進行期悪性黒色腫の予後因子である。また、ベースライン時の M 分類及び IL-2 による前治療の有無は、本試験のランダム化時の層別因子であった。サブグループ解析の結果、OS のハザード比は gp100 群と比べて Ipilimumab 投与群でほぼ同様に良好であった。サブグループ解析における Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の比較では、OS のハザード比の 95%信頼区間は一貫して 1 を含んでおり、両群の有効性は同程度であることが示唆された。以上により、サブグループ解析の結果は本解析の結果と整合しており、Ipilimumab 投与群で良好な OS を示した。

**奏効率、病勢コントロール率、PFS、無増悪生存率、奏効期間、無増悪期間**

副次評価項目である奏効率、病勢コントロール率、PFS、無増悪生存率、奏効期間及び無増悪期間を表 2.7.6.8-4 に示した。Ipilimumab 投与群では長期の奏効が認められた。奏効例のうち 2 年以上奏効が持続した被験者の割合は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 17.4%（23 例中 4 例、奏効期間：27.9 ヵ月以上～44.4 ヵ月以上）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 60.0%（15 例中 9 例、奏効期間：26.5 ヵ月以上～44.2 ヵ月以上）であった。これらの被験者のうち、36 ヵ月以上奏効が持続した被験者は 3 例であった。gp100 群では、2 年以上奏効が持続した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.8-4 副次評価項目：ランダム化例（ITT集団）

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

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

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

[a] The comparison for P-values was performed between ipi + gp100 vs. gp100, ipi vs. gp100, and ipi+gp100 vs. ipi. P-values were computed using CMH test stratified by baseline M-stage at randomization (M0, M1a, M1b vs. M1c) and prior IL-2 treatment (Yes vs. No).

[b] Cox model for Hazard ratios (HR) and log-rank test p-values were stratified by baseline M-stage at randomization (M0, M1a, M1b vs. M1c) and prior treatment IL-2 with (Yes vs. No).

## 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を投与されたすべての被験者とした。特に記載しない限り、本項では試験期間中（導入期の投与開始日から再導入期を含む治験薬最終投与後 70 日目まで）の安全性の結果を示した。

いずれの投与群でも、死亡理由の多くは疾患進行であった。死亡に至った有害事象は 44 例に認められた。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は 14 例に認められ、内訳は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 8 例（2.1%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 4 例（3.1%）、gp100 群で 2 例（1.5%）であった（表 2.7.6.8-5）。このうち死亡に至った irAE は 7 例に認められ、内訳は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 5 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 2 例であり、gp100 群では認められなかった。死亡に至った irAE のうち、5 例は大腸炎、1 例は肝不全、1 例はギラン・バレー症候群であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、gp100 群［5 例（3.8%）］と比べて Ipilimumab 投与群［Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 35 例（9.2%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群 17 例（13.0%）］で高かった。いずれの投与群でも、投与中止に至った有害事象の発現割合は、ほとんどの事象で 1%未満であった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、大腸炎［Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 10 例（2.6%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群 3 例（2.3%）］及び下痢［Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群 10 例（2.6%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群 2 例（1.5%）］であり、これらの事象はいずれも gp100 群では認められなかった。

有害事象、重度（Grade 3 以上）の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。

治験薬と関連のある有害事象は 547 例（85.1%）に認められ、Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 72 例（18.9%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 33 例（25.2%）、gp100 群で 16 例（12.1%）に認められた。

治験薬と関連のある有害事象の多くは irAE であった。irAE の発現割合は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群（221 例、58.2%）及び Ipilimumab 3 mg/kg 群（80 例、61.1%）の方が gp100 群（42 例、31.8%）よりも高かった（表 2.7.6.8-5）。最もよくみられた irAE（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）は、皮膚、消化管、肝臓及び内分泌系の irAE であり、皮膚及び消化管の irAE の発現割合が高かった。最もよくみられた消化管 irAE（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）は、下痢及び大腸炎であった。腸管穿孔が Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 5 例に認められた。また、治験薬最終投与後 71 日目以降に、大腸穿孔が Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例に認められた。最もよくみられた皮膚 irAE は、そう痒症、発疹、紅斑、尋常性白斑及び蕁麻疹であった。中毒性表皮壊死融解症が Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の 1 例に認められた。最もよくみられた内分泌系 irAE は、甲状腺機能低下症及び下垂体機能低下症であった。肝臓 irAE の発現割合はいずれの投与群でも低く、発現割合が最も高かったのは gp100 群（全 Grade：4.5%、Grade 3 以上：2.3%）であった。Grade 5 の肝不全が Ipilimumab 3 mg/kg 群の 1 例に認められた。

irAE の発現までの期間の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群において、Grade 2～5 の皮膚 irAE でそれぞれ 3.43 週及び 3.14 週、Grade 2～5 の消化管 irAE でそれぞれ 6.00 週及び 8.64 週であり、器官別で異なっていた。

irAE による炎症はステロイド又は免疫抑制剤により管理可能であった。ステロイドの全身投与を受けた被験者の割合は、Ipilimumab 投与群合計で約 35%、gp100 群で約 25%であった。irAE の回復までの期間は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群及び Ipilimumab 3 mg/kg 群において、Grade 2～4 の皮膚 irAE でそれぞれ 4.21 週及び 5.21 週、Grade 2～4 の消化管 irAE でそれぞれ 3.00 週及び 4.14

週であった。

すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、並びに疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

表 2.7.6.8-5 安全性の要約：安全性解析対象集団

| | Ipi+gp100 (n=380) | Ipi (n=131) | gp100 (n=132) |
|---|---|---|---|
| Subjects with any on-study AE[a] (n %) | 374 (98.4) | 127 (96.9) | 128 (97.0) |
| Severe (≥ Grade 3) | 193 (50.8) | 72 (55.0) | 69 (52.3) |
| Serious | 155 (40.8) | 55 (42.0) | 52 (39.4) |
| Related | 338 (88.9) | 105 (80.2) | 104 (78.8) |
| AEs leading to study drug discontinuation | 35 (9.2) | 17 (13.0) | 5 (3.8) |
| AE with outcome of death (n%) | 23 (6.1) | 13 (9.9) | 8 (6.1) |
| Related AE with outcome of death | 8 (2.1) | 4 (3.1) | 2 (1.5) |
| **Immune Related Adverse Events (irAE)[b]** | | | |
| Subjects with any on-study irAE (n %) | 221 (58.2) | 80 (61.1) | 42 (31.8) |
| Severe (≥ Grade 3) irAE | 43 (11.3) | 20 (15.3) | 4 (3.0) |
| Serious irAE | 40 (10.5) | 17 (13.0) | 1 (0.8) |
| irAE leading to study drug discontinuation | 22 (5.8) | 11 (8.4) | 1 (0.8) |
| Death due to irAE (n %) | 5 (1.3) | 2 (1.5) | 0 |
| Gastrointestinal irAEs (any grade) | 122 (32.1) | 38 (29.0) | 19 (14.4) |
| Severe (≥ Grade 3) | 24 (6.3) | 10 (7.6) | 1 (0.8) |
| Liver irAEs (any grade) | 8 (2.1) | 5 (3.8) | 6 (4.5) |
| Severe (≥ Grade 3) | 4 (1.1) | 1 (0.8) | 3 (2.3) |
| Endocrine irAEs (any grade) | 15 (3.9) | 10 (7.6) | 2 (1.5) |
| Severe (≥ Grade 3) | 4 (1.1) | 5 (3.8) | 0 |
| Skin irAEs (any grade) | 152 (40.0) | 57 (43.5) | 22 (16.7) |
| Severe (≥ Grade 3) | 9 (2.4) | 2 (1.5) | 0 |
| Neurological irAEs (any grade) | 2 (0.5) | 0 | 0 |
| Severe (≥ Grade 3) | 2 (0.5) | 0 | 0 |
| Other[c] irAEs (any grade) | 12 (3.2) | 6 (4.6) | 3 (2.3) |
| Severe (≥ Grade 3) | 6 (1.6) | 3 (2.3) | 1 (0.8) |

AE = adverse event, irAE = immune-related adverse event

[a] On-study AEs are AEs reported after the first dose that occurred within 70 days of the last dose or any AE related to the study drug.

[b] irAEs are adverse events of unknown etiology associated with study drug exposure and consistent with an immune phenomenon that were reported by the Investigator to be possibly, probably, or definitely related to study drug or with unknown causality.

[c] Includes blood, eye, immune system, infections, renal and respiratory system.

### 再導入期

1 サイクル以上の再導入を受けた被験者は 40 例であった。このうち 32 例が有効性の解析対象とされた。再導入後の病勢コントロール率は、Ipilimumab 投与群では 65～75%であったが、gp100 群では 0%であった。

再導入期の安全性プロファイルは、試験期間全体の結果と同様であった。治験薬と関連のある

有害事象は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 25 例（86.2%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 7 例（77.8%）、gp100 群で 2 例（100%）に認められた。再導入期に最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、Ipilimumab 投与群では消化管及び皮膚の有害事象であり、gp100 投与群では注射部位反応であった。irAE は Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 15 例（51.7%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 7 例（77.8%）、gp100 群で 1 例（50%）に認められた。再導入期に最もよくみられた irAE は皮膚及び消化管の irAE であった。ほとんどの irAE は Grade 1～2 であった。

### 健康関連 QOL

健康関連 QOL のベースラインからの変化量は、いずれの群でもほとんどの項目で「変化なし」～「中程度」であった。総合的な健康状態はベースライン値に戻る傾向を示し、投与群間で差は認められなかった。

### 結論

- 悪性黒色腫による死亡のリスクは、gp100 群と比べて Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群では 32%（ハザード比：0.68、95%信頼区間：0.55～0.85、p = 0.0004）、Ipilimumab 3 mg/kg 群では 34%（ハザード比：0.66、95%信頼区間：0.51～0.87、p = 0.0026）低下した。
- Ipilimumab 3 mg/kg 群と Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群の間に OS の差は認められなかった。
- M 分類、LDH、IL-2 による前治療、年齢及び性別によるサブグループ解析の結果、生存状況はほぼ同様に Ipilimumab 投与群で良好であった。
- Ipilimumab 投与群では長期（2 年以上）の生存及び長期の奏効が認められた。
- その他の有効性の評価項目（奏効率、病勢コントロール率及び PFS）についても、gp100 群と比べて Ipilimumab 投与群で統計的に有意な改善が認められ、有効性の一貫性が示された。
- 有害事象の発現状況は進行期悪性黒色腫患者に予測されるものであった。
- 治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 8 例（2.1%）、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 4 例（3.1%）、gp100 群で 2 例（1.5%）に認められた。治験薬と関連のある死亡に至った irAE は 7 例に認められた（Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で消化管 irAE が 4 例、神経系 irAE が 1 例、Ipilimumab 3 mg/kg 群で消化管 irAE が 1 例、肝臓 irAE が 1 例）。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は、gp100 群（3.8%）と比べて Ipilimumab 投与群（9.2～13.0%）で高く、Ipilimumab 投与群の投与中止に至った有害事象の半数以上は irAE であった。
- Ipilimumab の免疫介在性の作用機序を反映した irAE の発現割合は、Ipilimumab 投与群で高かった（全 Grade：58～61%、Grade 3 以上：11～15%）。irAE の発現割合は器官別で異なり、皮膚及び消化管の irAE の発現割合は、肝臓、内分泌系及びその他の irAE と比べて高かった。

- Ipilimumab の再導入後も病勢コントロールは維持され、安全性プロファイルは試験期間全体の結果と同様であった。
- 進行期悪性黒色腫患者に Ipilimumab と gp100 の併用療法又は Ipilimumab の単独療法を 12 週間投与したときの健康関連 QOL の変化量は、「変化なし」～「軽度」の悪化であり、Ipilimumab の導入期の耐容性は良好と考えられる。進行期悪性黒色腫患者に対する長期投与時の健康関連 QOL については、さらに調査する必要がある。

# 付録

## すべての有害事象（MDX010-20 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| ANY ADVERSE EVENT | 374 ( 98.4) | 127 ( 96.9) | 128 ( 97.0) |
| 全身障害および投与局所様態 | 322 ( 84.7) | 90 ( 68.7) | 108 ( 81.8) |
| 疲労 | 137 ( 36.1) | 55 ( 42.0) | 41 ( 31.1) |
| 注射部位反応 | 110 ( 28.9) | 2 ( 1.5) | 26 ( 19.7) |
| 発熱 | 78 ( 20.5) | 16 ( 12.2) | 23 ( 17.4) |
| 末梢性浮腫 | 48 ( 12.6) | 13 ( 9.9) | 22 ( 16.7) |
| 無力症 | 39 ( 10.3) | 8 ( 6.1) | 18 ( 13.6) |
| 疼痛 | 25 ( 6.6) | 7 ( 5.3) | 15 ( 11.4) |
| 注射部位疼痛 | 25 ( 6.6) | 2 ( 1.5) | 13 ( 9.8) |
| 悪寒 | 23 ( 6.1) | 9 ( 6.9) | 7 ( 5.3) |
| 注射部位紅斑 | 26 ( 6.8) | 1 ( 0.8) | 5 ( 3.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 20 ( 5.3) | 7 ( 5.3) | 3 ( 2.3) |
| 注射部位硬結 | 25 ( 6.6) | 0 | 4 ( 3.0) |
| 非心臓性胸痛 | 14 ( 3.7) | 3 ( 2.3) | 4 ( 3.0) |
| 注射部位そう痒感 | 17 ( 4.5) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 浮腫 | 8 ( 2.1) | 5 ( 3.8) | 2 ( 1.5) |
| 注射部位腫脹 | 12 ( 3.2) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 疾患進行 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| ワクチン接種部位紅斑 | 9 ( 2.4) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 胸痛 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 注射部位結節 | 6 ( 1.6) | 0 | 2 ( 1.5) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| 注射部位浮腫 | 6 ( 1.6) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 倦怠感 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 全身健康状態低下 | 2 ( 0.5) | 0 | 4 ( 3.0) |
| 注射部位炎症 | 3 ( 0.8) | 0 | 3 ( 2.3) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 注射部位発疹 | 6 ( 1.6) | 0 | 0 |
| 腋窩痛 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 顔面痛 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 注射部位不快感 | 3 ( 0.8) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 粘膜の炎症 | 3 ( 0.8) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 歩行障害 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 高熱 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 硬結 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 注入に伴う反応 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 注射部位血管外漏出 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 注射部位蕁麻疹 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 多臓器不全 | 2 ( 0.5) | 0 | 2 ( 1.5) |
| ワクチン接種部位硬結 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位腫脹 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肉芽腫 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 炎症 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 局所腫脹 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 小結節 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 潰瘍 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| ワクチン接種部位反応 | 1 ( 0.3) | 0 | 2 ( 1.5) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 顔面浮腫 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 注射部位刺激感 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 注射部位腫瘤 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 恥骨上痛 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位そう痒感 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位紅斑 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位出血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 胸部不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 捻髪音 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 早期満腹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 溢血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 冷感 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 熱感 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 線維症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 閉塞性ヘルニア | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ヘルニア痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注入部位腫瘤 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位変色 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位過敏反応 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位斑 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位潰瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位小水疱 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 活動状態低下 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 分泌物分泌 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位炎症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 274 ( 72.1) | 90 ( 68.7) | 93 ( 70.5) |
| 悪心 | 129 ( 33.9) | 46 ( 35.1) | 52 ( 39.4) |
| 下痢 | 146 ( 38.4) | 43 ( 32.8) | 26 ( 19.7) |
| 便秘 | 81 ( 21.3) | 27 ( 20.6) | 34 ( 25.8) |
| 嘔吐 | 75 ( 19.7) | 31 ( 23.7) | 29 ( 22.0) |
| 腹痛 | 67 ( 17.6) | 20 ( 15.3) | 22 ( 16.7) |
| 上腹部痛 | 18 ( 4.7) | 7 ( 5.3) | 11 ( 8.3) |
| 大腸炎 | 21 ( 5.5) | 10 ( 7.6) | 2 ( 1.5) |
| 消化不良 | 14 ( 3.7) | 2 ( 1.5) | 10 ( 7.6) |
| 腹部膨満 | 14 ( 3.7) | 1 ( 0.8) | 9 ( 6.8) |
| 鼓腸 | 9 ( 2.4) | 3 ( 2.3) | 8 ( 6.1) |
| 口内乾燥 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 5 ( 3.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 胃食道逆流性疾患 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 腹部不快感 | 6 ( 1.6) | 4 ( 3.1) | 3 ( 2.3) |
| 下腹部痛 | 6 ( 1.6) | 4 ( 3.1) | 1 ( 0.8) |
| 腹水 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 5 ( 3.8) |
| 嚥下障害 | 5 ( 1.3) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 痔核 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 直腸出血 | 5 ( 1.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 血便排泄 | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胃炎 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 歯痛 | 5 ( 1.3) | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 2 ( 0.5) | 0 | 2 ( 1.5) |
| イレウス | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 嚥下痛 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肛門周囲痛 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| レッチング | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 口内炎 | 0 | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 心窩部不快感 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 消化器痛 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 血性下痢 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| おくび | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 胃酸過多 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 腸重積症 | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 大腸穿孔 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| メレナ | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 粘液便 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 吐き戻し | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 上部消化管出血 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 腹部圧痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腹腔腫瘤 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 便失禁 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 糞塊 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 胃出血 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 出血性胃炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 消化管穿孔 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸音異常 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 吐血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 痔出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 裂孔ヘルニア | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 腸出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 大腸閉塞 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 口唇潰瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 下部消化管出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 食道狭窄 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 食道炎 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 口腔内不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腹膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 直腸炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 直腸狭窄 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 小腸閉塞 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 舌腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 舌潰瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 臍ヘルニア | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 221 ( 58.2) | 74 ( 56.5) | 46 ( 34.8) |
| そう痒症 | 79 ( 20.8) | 39 ( 29.8) | 14 ( 10.6) |
| 発疹 | 79 ( 20.8) | 29 ( 22.1) | 9 ( 6.8) |
| 紅斑 | 26 ( 6.8) | 10 ( 7.6) | 7 ( 5.3) |
| 多汗症 | 14 ( 3.7) | 6 ( 4.6) | 12 ( 9.1) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 寝汗 | 15 ( 3.9) | 3 ( 2.3) | 4 ( 3.0) |
| 尋常性白斑 | 16 ( 4.2) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 脱毛症 | 10 ( 2.6) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 皮膚乾燥 | 10 ( 2.6) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| そう痒性皮疹 | 7 ( 1.8) | 6 ( 4.6) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 7 ( 1.8) | 5 ( 3.8) | 0 |
| 蕁麻疹 | 10 ( 2.6) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 皮膚病変 | 8 ( 2.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 湿疹 | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 斑状皮疹 | 5 ( 1.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 紅斑性皮疹 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 全身性皮疹 | 2 ( 0.5) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 皮下結節 | 5 ( 1.3) | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 丘疹 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 皮膚色素減少 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 斑状出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 皮膚色素過剰 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚反応 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 全身紅斑 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 顔面感覚鈍麻 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 白血球破砕性血管炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 皮膚変色 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 皮膚小結節 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 水疱 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 顔のやせ | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 毛髪変色 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肥厚性瘢痕 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| メラノーシス | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 立毛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚灼熱感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 皮膚腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 155 ( 40.8) | 51 ( 38.9) | 67 ( 50.8) |
| 四肢痛 | 53 ( 13.9) | 9 ( 6.9) | 20 ( 15.2) |
| 背部痛 | 34 ( 8.9) | 9 ( 6.9) | 17 ( 12.9) |
| 関節痛 | 31 ( 8.2) | 12 ( 9.2) | 15 ( 11.4) |
| 筋骨格痛 | 30 ( 7.9) | 5 ( 3.8) | 10 ( 7.6) |
| 筋肉痛 | 28 ( 7.4) | 8 ( 6.1) | 4 ( 3.0) |
| 筋力低下 | 12 ( 3.2) | 3 ( 2.3) | 5 ( 3.8) |
| 筋痙縮 | 12 ( 3.2) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 7 ( 1.8) | 7 ( 5.3) | 2 ( 1.5) |
| 頸部痛 | 5 ( 1.3) | 5 ( 3.8) | 4 ( 3.0) |
| 側腹部痛 | 9 ( 2.4) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 単径部痛 | 8 ( 2.1) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 骨痛 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| 筋骨格硬直 | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 筋骨格不快感 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 関節腫脹 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 関節可動域減少 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 関節滲出液 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 関節硬直 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 四肢不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 筋攣縮 | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 四肢の結節 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 足底筋膜炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 重感 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 関節炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尾骨痛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 筋緊張 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 頚部腫瘤 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 骨関節炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 病的骨折 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 軟部組織壊死 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 顎関節症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腱炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腱鞘炎 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 斜頸 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 神経系障害 | 134 ( 35.3) | 38 ( 29.0) | 47 ( 35.6) |
| 頭痛 | 65 ( 17.1) | 19 ( 14.5) | 19 ( 14.4) |
| 浮動性めまい | 27 ( 7.1) | 5 ( 3.8) | 14 ( 10.6) |
| 味覚異常 | 6 ( 1.6) | 4 ( 3.1) | 5 ( 3.8) |
| 感覚鈍麻 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 1 ( 0.8) |
| 錯感覚 | 6 ( 1.6) | 3 ( 2.3) | 4 ( 3.0) |
| 嗜眠 | 9 ( 2.4) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 脳浮腫 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 傾眠 | 4 ( 1.1) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 末梢性ニューロパチー | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 4 ( 1.1) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 痙攣 | 5 ( 1.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 振戦 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 失語症 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 記憶障害 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 失神 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 顔面神経麻痺 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 片頭痛 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 脊髄圧迫 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 健忘 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 平衡障害 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 昏睡 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 構語障害 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 運動失調 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 脳出血 | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 脳血管発作 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| ジスキネジー | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 顔面不全麻痺 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 頭蓋内出血 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 髄膜障害 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 失神寸前の状態 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 視野欠損 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 手根管症候群 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 小脳性運動失調 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 認知障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 意識レベルの低下 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 硬膜外腔炎症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| てんかん | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ギラン・バレー症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 不全片麻痺 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 水頭症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 過眠症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 頭蓋内圧上昇 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 不全単麻痺 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 単麻痺 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 運動機能障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ミオクローヌス | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 神経圧迫 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 神経痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 神経学的無視症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 嗅神経障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 脳神経不全麻痺 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 精神運動亢進 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 鎮静 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 会話障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 緊張性頭痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血管原性脳浮腫 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 第7脳神経麻痺 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 128 ( 33.7) | 38 ( 29.0) | 46 ( 34.8) |
| 咳嗽 | 55 ( 14.5) | 21 ( 16.0) | 18 ( 13.6) |
| 呼吸困難 | 46 ( 12.1) | 19 ( 14.5) | 25 ( 18.9) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 胸水 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 7 ( 5.3) |
| 口腔咽頭痛 | 8 ( 2.1) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 湿性咳嗽 | 8 ( 2.1) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 発声障害 | 6 ( 1.6) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 鼻閉 | 9 ( 2.4) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 鼻出血 | 9 ( 2.4) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 3 ( 0.8) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 喀血 | 8 ( 2.1) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| 喘鳴 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 副鼻腔うっ血 | 5 ( 1.3) | 0 | 0 |
| しゃっくり | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 鼻漏 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 低酸素症 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 後鼻漏 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 気管支閉塞 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 低換気 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 鼻部不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 副鼻腔分泌過多 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 咽頭紅斑 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 気胸 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肺うっ血 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 急性肺水腫 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 気管支癌 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血胸 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 気管支分泌増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 上気道分泌増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肺障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻乾燥 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸時疼痛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胸膜痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肺出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸停止 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸抑制 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 気道うっ血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 気道出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低音性連続性ラ音 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 副鼻腔障害 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 頻呼吸 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 咽喉刺激感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 気管浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 123 ( 32.4) | 47 ( 35.9) | 40 ( 30.3) |
| 食欲減退 | 88 ( 23.2) | 35 ( 26.7) | 29 ( 22.0) |
| 脱水 | 19 ( 5.0) | 7 ( 5.3) | 9 ( 6.8) |
| 低カリウム血症 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 低ナトリウム血症 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| 低アルブミン血症 | 3 ( 0.8) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 高血糖 | 5 ( 1.3) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 低カルシウム血症 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 低マグネシウム血症 | 3 ( 0.8) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 高カリウム血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 糖尿病 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 低血糖症 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 電解質失調 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 成長障害 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 痛風 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 高尿酸血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 過小食 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 栄養障害 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 高リン酸塩血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 食欲亢進 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鉄欠乏 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ビタミンＫ欠乏 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 115 ( 30.3) | 46 ( 35.1) | 32 ( 24.2) |
| 尿路感染 | 9 ( 2.4) | 8 ( 6.1) | 7 ( 5.3) |
| 上気道感染 | 14 ( 3.7) | 5 ( 3.8) | 2 ( 1.5) |
| 肺炎 | 13 ( 3.4) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| 鼻咽頭炎 | 9 ( 2.4) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 副鼻腔炎 | 5 ( 1.3) | 4 ( 3.1) | 3 ( 2.3) |
| 気管支炎 | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 口腔カンジダ症 | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| インフルエンザ | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| カンジダ症 | 6 ( 1.6) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 蜂巣炎 | 6 ( 1.6) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 感染 | 4 ( 1.1) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 敗血症 | 4 ( 1.1) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 限局性感染 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 気管支肺炎 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 咽頭炎 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 気道感染 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 敗血症性ショック | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 細菌感染 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 真菌感染 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 2 ( 1.5) |
| ブドウ球菌感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 歯感染 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 菌血症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 耳感染 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 丹毒 | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 帯状疱疹 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 注射部位感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 下気道感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 肺感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 外耳炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 膿胞性皮疹 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 膣感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腸管膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 四肢膿瘍 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ダニ皮膚炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肛門膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 真菌性肛門感染 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 虫垂炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| カテーテル関連感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 細菌性結膜炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腸球菌性菌血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 大腸菌感染 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼瞼感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| せつ | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 真菌性生殖器感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肛径部膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ヘリコバクター感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 蠕虫感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| A型肝炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| B型肝炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| リンパ管炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 乳腺炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 髄膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ハエウジ症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲膿瘍 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 直腸周囲膿瘍 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 処置後感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 術後創感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| シュードモナス性敗血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 化膿性分泌物 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| サルモネラ症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 股部白癬 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| トキソカラ症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 外陰膣真菌感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| シュードモナス性創感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 84 ( 22.1) | 40 ( 30.5) | 31 ( 23.5) |
| 体重減少 | 33 ( 8.7) | 8 ( 6.1) | 12 ( 9.1) |
| ヘモグロビン減少 | 13 ( 3.4) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 8 ( 2.1) | 4 ( 3.1) | 4 ( 3.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 4 ( 1.1) | 5 ( 3.8) | 2 ( 1.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| 血中カリウム減少 | 5 ( 1.3) | 4 ( 3.1) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.3) | 3 ( 2.3) | 5 ( 3.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| リパーゼ増加 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 体重増加 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 ( 0.3) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 体温上昇 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 呼吸音異常 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 血中アミラーゼ増加 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血圧上昇 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 心雑音 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 2 ( 1.5) |
| 血中カルシウム増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 血中コルチコトロピン減少 | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| 血中クレアチン増加 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 血中ナトリウム減少 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 心音異常 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 肝酵素上昇 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| INR 増加 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 白血球数増加 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 抗核抗体増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尿中細菌 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 尿中細菌検出 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血中アルブミン増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血中コルチゾール減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血液培養陽性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血中マグネシウム増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 尿中血陽性 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| C一反応性蛋白増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 尿中結晶陽性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| INR 異常 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 便潜血陽性 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 総蛋白減少 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 赤血球数減少 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| リウマチ因子増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ブドウ球菌検出試験陽性 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尿検査異常 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 尿量減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肺活量 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| ビタミンB12 減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ビタミンD減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 白血球数減少 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 尿中白血球 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 尿中白血球陽性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 精神障害 | 87 ( 22.9) | 28 ( 21.4) | 35 ( 26.5) |
| 不眠症 | 33 ( 8.7) | 16 ( 12.2) | 15 ( 11.4) |
| 不安 | 31 ( 8.2) | 5 ( 3.8) | 10 ( 7.6) |
| うつ病 | 13 ( 3.4) | 6 ( 4.6) | 4 ( 3.0) |
| 錯乱状態 | 11 ( 2.9) | 3 ( 2.3) | 5 ( 3.8) |
| 抑うつ気分 | 5 ( 1.3) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 激越 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 精神状態変化 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 幻覚 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| リビドー減退 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 精神病性障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 落ち着きのなさ | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 異常な夢 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 怒り | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 燃え尽き症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 譫妄 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 妄想 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 解離 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 気分変化 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| パニック発作 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 61 ( 16.1) | 34 ( 26.0) | 23 ( 17.4) |
| 低血圧 | 13 ( 3.4) | 10 ( 7.6) | 6 ( 4.5) |
| ほてり | 8 ( 2.1) | 6 ( 4.6) | 8 ( 6.1) |
| 潮紅 | 12 ( 3.2) | 6 ( 4.6) | 1 ( 0.8) |
| リンパ浮腫 | 10 ( 2.6) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 深部静脈血栓症 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 血腫 | 2 ( 0.5) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 高血圧 | 3 ( 0.8) | 4 ( 3.1) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 出血 | 6 ( 1.6) | 0 | 0 |
| 血栓症 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 起立性低血圧 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 蒼白 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 静脈血栓症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 四肢動脈血栓症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 末梢冷感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 末梢血管障害 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| レイノー現象 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 上大静脈閉塞 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 静脈痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 大静脈血栓症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 57 ( 15.0) | 22 ( 16.8) | 33 ( 25.0) |
| 貧血 | 41 ( 10.8) | 15 ( 11.5) | 23 ( 17.4) |
| 血小板減少症 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 好中球減少症 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| リンパ節症 | 2 ( 0.5) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 白血球増加症 | 3 ( 0.8) | 0 | 3 ( 2.3) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 5 ( 3.8) |
| 好酸球増加症 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| リンパ節痛 | 0 | 0 | 3 ( 2.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 溶血性貧血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 赤血球増加症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 脾腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 48 ( 12.6) | 17 ( 13.0) | 17 ( 12.9) |
| 腫瘍疼痛 | 14 ( 3.7) | 7 ( 5.3) | 5 ( 3.8) |
| 転移部痛 | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 腫瘍出血 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| 癌疼痛 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 中枢神経系転移 | 5 ( 1.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 悪性黒色腫 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 悪性新生物進行 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 新生物 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 基底細胞癌 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 新生物腫脹 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腫瘍随伴症候群 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 感染性新生物 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 頭蓋内腫瘍出血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 悪性腹水 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 乳房転移 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肝転移 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肺転移 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚転移 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 脊椎転移 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 転移 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 転移性悪性黒色腫 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 転移性新生物 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚の新生物 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 脂漏性角化症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 皮膚癌 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腫瘍熱 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼障害 | 49 ( 12.9) | 14 ( 10.7) | 16 ( 12.1) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 霧視 | 14 ( 3.7) | 5 ( 3.8) | 5 ( 3.8) |
| 結膜炎 | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 眼痛 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 眼充血 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 眼乾燥 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| ブドウ膜炎 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 結膜充血 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 複視 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 眼の異物感 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 光視症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 視力低下 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 視力障害 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 眼瞼炎 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼そう痒症 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼部腫脹 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 虹彩炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼精疲労 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 白内障 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 結膜浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 後天性涙道狭窄 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼の障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼出血 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼の炎症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼瞼縁痂皮 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼瞼下垂 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 虹彩毛様体炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 黄斑変性 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 眼部不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 羞明 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 網膜色素脱失 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 網膜障害 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 網膜症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 乾燥症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 29 ( 7.6) | 13 ( 9.9) | 13 ( 9.8) |
| 挫傷 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 擦過傷 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 転倒・転落 | 2 ( 0.5) | 5 ( 3.8) | 0 |
| 創傷 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 処置による疼痛 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 開放創 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| サンバーン | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 創合併症 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 偶発的過量投与 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 動物による引っかき傷 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 薬物毒性 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 焼灼 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼外傷 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 足骨折 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 前腕骨折 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 消化管ストーマ合併症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 股関節部骨折 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 筋挫傷 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 処置後分泌物 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 処置後出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 処置合併症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 交通事故 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 漿液腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胸椎骨折 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 外傷性脳損傷 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ワクチン接種合併症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 創部分泌 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 27 ( 7.1) | 10 ( 7.6) | 11 ( 8.3) |
| 腎不全 | 4 ( 1.1) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 頻尿 | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 血尿 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 尿失禁 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 尿閉 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 排尿困難 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 無尿 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 着色尿 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尿管閉塞 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 無緊張性膀胱 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 膀胱痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 糸球体腎炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 水腎症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 膿尿 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 急性腎不全 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 腎機能障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腎尿細管壊死 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 尿異常 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 29 ( 7.6) | 7 ( 5.3) | 9 ( 6.8) |
| 頻脈 | 14 ( 3.7) | 3 ( 2.3) | 5 ( 3.8) |
| 心房細動 | 3 ( 0.8) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 動悸 | 2 ( 0.5) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 心不全 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 上室性頻脈 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 徐脈 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 洞性頻脈 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 不整脈 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心タンポナーデ | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心肺不全 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 左室肥大 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心室性不整脈 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| UNASSIGNED | 24 ( 6.3) | 4 ( 3.1) | 5 ( 3.8) |
| ABDOMINO-PELVIC PAIN | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| AEROCOLY | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| BASALIOMA SURGERY NOSE RIGHT | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| BLOODY TINGE NOSE, S/P DRY HEAVES | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| CATHETER PLACEEMNT DUE TO URINARY RETENTION | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| CVA (LT) PAIN (FLANK PAIN) | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| DECREASED INTAKE | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| DISCOMFORT AND STIFFNESS OF BACK LEGS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| DISCRETE GLOSUS FEELING IN THE THROAT | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| EYES PRESSURE | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| HARDNESS OF LESION OF UPPER ARM | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| HEART-BURNS, GASTRIC PAINS | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| ILIAC PAIN | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| INFECTION SCAR OF PLEURAL EFFUSION | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| INITIS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| LEFT THIGH-INJECTION SITE RE-ACTIVATION | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| MUCOUS INCREASE FROM TRACHEOSTOMY | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ONYCHONCYOSIS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PAIN AT SITE OF HALO | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PAIN FROM SURGERY TO REMOVE MELANOMA FROM SCALP | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PAIN IN PERI-SCARS NODES | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| PAIN-LEFT EAR LESION | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PAINFUL SWELLING[BOTH SHOULDERS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PLAQUES (INJECTION PAIN) AT RIGHT UPPER LEG | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PRESSURE RIGHT EYE | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| REACTION SITE REACTION (ITCHING/RED) | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| RENAL: STRESS INCONTINENCE DUE TO COUGH | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| RHINORRHEA/POST NASAL DRIP | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| RIGHT PARIETAL LESION HEMORRHAGE | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| RT SHOULDER AND ARM PAIN-EXTREMITY LIMB | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| SCALP SORE AT HALO SITE | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SITE REACTION BOTH LEGS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| SITE REACTION ON BOTH THIGHS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SKIN BREAKDOWN DECUBITIS ULCER | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| SKIN REACTION AND PRURITIS LEFT THIGH (SITE REACTION OF ITCHINESS) | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SORE SACRUM | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SURGICAL REMOVAL OF ABDOMINAL MASS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| TOOTH DECAY 2 TEETH-EXTRACTED | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| VACCINE REACTION TO BOTH LEGS | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| VIBRATION AT SPINE | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 15 ( 3.9) | 12 ( 9.2) | 2 ( 1.5) |
| 甲状腺機能低下症 | 7 ( 1.8) | 5 ( 3.8) | 2 ( 1.5) |
| 下垂体機能低下症 | 3 ( 0.8) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 副腎機能不全 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 0 |
| クッシング様 | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| バセドウ病 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 性腺機能低下 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 10 ( 2.6) | 8 ( 6.1) | 2 ( 1.5) |
| 耳痛 | 5 ( 1.3) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 回転性めまい | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 耳鳴 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 両耳難聴 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 片耳難聴 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 耳不快感 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 耳の障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 耳出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 耳そう痒症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 聴力低下 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 12 ( 3.2) | 8 ( 6.1) | 0 |
| 肝腫大 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 肝不全 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肝炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 黄疸 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 急性肝不全 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胆管閉塞 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胆管結石 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胆管拡張 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| バッドキアリ症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胆石症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胆嚢痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胆汁うっ滞性黄疸 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肝圧痛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 14 ( 3.7) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| 骨盤痛 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 膣出血 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 無月経 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 乳房痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 不規則月経 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 乳房腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 閉経期症状 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 骨盤液貯留 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 性機能不全 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 外陰膣不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 4 ( 1.1) | 4 ( 3.1) | 1 ( 0.8) |
| 過敏症 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 季節性アレルギー | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 造影剤アレルギー | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| 薬物過敏症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 注射 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/002/fa01_fnl/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN DATE: [redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（MDX010-20 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 338 ( 88.9) | 105 ( 80.2) | 104 ( 78.8) |
| 全身障害および投与局所様態 | 261 ( 68.7) | 53 ( 40.5) | 75 ( 56.8) |
| 疲労 | 91 ( 23.9) | 32 ( 24.4) | 26 ( 19.7) |
| 注射部位反応 | 109 ( 28.7) | 2 ( 1.5) | 26 ( 19.7) |
| 発熱 | 42 ( 11.1) | 10 ( 7.6) | 8 ( 6.1) |
| 注射部位疼痛 | 24 ( 6.3) | 2 ( 1.5) | 13 ( 9.8) |
| 注射部位紅斑 | 25 ( 6.6) | 1 ( 0.8) | 5 ( 3.8) |
| 注射部位硬結 | 24 ( 6.3) | 0 | 4 ( 3.0) |
| 悪寒 | 14 ( 3.7) | 7 ( 5.3) | 6 ( 4.5) |
| 無力症 | 15 ( 3.9) | 6 ( 4.6) | 5 ( 3.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 16 ( 4.2) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 注射部位そう痒感 | 17 ( 4.5) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 注射部位腫脹 | 12 ( 3.2) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 末梢性浮腫 | 10 ( 2.6) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 疼痛 | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 4 ( 3.0) |
| ワクチン接種部位紅斑 | 9 ( 2.4) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 注射部位結節 | 6 ( 1.6) | 0 | 2 ( 1.5) |
| ワクチン接種部位疼痛 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| 注射部位浮腫 | 6 ( 1.6) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 注射部位炎症 | 3 ( 0.8) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 注射部位発疹 | 6 ( 1.6) | 0 | 0 |
| 注射部位不快感 | 3 ( 0.8) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 倦怠感 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 浮腫 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 注入に伴う反応 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 注射部位血管外漏出 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 注射部位蕁麻疹 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| ワクチン接種部位硬結 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| ワクチン接種部位腫脹 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肉芽腫 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 硬結 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位反応 | 1 ( 0.3) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 顔面浮腫 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 高熱 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 炎症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 注射部位刺激感 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位そう痒感 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腋窩痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 冷感 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 線維症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注入部位腫瘤 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位変色 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位過敏反応 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位斑 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位腫瘤 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位潰瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射部位小水疱 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 多臓器不全 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 小結節 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 活動状態低下 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位炎症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 182 ( 47.9) | 62 ( 47.3) | 49 ( 37.1) |
| 下痢 | 115 ( 30.3) | 36 ( 27.5) | 18 ( 13.6) |
| 悪心 | 73 ( 19.2) | 31 ( 23.7) | 23 ( 17.4) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 嘔吐 | 36 ( 9.5) | 16 ( 12.2) | 9 ( 6.8) |
| 腹痛 | 31 ( 8.2) | 8 ( 6.1) | 6 ( 4.5) |
| 大腸炎 | 20 ( 5.3) | 10 ( 7.6) | 1 ( 0.8) |
| 便秘 | 19 ( 5.0) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 鼓腸 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 5 ( 3.8) |
| 上腹部痛 | 6 ( 1.6) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| 腹部不快感 | 4 ( 1.1) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| 腹部膨満 | 4 ( 1.1) | 0 | 4 ( 3.0) |
| 消化不良 | 4 ( 1.1) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 血便排泄 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 下腹部痛 | 1 ( 0.3) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 痔核 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 直腸出血 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 血性下痢 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 腸管穿孔 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 粘液便 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 便失禁 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 胃炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 出血性胃炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 消化器痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 消化管穿孔 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 腸閉塞 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 口腔内不快感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 口腔内痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腹膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| レッチング | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 舌腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 171 ( 45.0) | 58 ( 44.3) | 25 ( 18.9) |
| そう痒症 | 67 ( 17.6) | 32 ( 24.4) | 14 ( 10.6) |
| 発疹 | 67 ( 17.6) | 25 ( 19.1) | 6 ( 4.5) |
| 紅斑 | 17 ( 4.5) | 8 ( 6.1) | 4 ( 3.0) |
| 尋常性白斑 | 14 ( 3.7) | 3 ( 2.3) | 1 ( 0.8) |
| そう痒性皮疹 | 7 ( 1.8) | 6 ( 4.6) | 0 |
| 全身性そう痒症 | 7 ( 1.8) | 5 ( 3.8) | 0 |
| 蕁麻疹 | 9 ( 2.4) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 皮膚乾燥 | 7 ( 1.8) | 0 | 2 ( 1.5) |
| 寝汗 | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 脱毛症 | 5 ( 1.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 斑状皮疹 | 5 ( 1.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 多汗症 | 3 ( 0.8) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 紅斑性皮疹 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 全身性皮疹 | 2 ( 0.5) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 皮膚炎 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚色素減少 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 皮膚反応 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 皮下結節 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| 全身紅斑 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 白血球破砕性血管炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 皮膚病変 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 毛髪変色 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 立毛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚灼熱感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚小結節 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 67 ( 17.6) | 13 ( 9.9) | 20 ( 15.2) |
| 筋肉痛 | 24 ( 6.3) | 5 ( 3.8) | 3 ( 2.3) |
| 四肢痛 | 24 ( 6.3) | 1 ( 0.8) | 7 ( 5.3) |
| 関節痛 | 14 ( 3.7) | 5 ( 3.8) | 4 ( 3.0) |
| 背部痛 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| 筋痙縮 | 5 ( 1.3) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| 筋骨格痛 | 6 ( 1.6) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 筋力低下 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 単径部痛 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 関節腫脹 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 関節滲出液 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 関節硬直 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 四肢の結節 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 骨関節炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| リウマチ性多発筋痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 56 ( 14.7) | 10 ( 7.6) | 17 ( 12.9) |
| 頭痛 | 31 ( 8.2) | 5 ( 3.8) | 8 ( 6.1) |
| 浮動性めまい | 7 ( 1.8) | 1 ( 0.8) | 5 ( 3.8) |
| 味覚異常 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| 錯感覚 | 4 ( 1.1) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 嗜眠 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 失語症 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 運動失調 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 脳浮腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 脳血管発作 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 昏睡 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ギラン・バレー症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| ミオクローヌス | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 嗅神経障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 代謝および栄養障害 | 50 ( 13.2) | 17 ( 13.0) | 11 ( 8.3) |
| 食欲減退 | 41 ( 10.8) | 15 ( 11.5) | 8 ( 6.1) |
| 脱水 | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 低ナトリウム血症 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 電解質失調 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 過小食 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 臨床検査 | 29 ( 7.6) | 16 ( 12.2) | 11 ( 8.3) |
| 体重減少 | 11 ( 2.9) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 4 ( 3.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 2 ( 1.5) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 4 ( 3.0) |
| リパーゼ増加 | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| 血中アミラーゼ増加 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血中カリウム減少 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 体温上昇 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 血中コルチコトロピン減少 | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| 体重増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 抗核抗体増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 尿中細菌検出 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血中アルブミン増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血中コルチゾール減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血圧上昇 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肝機能検査異常 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| リウマチ因子増加 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ビタミンB12減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| ビタミンD減少 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 尿中白血球陽性 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 30 ( 7.9) | 7 ( 5.3) | 6 ( 4.5) |
| 咳嗽 | 11 ( 2.9) | 4 ( 3.1) | 2 ( 1.5) |
| 呼吸困難 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 3 ( 2.3) |
| 鼻閉 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 発声障害 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 気管支閉塞 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 喀血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低換気 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻部不快感 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 鼻乾燥 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肺出血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 鼻漏 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 副鼻腔うっ血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 22 ( 5.8) | 14 ( 10.7) | 6 ( 4.5) |
| 潮紅 | 9 ( 2.4) | 6 ( 4.6) | 0 |
| 低血圧 | 6 ( 1.6) | 4 ( 3.1) | 1 ( 0.8) |
| ほてり | 4 ( 1.1) | 1 ( 0.8) | 4 ( 3.0) |
| リンパ浮腫 | 4 ( 1.1) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 起立性低血圧 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 四肢動脈血栓症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血腫 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 静脈痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 23 ( 6.1) | 7 ( 5.3) | 8 ( 6.1) |
| 霧視 | 6 ( 1.6) | 3 ( 2.3) | 2 ( 1.5) |
| 眼乾燥 | 3 ( 0.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| ブドウ膜炎 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 結膜炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼痛 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼充血 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 視力低下 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 白内障 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 複視 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼の障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼刺激 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼部腫脹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 眼の異物感 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 虹彩毛様体炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 虹彩炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 羞明 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 網膜色素脱失 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 網膜障害 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 視力障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 29 ( 7.6) | 6 ( 4.6) | 3 ( 2.3) |
| 口腔カンジダ症 | 3 ( 0.8) | 0 | 0 |
| 敗血症 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 尿路感染 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 気管支炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 感染 | 0 | 2 ( 1.5) | 0 |
| インフルエンザ | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 注射部位感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 腸管膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 肛門膿瘍 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 菌血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 細菌感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| カンジダ症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 膀胱炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腸球菌性菌血症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 眼瞼感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| リンパ管炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 髄膜炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 直腸周囲膿瘍 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肺炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 処置後感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 膿胞性皮疹 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| ワクチン接種部位感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 膣感染 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 22 ( 5.8) | 6 ( 4.6) | 6 ( 4.5) |
| 貧血 | 16 ( 4.2) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 好中球減少症 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 好酸球増加症 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 3 ( 2.3) |
| 白血球増加症 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 血小板減少症 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 溶血性貧血 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 脾腫 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 内分泌障害 | 13 ( 3.4) | 8 ( 6.1) | 2 ( 1.5) |
| 甲状腺機能低下症 | 6 ( 1.6) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 下垂体機能低下症 | 3 ( 0.8) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 副腎機能不全 | 3 ( 0.8) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 下垂体炎 | 2 ( 0.5) | 2 ( 1.5) | 0 |
| バセドウ病 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 性腺機能低下 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 9 ( 2.4) | 3 ( 2.3) | 6 ( 4.5) |
| 不眠症 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 3 ( 2.3) |
| うつ病 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 錯乱状態 | 2 ( 0.5) | 0 | 1 ( 0.8) |
| リビドー減退 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 異常な夢 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 解離 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 精神状態変化 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 7 ( 1.8) | 2 ( 1.5) | 2 ( 1.5) |
| 腫瘍疼痛 | 4 ( 1.1) | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 新生物-増悪 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 癌疼痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 中枢神経系転移 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 転移 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 新生物 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腫瘍随伴症候群 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腫瘍熱 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 ( 1.6) | 0 | 3 ( 2.3) |
| 挫傷 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 擦過傷 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 転倒・転落 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| ワクチン接種合併症 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 2 ( 0.5) | 3 ( 2.3) | 3 ( 2.3) |
| 腎不全 | 0 | 2 ( 1.5) | 1 ( 0.8) |
| 頻尿 | 2 ( 0.5) | 0 | 0 |
| 糸球体腎炎 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| UNASSIGNED | 7 ( 1.8) | 0 | 1 ( 0.8) |
| LEFT THIGH-INJECTION SITE RE-ACTIVATION | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PAINFUL SWELLING BOTH SHOULDERS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| PLAQUES (INJECTION PAIN) AT RIGHT UPPER LEG | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| REACTION SITE REACTION (ITCHING/RED) | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SITE REACTION BOTH LEGS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| SITE REACTION ON BOTH THIGHS | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| SKIN REACTION AND PRURITIS LEFT THIGH (SITE REACTION OF ITCHINESS) | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| VACCINE REACTION TO BOTH LEGS | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 肝胆道系障害 | 3 ( 0.8) | 3 ( 2.3) | 0 |
| 肝炎 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肝不全 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 肝腫大 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 黄疸 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 ( 0.5) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 耳痛 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 耳そう痒症 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 回転性めまい | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 ( 0.3) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.8) |
| 頻脈 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 心房細動 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 ( 0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 0.3) | 2 ( 1.5) | 0 |
| 無月経 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 不規則月経 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 0 | 1 ( 0.8) | 0 |
| 免疫系障害 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |
| 過敏症 | 1 ( 0.3) | 0 | 1 ( 0.8) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>Ipi+gp100<br>N = 380 | Ipi<br>N = 131 | gp100<br>N = 132 |
|---|---|---|---|
| 外科および内科処置 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |
| 注射 | 1 ( 0.3) | 0 | 0 |

MedDRA Version 12.1

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 70 days after last dose of study therapy.
Drug related events are events with a relationship to either Ipilimumab/Placebo or Peptide/Placebo reported as 'Definite', 'Probable', 'Possible' or missing.
Unknown intensities are included.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/002/fa01_fnl/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/sfty_aesum.sas RUN DATE: [redacted]

## 被験者の詳細

疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.1-1、Table 7A】を参照のこと。

**被験者 M20-001-0468**

- 死亡：敗血症（Grade 5）による死亡
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象 : 大腸炎（Grade 3）、下痢（Grade 3）、脱水（Grade 2）、貧血（Grade 1）、白血球増加症（Grade 1）、低ナトリウム血症（Grade 4）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC（inflammatory event regardless of causality）：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）］による中止
- 非重篤な重度の irAE：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象 : 心房細動（Grade 2）、精神状態変化（Grade 3）、脱水（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は肺、肝臓及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は前立腺腫大、咳嗽、疲労、高血圧、基底細胞癌、痔核切除、結腸ポリープ切除及び慢性膀胱出口閉塞であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1、21 及び 42 に受けた。Day 43、下痢（Grade 2）及び発疹（Grade 1）が発現した。アトロピン・diphenoxylate が投与されたが、効果は得られなかった。Day 51、ブデソニド（9 mg/日）が追加投与されたが、breakthrough diarrhea が時折認められた。治験薬の投与は中止された。Day 65、S 状結腸鏡検査の結果、びまん性の浮腫性かつ潰瘍性粘膜が認められ、直腸と比較して S 状結腸で顕著であった。S 状結腸、直腸近位部及び直腸遠位部の生検を実施した結果、急性炎症過程が認められ、固有層に混在する急性及び慢性炎症細胞が増加し、腺上皮に好中球がみられた。陰窩膿瘍はほとんどみられなかった。組織学的所見は、感染因子又は特定の薬剤による急性大腸炎（Grade 3）の所見と臨床的に一致した。生検では、肉芽腫、ウイルス封入体、異形成及び悪性腫瘍はいずれも認められなかった。Day 72、被験者は持続する下痢（Grade 3）及び重度の脱水（Grade 2）のため入院した。静脈内への輸液並びにメチルプレドニゾロン 120 mg の投与及び prednisone（20 mg/日）の経口投与が行われた。Day 73 に実施された糞便検査ではクロストリジウム・ディフィシル毒素は認められなかった。Day 75、経口摂取が可能となり、ステロイド薬の静脈内投与は中止された。Day 77、被験者は退院し、prednisone（80 mg/日）の経口投与が継続された。Day 79、被験者は定期来院のため、治験実施施設を受診した。被験者と配偶者の報告によると、失語症（word finding difficulty、Grade 2）が認められたほか、prednisone 80 mg、

ブデソニド及び diphenoxylate・アトロピンを服用したが 1 日 6 回の排便が認められた。前日の排便のうちの 1 回では多量の血液がみられた。臨床検査の結果からナトリウム 119 mEq/L（基準範囲：136～145）の低ナトリウム血症（Grade 4）、白血球数 15.3 × $10^3$/μL（基準範囲：4.0～11）、好中球 93.1%（基準範囲：42.2～75.2）及びリンパ球 5.1%（基準範囲：20.5～51.1）の白血球増加症（Grade 1）、赤血球数 3.78 × $10^6$/μL（基準範囲：4.00～6.00）、ヘモグロビン 9.4 g/dL（基準範囲：13.9～16.3）及びヘマトクリット 28.3%（基準範囲：43.5～48.0）の貧血（Grade 1）が認められた。被験者は管理強化のため入院した。副腎皮質ステロイド薬（用量未報告）が静脈内に投与された。カルシウムは 10.4 mg/dL（基準範囲：8.5～10.7）であった。その他の臨床検査の結果は、副腎皮質刺激ホルモン 10、卵胞刺激ホルモン 4.7、黄体ホルモン 1.6、副甲状腺ホルモン 11.9（低値）、テストステロン 22、遊離テストステロン 0.3、コルチゾール 13.9 であった。テストステロンデポー 300 mg が投与された。高カルシウム血症に対してパミドロン酸 90 mg が投与されたが、カルシウム増加の結果は報告されなかった。ステロイド薬の使用による血糖値上昇に対してインスリンリスプロ及びインスリングラルギンが投与された。脳の磁気共鳴画像（MRI）検査の結果、小脳の左側中心部に信号強度が増強した新たな点状の病巣が認められ、新規の小さな急性ラクナ小脳梗塞が疑われた。Day 83、頻回心室応答を伴う心房細動（Grade 2）による不整頻脈が発現した。心エコー像から左室壁運動の亢進が認められ、駆出率は 65%～70%であった。カンデサルタン及びソタロールが投与された。Day 89、被験者は退院し、帰宅した。Prednisone 20 mg 1 日 3 回の経口投与が継続された。心房細動は回復したと報告され、貧血、白血球増加症及び低ナトリウム血症は継続していた。Day 99、被験者の全身状態は改善し、ステロイド薬の漸減が開始された。しかしながら、その後の数日間で被験者はうつ状態となり、わずかな食事を摂取するのみで、Day 102 の未明までに嗜眠状態となり、覚醒が困難となった。Day 102、被験者は救急治療室で診察を受けたが、言語を発しない状態であった。尿検査の結果、白血球数 50～100、白血球エステラーゼ 2+であった。代謝系血液検査の重要な所見としては、クレアチニンが 3 日前の 1.3 mg/dL に対して 2.8 mg/dL であり、総ビリルビンが 3 日前の 1.2 mg/dL に対して 1.9 mg/dL であった。その後の血液培養では、大腸菌及び大腸菌群が陽性であった。被験者は脱水（Grade 3）並びに脱水及び菌血症が原因と考えられる精神状態変化（altered mental status、Grade 3）のため入院した。抗生物質の静脈内投与及び疼痛管理が開始された。被験者は当初改善を示したが、最終的に嗜眠状態となり、覚醒しなくなった。被験者は蘇生措置拒否とされていたため、緩和ケアが行われた。その後、被験者は Day 108 に死亡した。死因として敗血症が報告された。治験責任医師は、大腸炎、下痢、低ナトリウム血症、白血球増加症及び貧血は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。また、Grade 2 の脱水は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断し、敗血症及び疾患進行による死亡、Grade 3 の脱水、精神状態変化（altered mental status）及び心房細動は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬 : HYZAAR、IBUPROFEN、NAPROXEN、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LOMOTIL、BUDESONIDE 、 PREDNISONE 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE 、 GALENIC/GLUCOSE/SODIUM CL/POTASSIUM CL、PANTOPRAZOLE、LOSARTAN POTASSIUM、DIPHENOXYLATE W/ATROPINE SULFATE、HYDROCHLOROTHIAZIDE、BACTRIM

**被験者 M20-004-0233**

- 死亡：死因不明（治験薬の最終投与後 71 日目以降）

臨床概要：被験者は悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性で、皮下組織に病変（1 ヵ所）がみられた。また、被験者は中枢神経系転移の既往があり、全脳照射の治療歴があった。その他の重要な病歴は下肢ニューロパチー及び胸部発疹であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1、22、43 及び 65 に受けた。Day 79、コンピュータ断層撮影（CT）検査にて皮下組織の病変が増大していることが判明した。治験薬の投与終了後に黒色腫の外科手術、テモゾロミドの投与及び定位放射線照射が行われた。さらに、コンパッショネートユースによる治験薬の投与が意図せずに行われた。Day 410、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：ESCITALOPRAM OXALATE、LORAZEPAM、OXYCOCET、MAGNESIUM OXIDE、MULTIVITAMINS 、 THIAMINE HYDROCHLORIDE 、 OXYCODONE HYDROCHLORIDE 、PREGABALIN、GABAPENTIN、HYDROCORTISONE ACETATE

**被験者 M20-004-0290**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は脳及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳ヒスパニック系女性であった。他に重要な病歴はなかった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を Day 1、22、43 及び 64 に受けた。Day 78、CT 検査の結果、胸壁の皮下組織に新規病変が認められ、疾患進行が確認された。治験薬の投与終了後に免疫製剤のベバシズマブ及び化学療法薬のパクリタキセル及びカルボプラチンが投与されたが、疾患に対する効果は不明であった。Day 666、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE、ZOLPIDEM TARTRATE、LEVOFLOXACIN、PSEUDOEPHEDRINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-007-0059**

- 死亡：肝不全（Grade 5）による死亡（治験薬の最終投与後 70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：敗血症（Grade 3）、腎不全（Grade 4）、肝不全（Grade 5）、腫瘍崩壊症候群（Grade 4）、低血圧（Grade 4）及び呼吸不全（Grade 4）
- 重篤な irAE：肝不全（Grade 5）

- 重篤な IERC：肝不全（Grade 5）
- 有害事象［敗血症（Grade 3）、腎不全（Grade 4）、肝不全（Grade 5）、腫瘍崩壊症候群（Grade 4）及び呼吸不全（Grade 4）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：疼痛（Grade 3）

臨床概要：被験者は脾臓、肝臓、胃、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でのステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、逆流性疾患、全身疼痛、疲労及び悪心であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を Day 1 に受けた。その後、被験者は肋骨及び胸部の疼痛、腹部不快感並びに多少の悪心及び便秘（下痢を伴わない）が徐々に発現したと報告した。Day 16、被験者の妻の報告によると、被験者は体の不調、頚部痛及び上腹部痛を訴えた。頚部痛に対してはインドメタシンが投与され、上腹部痛に対してはフェンタニルが投与された。Day 23、被験者は治験薬の 2 回目の投与のために来院した。右上腹部の疼痛（Grade 3）がコントロールされておらず、悪心及び嘔吐による脱水が認められたため、治験薬の投与は延期された。被験者は疲労も訴えた。水分補給が行われ、治験薬の投与は翌日に行う予定となった。Day 24、被験者は再度来院し、主に右胸郭前部下側まで放散する背部の疼痛増強を訴えた。さらに、顕著な脱力がみられ、腹部膨満が新たに発現したと考えられた。前日の臨床検査の結果、クレアチニンがベースライン値の 0.9 mg/dL に対して 1.4 mg/dL（基準範囲：0.6～1.4）、血中尿素窒素（BUN）がベースライン値の 23 mg/dL に対して 62 mg/dL（基準範囲：9～24）、アルカリホスファターゼ（ALP）がベースライン値の 82 U/L に対して 269 U/L（基準範囲：40～135）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がベースライン値の 15 U/L に対して 423 U/L（基準範囲：0～37）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）がベースライン値の 23 U/L に対して 291 U/L（基準範囲：0～47）、乳酸脱水素酵素（LDH）がベースライン値の 560 U/L に対して 2000 U/L 超（基準範囲：110～250）、尿酸がベースライン値の 6.5 mg/dL に対して 14.5 mg/dL（基準範囲：3.1～8.8）であった。救急治療室での測定結果は、AST 1799 U/L、ALT 1277 U/L、ALP 319 U/L 及び LDH 3747 U/L であった。心筋酵素は正常であり、白血球数 13.9 × $10^3$/UL（基準範囲：3.50～11.10）、桿状核球 19%、国際標準比（INR）1.3、血小板数 140 × $10^3$/UL（基準範囲：150～400）であった。腹部 X 線検査では、左上腹部にまだらなガス像が認められ、膿瘍の可能性が示唆された。胸部 X 線検査では、下葉に浸潤影ないし胸水及び無気肺がみられた。敗血症（Grade 3、報告された発現日：Day 24）の可能性を考慮し、広域スペクトルの抗生物質（セフタジジム、クリンダマイシン、レボフロキサシン）の投与が開始された。血圧 80/60 mmHg の低血圧が認められたため、昇圧薬の投与が開始された。入院時診断は低血圧（Grade 4）及び随伴する、原因不明であるが敗血症と関連があると考えられた多臓器不全及び肝不全（Grade 5）であった。低血圧、敗血症又は腫瘍崩壊症候群（Grade 4）による腎不全（Grade 4）も認められた。これらの事象のため治験薬の投与は中止された。血液培養の結果は陰性であった。喀痰のグラム染色の結果は白血球 4+、菌の混合形態 3+であった。Day 25 の夜に被験者の状態は急速に悪化し始めた。腫瘍崩壊症候群（Grade 4）の治療としてアロプリノールの投与が開始され、デキサメタゾンが投与された。真菌による敗血症の可能性を考慮して、フルコナゾールが追加投与された。クレアチニンは 2.8 mg/dL

まで増加し、BUN は 79 mg/dL まで増加した。被験者は次第に乏尿状態となり、それに伴いカリウム 6.7 mEq/L（基準範囲：3.6～5.2）の高カリウム血症が認められた。ポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与が開始され、透析実施の評価が行われた。また、pH 6.96（基準範囲：7.34～7.44）のアシドーシスが認められたため、炭酸水素ナトリウムが投与された。白血球数は 37 × $10^3$/UL、血小板数は 201 × $10^3$/UL であった。被験者は低酸素状態となり、換気補助のため気管内挿管が行われた。呼吸不全（Grade 4）は感染によるものと思われた。22 時 19 分、心静止が確認されたため、エピネフリン、アトロピン、炭酸水素ナトリウム、塩化カルシウム二水和物及びアミオダロンが投与されたが、蘇生不能で死亡に至った。死因は肝不全と報告された。その他のすべての事象は死亡時点まで継続していた。家族は剖検又は肝臓の解剖を拒否した。5 日目に実施された最後の血液培養の結果は陰性であった。治験責任医師は、肝不全（liver failure）、腎不全、呼吸不全、敗血症、低血圧及び腫瘍崩壊症候群は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。コントロール不能の疼痛は死亡時点まで継続し、治験薬投与と関連なしと判断された。

併用薬：PANTOPRAZOLE、LISINOPRIL、VICODIN、MEGESTROL ACETATE、GRANISETRON、LORATADINE、MAGNESIUM HYDROXIDE、FENTANYL、INDOMETACIN、DRONABINOL、SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE、CEFTAZIDIME、CLINDAMYCIN、LEVOFLOXACIN、ALLOPURINOL、SODIUM BICARBONATE、DOPAMINE、ETOMIDATE、FLUCONAZOLE、CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE、AMIODARONE、ATROPINE、EPINEPHRINE、ROCURONIUM

**被験者 M20-062-0387**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：上腹部痛（Grade 2）

臨床概要：被験者は肝臓、右副腎、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でのステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳女性（人種：その他）であった。他の重要な病歴は 37 年間にわたる 1 日 1 箱の喫煙歴であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Iilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1 及び 19 に受けた。Day 50、吐血（Grade 2）が認められた。Day 51、被験者は悪心（Grade 2）及び嘔吐（Grade 3）のため地域の救急治療室を受診した。被験者は対症療法を受けた後、退院した。Day 54、被験者は治験薬の 3 回目の投与のために来院し、悪心及び嘔吐は回復したが、上腹部痛（upper abdominal pain、Grade 2）があると報告した。被験者は検査及び胃内視鏡検査のため入院した。メチルプレドニゾロン（100 mg、静脈内）及びエソメプラゾールが投与された。Day 56 に実施された上部内視鏡検査の結果、十二指腸は正常であり、胃前庭部及び胃体部に結節状粘膜がみられた。出血源は特定されなかった。結節部の生検の結果、中等度の慢性活動性胃炎が認められた。脳 MRI では、左頭頂葉及び右後頭葉に新たな転移が認められた。Day 56、腹部及び胸部 CT 検査にて腹部の腫瘍量の増加が認められ、肝臓、右副腎、肺及びリンパ節の結節への転移が増大していた。Day 57、被験者は退院した。治

験薬の投与は疾患進行のため中止された。本事象は治験薬投与と関連なしと判断された。黒色腫に対する治療をさらに実施したかは不明であった。Day 430、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：SALBUTAMOL、MONTELUKAST SODIUM、PROCHLORPERAZINE MALEATE、FAMOTIDINE、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、PARACETAMOL、DIPHENHYDRAMINE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、ESOMEPRAZOLE

**被験者 M20-075-0087**

- 死亡：疾患進行及び上部消化管出血（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 重篤な IERC：高ビリルビン血症（Grade 3）及び上部消化管出血（Grade 5）
- 有害事象［高ビリルビン血症（Grade 3)］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：処置合併症（Grade 4）

臨床概要：被験者は肝転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する5[redacted]歳白人男性であった。他の重要な病歴は 2 型糖尿病、高血圧及び貧血であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1 及び 19 に受けた。Day 22 の来院時に高ビリルビン血症（Grade 3）が認められ、総ビリルビン 4.7 mg/dL（基準範囲：0～1 mg/dL）、直接ビリルビン 3.0 mg/dL（基準範囲：0～0.2）、ナトリウム 129 mEq/L（基準範囲：134～146 mEq/L）であった。肝臓の超音波検査では、胆管拡張の悪化がみられた。Day 26、重要な臨床検査結果は総ビリルビン 8.8 mg/dL 及び直接ビリルビン 6.0 mg/dL であった。Day 29、被験者はステント留置の検討のため地域の病院に入院した。経口摂取の減少、食欲減退（anorexia、Grade 3）、疲労（Grade 3）及び無力症（weakness、Grade 3）が認められた。総ビリルビンは 10.1 mg/dL まで増加した。Day 30、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影が試みられたが、十二指腸の内腔に腫瘍が浸潤しており、膨大部周囲の腫瘤が胆管を閉塞していた。Day 31、経皮的胆管ステント留置が実施された。Day 39、十二指腸ステント留置が実施され、胆道ドレナージチューブが抜去された。施術後に血圧 82/63 mmHg の低血圧が認められた。水分補給が行われ、血圧維持のためフェニレフリン塩酸塩及びドパミンの点滴投与が行われた。処置合併症（Grade 4、発現日：Day 39）が報告された。Day 40、挿管が行われ、被験者は集中治療室に搬送された。呼吸不全及び腎不全が継続した。Day 41、被験者は転移性黒色腫による上部消化管出血（Grade 5）のため死亡した。治験責任医師は治験薬との因果関係について、死亡及び処置合併症（intraoperative injury）を関連なし、高ビリルビン血症を関連ないらしいと判断した。

併用薬：ZOLPIDEM TARTRATE、INSULIN GLARGINE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS、UBIDECARENONE、FENTANYL、OXYCODONE、SENOKOT-S、EMETROL、CEFALEXIN MONOHYDRATE、ERYTHROPOIETIN、COLESTYRAMINE、

DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、PHYTOMENADIONE、LANSOPRAZOLE、PLASMA、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE、MAALOX PLUS、CEFOTETAN DISODIUM、BISACODYL、DOCUSATE SODIUM、PARACETAMOL、MAGNESIUM SULFATE、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM、CONTRAST MEDIA、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、FOLIC ACID、HYDROCORTISONE ACETATE、HETASTARCH、SODIUM CHLORIDE、DEXAMETHASONE、GLUCOSE、MORPHINE、LORAZEPAM、VANCOMYCIN、BLOOD AND RELATED PRODUCTS、DOPAMINE、PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-163-0223**

- 死亡：敗血症（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：敗血症（Grade 5）
- 有害事象［敗血症（Grade 5）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、脾臓、副腎、リンパ節、肺、頭頚部への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は肥満及び悪性黒色腫と診断された頚部腫瘤であり、膿瘍を培養した結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が認められた。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1 に受けた。Day 18、悪心を伴う咳嗽及び副鼻腔うっ血が認められたため、被験者は Day 19 に地域の癌専門医の診察を受けた。気管支炎（Grade 3）が報告された。来院時に頚部周囲の大部分に潰瘍を伴う複数の皮膚病変が認められた。被験者の妻の報告によると、頚部の病変は、以前は乾いているかほとんど滲出液がみられなかったが、血性の化膿性分泌物が認められた。さらに、経口摂取の減少と共に軽度の悪心が認められた。全血球数計算の結果は、白血球数 14.7、好中球 86%であった。臨床検査の結果は、グルコース 106 mg/dL（基準範囲：65～99）、クロール 97 mmol/L（基準範囲：98～110）、総蛋白 5.6 g/dL（基準範囲：6.0～8.3）、アルブミン 2.9 g/dL（基準範囲：3.5～4.9）、$CO_2$ 19 mmol/L（基準範囲：21～33）、AST 44 U/L（基準範囲：3～50）及び ALT 16 U/L（基準範囲：3～60）であった。発熱は認められなかった。シプロフロキサシン及びフェキソフェナジンが投与された。Day 21、呼吸困難、頻呼吸（34～39 回/分）、発汗及び錯乱が認められた。被験者は地域の救急治療室を受診した。酸素飽和度 86%、血圧 135/80 mmHg 及び脈拍数 150 bpm であった。発熱があり、体温は 103.5°F であった。胸部 X 線検査では、右下肺野に限局的な無気肺が認められ、前回検査以降に両肺門部及び傍気管部にアデノパシーが発現していた。白血球数は 36000 で左方移動を伴っていた。クレアチニンは 2.5、補正カルシウム値は 11 であった。報告されたその他の臨床検査結果は、BUN 30、クレアチニン 2.8（Grade 2）、白血球数 35.8、好中球 83%、桿状核球 9%及び D ダイマー 12.66 であった。血液ガス検査の結果、代謝性アシドーシス（Grade 4）がみられ、pH 7.28、$pCO_2$ 22、$pO_2$ 89、$HCO_3$ 10.4 であった。静脈内輸液及び鼻カニューレを用いた酸素投与が行われた。携帯用カテーテルの利用を試みて、異常な漿液は吸引された。レボフロキサシン及びセフトリアキソンの投与が開始された。被験者は集中治療室に入院した。低血圧（hypotensive、Grade 4）が認

められた。排尿はなかった。血液培養の結果、MRSA 陽性であった。敗血症（Grade 5）と思われる事象を伴う肺炎（Grade 3）と診断された。治験薬の投与は敗血症のため中止された。被験者の状態の悪化により、蘇生措置を行わない緩和ケア及び鎮痛ケアのみの実施に切り替えられた。被験者は応答しなくなり、Day 22 に死亡した。被験者の妻は剖検を許可しなかった。治験責任医師は、敗血症による死亡は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：OXYCODONE HYDROCHLORIDE、PARACETAMOL、OMEPRAZOLE、ALLEGRA-D、GUAIFENESIN、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、RANITIDINE HYDROCHLORIDE、AZITHROMYCIN、POTASSIUM、CIPROFLOXACIN、LEVOFLOXACIN、SODIUM CHLORIDE、CEFTRIAXONE SODIUM、PANTOPRAZOLE

**被験者 M20-167-0454**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要 : 被験者は肝臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高血圧、頭痛、恥骨上痛、夜間頻尿、便秘及び疲労であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、46 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 71 に、CT スキャンから、既知のリンパ節転移病変のサイズ増大及び新規リンパ節転移病変が 3 つ示された。黒色腫に対する治療をさらに実施したかどうかは不明である。被験者は Day 195 に死亡した。死因は不明と報告された。被験者は、疾患進行が確認されたため投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与は Day 64 に受けた。

併用薬：RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、OMEGA-3 FATTY ACIDS、LINUM USITATISSIMUM SEED OIL、LISINOPRIL、DILTIAZEM HYDROCHLORIDE、SPIRONOLACTONE、ESTRADIOL、CENTRUM、PROCHLORPERAZINE MALEATE、HYDROMORPHONE、LORAZEPAM、SENNA ALEXANDRINA、OXYCODONE HYDROCHLORIDE、PANTOPRAZOLE

**被験者 M20-167-0462**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は、肝臓、肺、軟部組織及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は甲状腺機能低下症、疲労、間欠性乾性咳嗽及び間欠性背部痛であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab 3 mg/kg 及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 77 に CT スキャンによる腫瘍縮小効果の評価で安定が確認され、Day 161 まで維持された。Day 161 に実施された CT スキャンでは既知の病変のサイズ増大が示された。黒色腫に対する治療

をさらに実施したかどうかは不明である。被験者は Day 302 に死亡した。死因は不明と報告された。

併用薬：LEVOTHYROXINE SODIUM、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、ANTIBIOTICS、AZITHROMYCIN、CALCIUM D3、ESCITALOPRAM OXALATE、CALCITRIOL、MVI、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、SARNA、PARACETAMOL、BENZONATATE

**被験者 M20-211-0346**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：肺臓炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：肺臓炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：肺臓炎（Grade 3）
- 有害事象［肺臓炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肺、胸壁及び縦隔リンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び Day 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 35 に、被験者は発熱、息切れ及び乾性咳嗽のために入院した。最初に被験者は肺炎と診断され、抗生物質（種類未特定）の投与を受けた。投与開始から数日後、引き続き急激な発熱が認められ、酸素飽和度の改善がみられなかった。抗生物質が変更されたが依然として効果はみられなかった。肺炎であるかどうか確信が持てなかったため、被験者は Day 40 に治験実施施設に転院した。入院時、被験者は高流量酸素、ノンリブリーザーマスク及び定流量マスクによる酸素吸入を必要とした。胸部 CT スキャンから、両肺に急性肺損傷／びまん性肺胞障害が疑われる新たなびまん性のすりガラス様陰影及び散在する結節浸潤影が示され、副作用の可能性が考えられた。Day 41 に肺臓炎（Grade 3）に対し、クリンダマイシン（600 mg）静注、シプロフロキサシン（400 mg）静注及びメチルプレドニゾロン（60 mg）静注による治療を開始した。肺臓炎のため治験薬投与は中止され、最終投与日は Day 22 であった。被験者はサルブタモール及びイプラトロピウム臭化物の投与も受けた。治療効果が認められないように思われたため、Day 42 にバンコマイシン（1 g）静注が導入された。肺疾患治療チームは気管支鏡検査を実施しないことを決定した。Day 44 までに、被験者に薬剤の効果が認められ、酸素需要量は減少し始めた。ステロイド剤の効果が最も大きいと思われたため、prednisone（60 mg）投与が開始された。その結果、抗生物質の投与は中止された。ステロイド剤を漸減し、Day 49 に被験者は良好な状態で退院した。肺臓炎は回復したと報告され、治験責任医師は本事象が治験薬投与に関連あるかもしれないと判断した。Day 77 に実施された CT スキャンでは、右胸壁の転移病変のサイズ増大が示された。Day 106、被験者は第 16 週の来院を実施した。被験者の息切れが増悪し、鼻カニューレによる常時酸素吸入を必要とした。胸部 CT スキャンにより肺虚脱を伴う大規模な右肺の胸水（Grade 3）が示された。被験者は胸腔チューブ留置及び支持療法のために入院した。Day 107 の胸部 X 線検査の結果、右肺の気胸（Grade

2）が示された。退院日及び同事象の回復日は報告されていない。胸水及び気胸の事象は治験薬最終投与後 71 日目以降に発現し、治験薬投与に関連なしと判断されたため、重篤な有害事象として報告されなかった。黒色腫に対する別の治療をさらに実施したかどうかは報告されていない。被験者は Day 252 に死亡した。死因は不明であった。

併用薬：PAROXETINE HYDROCHLORIDE、MULTIVITAMINS、PREDNISONE、OXYGEN、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM、IPRATROPIUM BROMIDE、SALBUTAMOL、CIPROFLOXACIN、CLINDAMYCIN、ENOXAPARIN SODIUM、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、VANCOMYCIN

**被験者 M20-237-0330**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、深部静脈血栓症、悪心及び腎嚢胞であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 78 に実施された CT スキャンから、肺転移病変のサイズ増大が示され、新規転移病変が筋肉内に 2 つ、胸壁に 1 つ示された。治験薬投与終了後、被験者はカルボプラチン投与を受け、サイバーナイフ放射線手術を施行された。被験者は Day 291 に死亡した。死因は不明であった。

併用薬：ALPRAZOLAM、AMLODIPINE BESILATE、PARACETAMOL、PROCHLORPERAZINE MALEATE、IBUPROFEN、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、VARENICLINE、FLURAZEPAM、HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE、CARBOPLATIN

**被験者 M20-237-0404**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は左頭頂骨、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 8[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は冠動脈疾患、高血圧、高コレステロール血症、憩室症及び変性関節疾患であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 66 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 78 に実施された CT スキャンでは、肺及びリンパ節の転移病変のサイズ増大が示された。治験薬投与終了後、被験者は黒色腫に対する手術を受けた。また、コンパッショネートユースによる Ipilimumab の投与が意図せずに行われた。被験者は Day 291 に死亡した。死因は不明であった。

併用薬：RAMIPRIL、CARVEDILOL、FUROSEMIDE、ISOSORBIDE、WARFARIN SODIUM、

ATORVASTATIN CALCIUM、AMIODARONE、FOLIC ACID、LEVOTHYROXINE、TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、BETA BLOCKING AGENTS、DIGITOXIN、CALCIUM

**被験者 M20-242-0241**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肝臓及び副腎への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。このほか、被験者には中枢神経系転移の既往があり、定位手術的照射の施行歴があった。他の重要な病歴は基底細胞癌、不整脈、腰部椎間板の疼痛（lumbar disc pain）及び高コレステロール血症であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 の投与を受けた。Day 27 に被験者に疾患進行による背部痛（lumbar back pain、Grade 2）が発現し、Day 36 に Grade 4 に悪化した。この事象に対して hydrocodone・アセトアミノフェン合剤が投与された。Day 43 に、MRI 検査の結果から疾患進行が確認された。被験者はデキサメタゾン（10 mg）静注及びモルヒネ（hydromorphone）の投与を受けた。経口モルヒネ及びフェンタニル経皮パッチの使用を開始し、治験薬投与を中止した。その後、被験者はカルボプラチン、テモゾロミド及びソラフェニブによる化学療法並びに脊椎への放射性薬剤の投与を施行された。被験者は Day 147 に死亡した。死因は不明と報告された。被験者は、疾患進行が確認されたため投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与は Day 22 に受けた。

併用薬：WARFARIN SODIUM、LAXATIVES、DOLASETRON MESILATE、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、IBUPROFEN、LORATADINE、PROPACET、ALPRAZOLAM、VICODIN、CIPROFLOXACIN、FENTANYL、MORPHINE、HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE、DEXAMETHASONE

**被験者 M20-261-0192**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、関節炎、足部の灼熱痛及び手足のニューロパチーであった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、20、41 及び 62 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 75 に MRI スキャンにより右側頭皮質に転移病変が示された。治験薬投与終了後、被験者はガンマナイフ手術及び治験薬（詳細不明）による標的薬治療を施行された。被験者は Day 723 に死亡した。死因は報告されなかった。

併用薬: ATENOLOL、MULTIVITAMINS、RAMIPRIL、ACETYLSALICYLIC ACID、PARACETAMOL、GLUCOSAMINE、ATORVASTATIN CALCIUM、EUCERIN

**被験者 M20-286-0184**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は骨、肝臓、肺、心膜、胸壁及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高脂血症、貧血、疲労、末梢性感覚ニューロパチー、夜間頻尿、右脚ブロック、著明な右軸偏位及び右室肥大の可能性であった。また、憩室炎及び結腸瘻造設の重要な既往歴があった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23、44 及び 65 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 78 に実施された CT スキャンにより、いくつかの既知の病変のサイズ増大と新たな複数の肺転移病変が示された。治験薬投与終了後、被験者は薬剤（詳細不明）及び放射性薬剤による治療を施行された。被験者は Day 500 に死亡し、死因は不明であった。

併用薬：MULTIVITAMINS、CYANOCOBALAMIN-TANNIN COMPLEX、FOLIC ACID、IRON PREPARATIONS、VITIS VINIFERA EXTRACT、OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES、ALOE VERA、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-291-0506**

- 死亡：大腸炎（Grade 5）、消化管穿孔（Grade 5）及び敗血症性ショック（Grade 5）による死亡
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 5）、消化管穿孔（Grade 5）及び敗血症性ショック（Grade 5）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 5）及び消化管穿孔（Grade 5）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 5）及び消化管穿孔（Grade 5）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：INR 異常（Grade 3）及び敗血症性ショック（Grade 5）

臨床概要：被験者は頭頚部、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は 2 型糖尿病、高血圧、深部静脈血栓症、肺塞栓症、右頚部痛、リンパ節症による疼痛、食欲減退、頭痛及び下痢（試験への組入れ前までの 3 ヵ月間、その後、回復）であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21、42 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 64 に、被験者に下痢、悪心及び嘔吐が発現した（すべて Grade 1）。Day 83 に被験者は INR 値の検査のために血液凝固専門医受診が予定されていた。被験者は肺塞栓症の既往のためにワルファリンナトリウムの投与を

受けていたが、頚部の転移性悪性黒色腫病変の切除が予定されていたため、1 週間にわたり投与を中止していた。頚部病変の外科的切除は症状緩和を目的とし、疾患進行によるものではなかった。被験者は診療所に来院する体力がなく、被験者の夫が救急車を要請した。救急車到着時の被験者の血圧は 70/30 mmHg であった。救急部門来院時、被験者は直腸出血を呈していた。被験者は受診前約 3 日間にわたり、直腸から時に血餅を含む鮮血の混じった出血が認められ、少量の下痢を伴っていた。また、悪心が多少認められたが、嘔吐はみられなかった。被験者は 2 リットルの生理食塩水の投与を受け、収縮期血圧は 100 mmHg まで上昇した。INR は 9.9（Grade 3、基準範囲：0.8～1.1）と高値であり、新鮮凍結血漿 4 単位及び濃厚赤血球 2 単位の輸血を受けた。カルシウムは 6.5 mg/dL（基準範囲：8.6～10.3）、カリウムは 2.7 mmol/L（基準範囲：3.6～5.0）といずれも低値であったため、グルコン酸カルシウム 1 アンプル及び経口カリウム補給剤 60 mEq が投与された。その他の臨床検査値異常として、ナトリウム 133 mmol/L（基準範囲：136～145）、重炭酸塩 12 mmol/L（基準範囲：22～28）、BUN 62 mg/dL（基準範囲：6～20）、クレアチニン 2.67 mg/dL（基準範囲：0.60～1.10）、総蛋白 4.3 g/dL（基準範囲：6.0～8.3）及びアルブミン 2.0 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）があった。被験者は治験薬の投与を受けていることを地域の病院の担当医師に告げず、治験責任医師に連絡を取らず、病院のスタッフも同被験者の担当腫瘍専門医に連絡を取らなかったため、下痢に対する治療アルゴリズムに従った治療が行われなかった。Day 87 に被験者の状態が悪化し始め、非アニオンギャップ代謝性アシドーシス及び呼吸窮迫が発現した。メトロニダゾール 500 mg/mL の投与が開始された。同日に実施された結腸内視鏡検査から、直腸遠位部に潰瘍を認める重度の偽膜性及び flash 又は虚血性の大腸炎が示された。生検から、急性大腸炎（Grade 5、発現日：Day 83）が確認され、限局性の粘膜びらんが認められたが、悪性疾患を裏付ける所見は認められなかった。Day 88 に実施した胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンから広範な気腹の発生が示され、穿孔と関連があると考えられた。緊急処置の施行が決定され、開腹検査の結果から急性汎大腸炎、急性腹膜炎を伴う消化管穿孔（GI perforation、Grade 5、発現日：Day 83）及び臍窩を有する 3 cm の黒色病変が右腸腰筋及び会陰に浸潤しているとの診断が確認された。結腸全摘除及び回腸瘻造設が施行され、病変が切除された。病変の病理所見は転移性悪性黒色腫と一致していた。手術後、被験者は引き続き集中治療室に在室した。被験者は敗血症性ショック（Grade 5、発現日：Day 87）を呈していると考えられ、積極的な輸液蘇生を必要とした。また、被験者は低血圧に対する昇圧剤、感染に対する抗生物質（シプロフロキサシン及びミダゾラム）、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン 50 mg、並びに息切れに対するイプラトロピウム及びサルブタモールの投与も受けた。被験者の状態は引き続き悪化し、生命維持の中止が家族によって決定された。Day 91、被験者は人工呼吸器離脱 2 時間後に死亡した。死因は敗血症性ショック、重度の偽膜性及び虚血性大腸炎並びに腹部の穿孔に関連があると判断された。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、炎症性大腸炎及び消化管穿孔（GI perforation）は治験薬投与に関連ありと判断し、敗血症は治験薬投与に関連あるかもしれないと判断し、INR 異常（supratherapeutic INR）は治験薬投与に関連なしと判断した。

併用薬：WARFARIN SODIUM、METFORMIN、LISINOPRIL、METOPROLOL、INSULIN GLARGINE、

FLUOXETINE HYDROCHLORIDE 、 PAROXETINE HYDROCHLORIDE 、 LOMOTIL 、 PROCHLORPERAZINE MALEATE 、 ONDANSETRON 、 PARACETAMOL 、 NYSTATIN 、 DIPHENHYDRAMINE 、 POTASSIUM CHLORIDE 、 SODIUM CHLORIDE 、 SALBUTAMOL W/IPRATROPIUM、FENTANYL、MORPHINE、METRONIDAZOLE、HEPARIN、CIPROFLOXACIN、INSULIN、MIDAZOLAM、RINGER-LACTATE、NOREPINEPHRINE、HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE、SALBUTAMOL SULFATE

**被験者 M20-357-1188**

- 死亡：急性肝不全（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 重篤な IERC：急性肝不全（Grade 5）
- 非重篤な IERC：肝機能検査異常（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：錯乱状態（Grade 1）、歩行障害（Grade 3）及び急性肝不全（Grade 5）

臨床概要：被験者は肺、肝臓、軟部組織及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は前立腺癌、冠動脈バイパス手術、狭心症、高コレステロール血症、高血圧及び糖尿病であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者にはベースラインで肝機能検査異常（increased liver function tests、Grade 3）が認められ、ALT が 201 U/L（基準範囲：0～47）、AST が 166 U/L（基準範囲：0～37）、LDH が 1275 U/L（基準範囲：110～250）であった。被験者は Day 1 及び Day 21 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 20 に肝機能検査異常が Grade 3 に悪化し、ALT が 313 U/L、AST が 592 U/L、LDH が 2307 U/L であった。肝臓の画像検査により進行のエビデンスが示された。リパーゼも 222.1 U/L（基準範囲：16.0～63.0）に増加した（Grade 3）。Day 21 に、被験者が歩行時に不安定であり、錯乱状態であることに被験者の家族が気づいた。被験者は Day 22 に病院を受診し、歩行障害（Grade 3）及び錯乱状態（confusion、Grade 1）のために入院した。頭部 MRI 検査は実施されなかった。Day 27 に実施した腹部超音波検査から、中期の進行性肝転移及び肺転移が示された。入院中に被験者の状態が悪化した。被験者は疼痛管理の治療を受けた。被験者は Day 33 に、疾患進行による急性肝不全（Grade 5）のために死亡した。治験責任医師は、急性肝不全による死亡及び急性肝不全を治験薬投与に関連なしと判断した。歩行障害及び錯乱状態の事象は死亡時点で持続しており、両事象も治験薬投与に関連なしと判断された。

併用薬：RAMIPRIL、ACETYLSALICYLIC ACID、BISOPROLOL、HYDROCHLOROTHIAZIDE、METFORMIN、PARACETAMOL、UBIDECARENONE、ATORVASTATIN CALCIUM、TOLTERODINE L-TARTRATE、MULTIVITAMINS、TOCOPHEROL、PROCHLORPERAZINE

**被験者 M20-360-0339**

- 死亡：骨髄線維症（Grade 5）による死亡（71 日目以降）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：骨髄線維症（Grade 5）

臨床概要:被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は深部静脈血栓症及び高血圧であった。癌に対する前治療歴として、高用量インターフェロン、BCD（ブレオマイシン + シクロホスファミド + dactinomycin）療法 1 サイクル及びシスプラチン + ダカルバジン療法 3 サイクル、それに続く放射性薬剤による補助療法があった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、19、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 75 に、CT スキャンによる腫瘍縮小効果の評価で安定が確認された。Day 252、血小板数 134 × $10^9$/L（基準範囲：150～400）の血小板減少症（Grade 1）が認められた。Day 344 には血小板減少症が Grade 3（臨床検査値の提示なし）と報告され、Day 375 には血小板減少症が Grade 4（臨床検査値の提示なし）と報告された。被験者には Grade 2 の貧血（臨床検査値の提示なし）も認められた。Day 385 には骨髄穿刺液が吸引不能であった。骨髄生検結果から骨髄異形成症候群が示され、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症及びそれに伴う骨髄線維症が最も適切な分類であると考えられた。転移性悪性黒色腫の形態学的なエビデンスは得られなかった。Day 405 に、被験者は骨髄線維症による血小板減少症（Grade 4、血小板数 10 × $10^9$/L）及び貧血［Grade 3、ヘモグロビン 68 g/L（基準範囲 : 130～170）］のために入院した。被験者は濃厚赤血球（PRBC）2 単位及び血小板 5 単位の輸血を受け、diphenylamine、アセトアミノフェン、シアノコバラミン及び葉酸の投与を受けた。Day 406 に再度実施された臨床検査では、血小板数は 39 × $10^9$/L、ヘモグロビンは 109 g/L であった。被験者はさらに濃厚赤血球 2 単位の輸血を受けた後、同日中に退院した。Day 463 に、CT スキャンにより新規転移病変が小脳に 1 つ、リンパ節に 3 つ示された。被験者は重度の骨髄機能不全のため、外来で引き続き輸血を受けた。被験者には著明な脾腫も認められた。被験者は Day 489 に自宅で死亡した。死因は骨髄線維症による心停止と報告された。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、骨髄線維症は治験薬投与に関連あるかもしれないと判断した。

併用薬:PARACETAMOL、MORPHINE SULFATE、PANADEINE CO、ZOPICLONE、CO-TYLENOL、GUAIFENESIN

**被験者 M20-381-0737**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要:被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は右僧帽筋の疼痛であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 78 に、CT スキャンからすべての既知の病変のサイズ増大が示さ

れた。黒色腫に対する治療をさらに実施したかどうかは報告されていない。被験者は Day 268 に死亡した。被験者は、疾患進行が確認されたため投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与は Day 64 に受けた。

併用薬：PARACETAMOL、PARAMOL-118、METOCLOPRAMIDE、CALAMINE、BEECHAMS ALL-IN-ONE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-384-0636**

- 死亡：腸管穿孔（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：腸管穿孔（Grade 5）
- 重篤な irAE：腸管穿孔（Grade 5）
- 重篤な IERC：腸管穿孔（Grade 5）
- 有害事象［腸管穿孔（Grade 5）］による中止

臨床概要：被験者は脾臓、直腸、腸間膜、肺、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他に重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。治験薬の投与開始前、被験者に左殿部の筋骨格痛（pain in left buttock、Grade 3）が認められ、重篤な有害事象として報告された。被験者はコデイン・パラセタモール合剤の投与を受けた。被験者は Day 1 に治験薬の投与を受けた。Day 9 に、被験者は左殿部に重度の痛みを報告し、モルヒネ投与が開始された。Day 14 に実施された脊椎の MRI スキャンから、脊椎全体にわたり骨転移が示され、仙骨、特に左側に左仙椎神経根への浸潤が考えられる広範な転移病変が認められた。Day 20 に放射性薬剤の投与が予定されたが、被験者は自宅で疼痛及び便秘のために体調がきわめて悪かったため、投与は中止され、入院した。Day 22、殿部痛に対してデキサメタゾン（8 mg 1 日 2 回）及びガバペンチンを投与したところ、被験者の状態が改善した。Day 25 に退院が予定されたが、Day 24 の夕方に病状が急変して嘔吐し、腎不全のために尿量が減少した。被験者の状態は引き続き悪化し、発熱並びに左腸骨及び恥骨上の圧痛が認められ、引き続き尿量減少がみられた。敗血症スクリーニングを実施し、輸液療法及びメトクロプラミド投与が開始された。Day 25、被験者は無熱で、頻脈を呈し、無尿となり、補液を行ったにもかかわらず、低血圧を来した。その数日前（具体的な日付の提示なし）、被験者の白血球数は 23000 であった。恥骨上の圧痛を伴う腹部膨満が認められた。腹痛も下痢も認められなかった。胸部 X 線検査から横隔膜下に腹腔内遊離ガス（free air）が示された。被験者は同日に死亡した。死因は転移性悪性黒色腫に続発した腸管穿孔と報告された。剖検は家族によって拒否された。CT スキャンのレビューから、消化管への転移に関して腸壁への浸潤を示すエビデンスは認められなかった。治験責任医師は、腸管穿孔を引き起こした可能性のある要因として、脊髄圧迫のリスクに対する高用量ステロイド剤の投与を挙げている。治験責任医師は、腸管穿孔は治験薬投与に関連あるかもしれないと判断し、殿部の筋骨格痛（buttock pain）は治験薬投与に関連なしと判断した。

併用薬：PANADEINE CO、LACTULOSE、MORPHINE SULFATE、DEXAMETHASONE、CEFUROXIME、GABAPENTIN、OMEPRAZOLE、MORPHINE、METOCLOPRAMIDE、METRONIDAZOLE、MIDAZOLAM

**被験者 M20-384-1202**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：尿路感染（Grade 2）

臨床概要：被験者は食道、左腎動脈の後方、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は狭心症、冠動脈バイパス移植、深部静脈血栓症、体重減少、疲労及び下腹部不快感であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、20、41 及び 62 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 57、被験者は疲労及び 24 時間に及ぶ発熱のために入院した。腹部及び胸部 X 線検査では異常は示されなかった。尿培養では大腸菌の増殖が認められた。被験者は尿路感染（Grade 2、発現日：Day 58）に対してアモキシシリン・クラブラン酸合剤の静脈内投与を受けた。Day 59、被験者はアモキシシリン・クラブラン酸合剤の経口投与に切り替えて、良好な状態で退院した。この事象は回復したと報告され、治験薬投与に関連なしと判断された。Day 76 に実施された CT スキャンから、いくつかの既知の病変のサイズ増大並びに肝臓、腎臓、膵臓及び腰筋への新たな転移が示された。治験薬投与終了後、被験者は化学療法剤の投与を受けた。被験者は Day 246 に死亡した。死因は不明と報告された。被験者は、疾患進行が確認されたため投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与は Day 62 に受けた。

併用薬：OMEPRAZOLE、SIMVASTATIN、PARACETAMOL、IBUPROFEN、METOCLOPRAMIDE、EL-4、SODIUM CHLORIDE、AMOXICILLIN W/ CLAVULANATE POTASSIUM、AMOXICILLIN、ANTINEOPLASTIC AGENTS

**被験者 M20-393-0769**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：頚部痛（Grade 2）、背部痛（Grade 2）、関節痛（Grade 2）、不安（Grade 3）、肺塞栓症（Grade 5）

臨床概要：被験者は悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ III、M0）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高血圧、腎結石、右鼡径部リンパ節症、関節症、喘息、ストレス及び便秘であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 43 に、被験者に頚部痛（Grade 2）、背部痛（Grade 2）及び関節痛

（Grade 2）が発現した。Day 44 には不安（Grade 3）も発現した。Day 58 に、被験者は疼痛及び不安の治療のために入院した。被験者の不安は自身の疾患を受け入れることの難しさに関連するものであり、下肢痛は悪性黒色腫によるものであった。被験者は、アルプラゾラム、プレガバリン、propoxyphene 及びアセトアミノフェンの投与を受けた。これらの事象は Day 61 に回復した。Day 64、被験者の状態が優れないため、治験責任医師は治験薬投与の中止を決定した。Day 68 に、CT スキャンから脳、肺、肝臓、リンパ節及び皮膚の新規病変の出現として示される疾患進行が確認された。治験薬投与終了後、被験者は放射性薬剤並びに fotemustine 及びダカルバジンの化学療法剤による治療を施行した。Day 113 に、被験者は呼吸困難、発熱及び無力症のために入院した。肺塞栓症（Grade 5）の事象が報告された。Day 114 に、被験者は発熱に対してアモキシシリン・クラブラン酸合剤及びシプロフロキサシンの投与を受けた。被験者は貧血に対して輸血を受け、好中球減少症に対してフィルグラスチムの投与を受けた。Day 116 に実施した血管造影により広範な肺塞栓症が確認され、エノキサパリン及びヘパリンが投与された。抗凝固薬の投与後、被験者の呼吸はほぼ正常まで回復した。しかし被験者は全身状態が低下し、Day 119 に死亡した。治験責任医師は、死亡は治験薬投与に関連ないらしいと判断し、上記の事象は治験薬投与に関連なしと判断した。

併用薬：GALENIC/PARACETAMOL/CODEINE、BROMAZEPAM、FLUTICASONE PROPIONATE W/ SALMETEROL、SALBUTAMOL、EPROSARTAN、PREGABALIN、PARACETAMOL、TETRAZEPAM、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE 、 MORPHINE SULFATE 、 LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE 、 ALPRAZOLAM 、 DI-GESIC 、 ONDANSETRON HYDROCHLORIDE 、 GENTAMICIN、AMOXICILLIN、VANCOMYCIN、SMECTA、CLOXACILLIN SODIUM、BACTRIM、APREPITANT、FOLIC ACID、LEVOFLOXACIN、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN

**被験者 M20-393-0903**

- 死亡：大腸穿孔（Grade 5）による死亡（71 日目以降）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）、消化管感染（Grade 4、最終投与後 71 日目以降）及び大腸穿孔（Grade 5）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）、消化管感染（Grade 4、最終投与後 71 日目以降）及び大腸穿孔（Grade 5）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）、消化管感染（Grade 4、最終投与後 71 日目以降）及び大腸穿孔（Grade 5）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止
- 非重篤な重度の irAE：下痢（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、

M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は静脈不全、食道逆流及び貧血であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23 及び 44 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 1 に、被験者に無力症（Grade 2）が発現した。Day 24 には悪心及び嘔吐（Grade 2）が認められ、無力症は持続していた。メトクロプラミド 10 mg 1 日 3 回の投与が開始された。Day 64 に下痢（Grade 3）が発現し、被験者は入院した。被験者は発熱（fever、重症度グレードは報告されず）に対してパラセタモールの投与を受けた。Day 64 の臨床検査結果から、白血球数 $13.54 \times 10^9$/L、好中球数 $9.97 \times 10^9$/L 及びリンパ球数 $1.81 \times 10^9$/L が示された。C-反応性蛋白（CRP）は 170.0 mg/L であった。他の臨床検査結果には特記すべきものはなかった。Day 65 に実施された直腸 S 状結腸鏡検査では、肛門の著明な炎症及び痔核とともに、うっ血性かつ微小潰瘍性の直腸炎が示された。生検検体の病理組織学的検査から急性大腸炎（Grade 3）であることが確認された。便培養は陰性であった。感染性大腸炎が疑われ、これに対してセフトリアキソン 1 g 及びメトロニダゾール 500 mg 1 日 3 回による抗生物質治療が開始されたが、改善がみられなかったため、Day 74 に経口 prednisone 65 mg 1 日 1 回投与が開始された。被験者に改善がみられはじめたが、Day 77 に新たな下痢の事象が発現した。Day 77 から Day 79 まで、メチルプレドニゾロン（120 mg 1 日 1 回）の静脈内ボーラス投与が行われ、被験者の状態が急速に改善された。下痢が治まり、経口摂取が進められた。被験者は Day 80 に退院し、在宅で経口 prednisone 65 mg 1 日 1 回投与を継続した。Day 97 に、大腸炎の事象のために治験薬投与の中止が決定された。治験薬の最終投与は Day 44 に行われた。その後 Day 98 から Day 102 まで、被験者はテモゾロミド（350 mg/日）の投与を受けた。被験者は用量 65 mg 1 日 1 回で prednisone の投与を継続した。Day 121、被験者は腹痛、食欲不振、全身性紫斑（Grade 2）、脱水（Grade 3）及び一般状態の重度の低下のために病院を受診した。腹部 CT スキャンから、急性消化管感染（GI infection、Grade 4）と一致する中等度の炎症を伴う S 状結腸壁の著明な周方向の肥厚が示された。胃腸科専門医の診察を受け、経口 prednisone 投与が中止され、ピペラシリン・タゾバクタム 4 g 静注及びシプロフロキサシン 400 mg 静注による抗生物質治療が開始された。疼痛に対してパラセタモール静注が行われた。敗血症性ショックに対して経口グルココルチコイド 30 mg 1 日 1 回が処方された。この治療に対する被験者の反応は良好であった。便培養も S 状結腸鏡検査も実施されなかった。この入院期間中、被験者は血小板減少症（thrombopenia、Grade 3）に対して 2 回の輸血を受け、貧血（Grade 3）に対してダルベポエチンアルファの投与を受け、好中球減少症（Grade 3）に対してフィルグラスチムの投与を受けた。Day 136、消化管感染は回復したと報告された。Day 161 から Day 162 まで、被験者はダカルバジン 500 mg/日の投与を受けた。Day 190 に、被験者は化学療法剤の第 2 コースの投与のために入院したが、入院時に被験者は 1 週間前に発現し、持続している食欲不振及び腹痛を訴えた。一般状態の重度の低下が認められた。腹部の触診によりびまん性の腹壁防御が示された。下痢及び便秘のいずれの症状もなかった。静脈内水分補給及びパラセタモール静注が開始された。Day 191 の CT スキャンから、気腹を伴う消化管の穿孔及び左傍結腸溝における初期の急性腹膜炎が示されたが、おそらく左結腸の病変によるものであり、虚血性で、悪性ではないと考えられた。Day 191 を発現日とする大腸穿孔（Grade 5）の事象が報告された。被験者は直近で、非ステロイド性抗炎症薬

及びシクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬のいずれの投与も受けていなかった。被験者に眼の症状は認められなかった。手術を行わないことが決定され、被験者の一般状態の重度の低下を考慮して結腸内視鏡検査は実施されなかった。Day 191 以降、モルヒネによる緩和ケアが行われた。被験者は Day 193 に死亡した。剖検は実施されなかった。死因はおそらく治験薬投与によって誘発された炎症性大腸炎の再発による大腸穿孔に起因する敗血症と考えられた。治験責任医師は、大腸穿孔は治験薬投与に関連あるかもしれないと判断し、消化管感染（GI infection）、下痢及び大腸炎は治験薬投与にたぶん関連ありと判断した。

併用薬：PROCTOLOG、SPASFON、METOCLOPRAMIDE、EPOETIN BETA、DOMPERIDONE、SMECTA、PARACETAMOL、CEFTRIAXONE、METRONIDAZOLE、POTASSIUM CHLORIDE、PREDNISONE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、TEMOZOLOMIDE

**被験者 M20-400-0119**

- 死亡：急性呼吸窮迫症候群（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：中毒性表皮壊死融解症（Grade 4）、白血球破砕性血管炎（Grade 3）、白血球破砕性血管炎（Grade 4）、急性呼吸窮迫症候群（Grade 5）
- 重篤な irAE：中毒性表皮壊死融解症（Grade 4）、白血球破砕性血管炎（Grade 3）、白血球破砕性血管炎（Grade 4）
- 重篤な IERC：中毒性表皮壊死融解症（Grade 4）、白血球破砕性血管炎（Grade 3）、白血球破砕性血管炎（Grade 4）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：痙攣（Grade 3）、肺炎（Grade 4）

臨床概要：被験者は肺転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する4[redacted]歳白人男性であった。それ以外に、被験者には中枢神経系転移の既往があり、外科的切除及び照射療法の治療歴があった。被験者の併用薬には発作の予防薬としてのラモトリギンが含まれた。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けたが、投与前に食欲減退のために入院し、非経口栄養による治療を受けた。被験者は入院中の Day 1 に治験薬の投与を受けた。被験者には食欲不振が持続していたが退院し、非経口栄養による治療が継続された。Day 12、被験者は痙攣（seizure convulsions、Grade 3）、39°C の発熱（fever、Grade 2）及び湿性咳嗽のために入院した。喀痰培養を実施し、被験者は肺炎（Grade 4）と診断された。脳の CT スキャンから、左右の大脳半球に重度の浮腫が示された。脳波には両半球にわたり広範な興奮が示された。胸部X線検査では肺病巣は示されなかった。被験者は経口シプロフロキサシン 800 mg 及びパラセタモールの投与を受けた。痙攣は Day 12 に回復し、治験薬投与に関連なしと判断された。Day 13 にラモトリギンの用量が 25 mg 1 日 3 回から 100 mg 1 日 1 回に増量された。Day 14、被験者の両脚に皮膚病変が発現し、臨床的に白血球破砕性血管炎（Grade 1）と診断された。被験者は同日午前中に安定した状態で腫瘍科に移された。

発熱（fever）及び湿性咳嗽は持続していた。しかし、腫瘍科への受け入れ後、被験者の状態が急速に低下し、酸素製剤 4～6 L/分の投与を必要とする呼吸窮迫が発現した。きわめて急速な白血球破砕性血管炎の広がりが認められ、麻疹様発疹を呈し、口腔内及び結膜の粘膜への二次的な波及が認められた。Day 15 に白血球破砕性血管炎のグレードが Grade 3 に高められた。血管炎にニコルスキー現象陽性の症状が併発してスティーブンス・ジョンソン症候群の様相を呈し、進行して中毒性表皮壊死融解症（TEN）／ライエル症候群（Grade 4）に至った。皮膚生検から角化細胞の壊死を伴う白血球破砕性血管炎であることが確認された。Day 15 に緊急に実施された胸部 CT スキャンでは肺炎病巣も膿瘍も示されなかった。被験者の呼吸窮迫のために実質の詳細な解析はできなかったが、画像から肺胞及び間質の損傷が示唆された。急性呼吸窮迫症候群（Grade 3）と診断された。セフトリアキソン及び ornidazole の静脈内投与が行われ、フロセミド（40 mg）静注による治療が開始された。疼痛に対してモルヒネが投与された。血液培養は陰性であった。Grade 3 に悪化していた皮膚血管炎に対して dexchlorpheniramine（15 mg）及びメチルプレドニゾロン（80 mg）の静脈内投与が行われた。Day 15 に被験者に錯乱状態（confusion、Grade 3）が発現し、昏睡（comatose、Grade 3）に至った。臨床検査結果から、ALT 73 U/L（基準範囲：41 未満）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）106 U/L（基準範囲：60 未満）、LDH 740 U/L（基準範囲：240～450）、総ビリルビン 12.1 µmol/L（基準範囲：17 未満）、直接ビリルビン 5.8 µmol/L（基準範囲：5.1 未満）、ナトリウム 137 mmol/L（基準範囲内）（基準範囲：135～145）、クレアチニン 69 µmol/L（基準範囲内）（基準範囲：60～104）、カルシウム 2.08 mmol/L（基準範囲：2.15～2.60）、グルコース 6.8 mmol/L（基準範囲：3.9～6.1）、CRP 229 mg/L（基準範囲：8 未満）及びアルブミン 39.1 g/L（基準範囲：48.6～49.7）が示された。血清蛋白電気泳動から、32.8 g/L（基準範囲：38～46）の低アルブミン血症、3.6 g/L（基準範囲：0.8～2.6）の高 α1-グロブリン血症、及び 2.9 g/L（基準範囲：6.4-13）の低 γ グロブリン血症が示された。また、0.27 g/L（基準範囲：0.15 未満）の蛋白尿も認められた。Day 16、白血球破砕性血管炎が Grade 4 に悪化し、午前中に脚に新規皮膚病変が認められ、午後には全身に広がった。血液培養は引き続き陰性であった。被験者の一般状態が急速に低下し、被験者の管理は酸素製剤及びモルヒネの増量による対症療法のみとなった。被験者は Day 18 に急性呼吸窮迫症候群により死亡した。剖検は実施されなかった。中毒性表皮壊死融解症（ライエル症候群／TEN、Grade 4）及び白血球破砕性血管炎の事象は死亡時点まで持続していた。治験責任医師は、急性呼吸窮迫症候群、中毒性表皮壊死融解症及び白血球破砕性血管炎の事象は治験薬投与にたぶん関連ありと判断した。さらに治験責任医師は、ラモトリギンがライエル症候群／TEN の原因となったと判断し、ピコスルファートについては類似の症例は報告されていないが、シプロフロキサシン及びピコスルファートをライエル症候群／TEN に関連した可能性のある被疑薬と判断した。肺炎は死亡時点で持続しており、治験薬投与に関連なしと判断された。

併用薬：POTASSIUM CHLORIDE、LAMOTRIGINE、OMEPRAZOLE、SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION、PROPOFAN、ALPRAZOLAM、MACROGOL、PARACETAMOL、CIPROFLOXACIN、HEPTAMINOL HYDROCHLORIDE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、HEXALYSE、MORPHINE、CEFTRIAXONE、ORNIDAZOLE、PHYTOMENADIONE、

METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、OXYGEN、MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE、CHLORPHENAMINE MALEATE、HYOSCINE、FUROSEMIDE、CHIBROXINE

**被験者 M20-401-0938**

- 死亡：昏睡（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：昏睡（Grade 5）

臨床概要：被験者は肺及び肝臓への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。他に重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）＋gp100 ワクチン併用療法を Day 1 及び 22 に受けた。Day 26、被験者は呼吸困難（Grade 3）、傾眠（Grade 3）及び錯乱状態（confusion、Grade 4）のため入院した。治験責任医師によると、既存の皮膚病変の悪化も認められていた。被験者はミダゾラム塩酸塩、モルヒネ及び酸素製剤の投与を受けたが、昏睡に陥り、入院から 2 時間後に死亡した。昏睡の原因は不明であった。臨床検査及び画像検査は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。治験責任医師の報告によると、昏睡の原因は疾患進行又は緩和ケアに用いられたモルヒネのいずれかである可能性があった。治験責任医師は、昏睡は治験薬投与と関連ないらしいと判断し、呼吸困難、傾眠及び錯乱状態（confusion）は治験薬投与と関連なしと判断した。疾患進行に対する評価は治験責任医師から報告されなかった。

併用薬：PARACETAMOL、MORPHINE、LANSOPRAZOLE、DOMPERIDONE、MACROGOL、ENOXAPARIN SODIUM、EPOETIN ALFA、CLOXACILLIN、FUROSEMIDE、SPIRONOLACTONE、OXYGEN、HYALURONIC ACID、MICROLAX、NORMACOL

**被験者 M20-419-0620**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：全身健康状態低下（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、肺、後腹膜／腸間膜、腸骨及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。また、被験者には中枢神経系転移の既往があり、全脳照射の治療歴があった。他の重要な病歴は動脈性高血圧及び腹水であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）＋gp100 ワクチン併用療法を Day 1 及び 22 に受けた。Day 29、腹水の悪化（Grade 3）が認められ、穿刺が行われた。Day 33、CT 検査の結果、肝病変の増大、新たな胸水及び腹水の悪化が認められた。治験薬の投与は、疾患進行のため中止された。Day 36 及び 38、胸腔穿刺が行われた。Day 52 に穿刺、Day 53 に胸腔穿刺が再度実施された。Day 59、化学療法薬（カルボプラチン）の投与が開始され、Day 60、ソラフェニブ及びパクリタキセルが追加投与された。Day 63、被験者は全身健康状態低下（Grade 3）のため入院した。CRP が 5.8 mg/dL（基準範囲未報告）であり、発熱性好中球減少

症（neutropenic fever、Grade 3）が認められた。Day 65、下痢（Grade 2）の発現により、被験者はひどく衰弱した。不眠症（Grade 3）も発現した。ソラフェニブの投与を中止したところ、下痢は改善した。発熱性好中球減少症に対してピペラシリン・combactam 及びロキシスロマイシンが投与された。腹水穿刺が 3 回実施され、各回 2～3 L の排液が行われた。不眠症に対してロルメタゼパムを処方したところ、良好な結果が得られた。Day 74、有害事象は回復し、被験者は良好な全身健康状態で退院した。被験者の全身健康状態低下（deterioration in general physical health）は治験薬投与と関連ないらしいと判断された。被験者はその後、更にカルボプラチン、パクリタキセル及びソラフェニブの化学療法薬の投与を受けたが、効果は不明であった。Day 307、被験者は死亡した。死因は不明と報告された。被験者は疾患進行が確認されたため、投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与日は Day 22 であった。

併用薬：BISELECT、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、OTHER NUTRIENTS、LORMETAZEPAM、MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE、PANTOPRAZOLE SODIUM、CARBOPLATIN、PACLITAXEL、DEXAMETHASONE、SORAFENIB TOSILATE、MIRTAZAPINE、PIPERACILLIN SODIUM、ROXITHROMYCIN、SULBACTAM SODIUM、QUETIAPINE FUMARATE、POTASSIUM CHLORIDE、BISOPROLOL FUMARATE、POTASSIUM

**被験者 M20-419-0867**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肝臓及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高脂血症、遺伝性表皮水疱症及び基底細胞癌であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は gp100 ワクチンの投与を Day 1、22、48 及び 64 に受けた。Day 78、CT 検査にて複数の肝病変の増大が認められた。治験薬の投与終了後に外科手術が実施され、イミキモド、テモゾロミド・ソラフェニブ、ビンデシン及び放射性薬剤が投与された。Day 743、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：COMBIGAN、LATANOPROST、METAMIZOLE、SIMVASTATIN、GRANISETRON HYDROCHLORIDE、DEXAMETHASONE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、CHOLINE STEARATE、IMIQUIMOD、VINDESINE、METOCLOPRAMIDE

**被験者 M20-426-1133**

- 死亡：多臓器不全（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）、多臓器不全（Grade 5）、腹膜炎（Grade 5）、大腸穿孔（Grade 4）

- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）、多臓器不全（Grade 5）、大腸穿孔（Grade 4）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）、多臓器不全（Grade 5）、大腸穿孔（Grade 4）
- 有害事象［下痢（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、副腎、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、貧血、側弯症による背部痛及び胆嚢結石症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1、22 及び 43 に受けた。被験者は休日に米国を訪れた。特に下痢に関して調子が悪くなった場合の対処法について被験者に説明が行われた。被験者は調子が悪くなった場合には米国で医師の診察を受けるよう指示され、ステロイド薬の投与が必要になる可能性がある旨の説明を受けた。軽度の下痢が発現した場合に備えて、治験責任医師と治験依頼者の連絡先が被験者に知らされ、アトロピン・diphenoxylate が処方された。被験者は米国に発つ前の Day 44 に 1 日 3～4 回の排便を報告したが、米国に滞在中の Day 48 に頻度が増すまでは調子が良かった。Day 50、被験者はアトロピン・diphenoxylate の服用を開始したが、米国の医師や治験依頼者、治験責任医師には連絡しなかった。Day 63 の夜、被験者の妻が被験者の帰宅後すぐに治験責任医師に電話で報告したところによると、被験者は食べることができず、気分が優れず、部分的に血を帯びた便が 1 日 5～6 回認められた。被験者は翌日まで入院を拒んだ。Day 64 に入院した際に下痢（Grade 3）が認められ、performance status が不良であった。治験薬の投与は下痢のため中止され、最終投与日は Day 43 であった。静脈内輸液及びデキサメタゾンの静脈内投与が実施された。入院したその日のうちに急性腹症が発現した。CT 検査の結果、結腸穿孔が原因と考えられる大量の遊離ガスが認められた。緊急開腹術を実施したところ、悪臭を伴う重大な膿性腹水（排液済み）のほか、S 状結腸及び回腸に浸潤する癌腫が腹膜の広範囲に認められた。腹膜炎（Grade 5）の原因は、S 状結腸の穿孔（大腸穿孔、発現日：Day 66、Grade 4）であった。結腸の広範囲に虚血が認められた。S 状結腸が切除され、結腸瘻造設が実施された。切除標本の組織学的検査にて病勢が亢進した重度の潰瘍性大腸炎及び穿孔、並びに類上皮細胞新生物の漿膜面への浸潤が認められた。外科手術実施後に心肺の機能不全が認められたため、挿管及び人工呼吸器の装着が継続された。重度の代謝性アシドーシス及び電解質失調（imbalanced electrolytes）が認められ、ナトリウム 128 mmol/L（基準範囲：134～146）、カリウム 3.0 mmol/L（基準範囲：3.4～5.2）であった。クレアチニンが 4.19 mg/dL（基準範囲：1.2 未満）に増加しており、CRP は 31.77 mg/dL（基準範囲：0.5 未満）であった。重度の凝固障害のほか、腎臓及び肺の機能不全が認められた。術後にストーマからの排泄は認められなかった。ストーマは濃い青黒色に見え、大腸全体の虚血を示していた。Day 65 のうちに被験者の妻と治療目標についての詳細な話し合いが行われた。悪性疾患の重症度を考慮し、治療は鎮痛剤の投与に留め、被験者の蘇生や治療の延期を試みないこととした。Day 65 の夜に被験者の状態は更に悪化した。顕著な低血圧が認められ、肺及び腎臓の機能が急激に低下した。Day 66 の朝、腹膜炎による多臓器不全の発現後に被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、多臓器不全、腹膜炎、大腸穿孔及び下痢は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：RAMIPRIL、DICLOFENAC、METAMIZOLE、GENTAMICIN、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、PARACETAMOL、ONDANSETRON、DALTEPARIN SODIUM、DEXAMETHASONE、FUROSEMIDE、HYOSCINE BUTYLBROMIDE、FENTANYL、PROPOFOL、THIOPENTAL SODIUM、CEFUROXIME、METRONIDAZOLE、POTASSIUM CHLORIDE、AKRINOR、CISATRACURIUM BESILATE、SUXAMETHONIUM CHLORIDE、MORPHINE SULFATE、REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE、NOREPINEPHRINE HYDROCHLORIDE、ACETYLCYSTEINE、PANTOPRAZOLE SODIUM、MIDAZOLAM

**被験者 M20-433-0608**

- 死亡：感染（Grade 5）、腎不全（Grade 5）、敗血症性ショック（Grade 5）による死亡（71日目以降）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：感染（Grade 5）、腎不全（Grade 5）、敗血症性ショック（Grade 5）
- 有害事象［血中クレアチニン増加（Grade 2）］による中止
- 非重篤な重度の IERC：肝毒性（Grade 3）、胃出血（Grade 3）、発疹（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：嘔吐（Grade 3）

臨床概要：被験者は複数の皮下転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は関節リウマチ（試験の約 4 ヵ月前までメトトレキサートを投与）、高血圧、重度の背部痛、肝嚢胞及び胆嚢結石症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を Day 1、21 及び 42 に受けた。Day 58、1 週間前に発現した嘔吐（Grade 3）のため、被験者は入院した。さらに、食欲減退（anorexia、Grade 2）、血中クレアチニン増加（increased creatinine、Grade 2）、下痢（Grade 1）、低血圧（Grade 1）及び発熱（fever、Grade 1）が認められた。静脈内補液が行われた。臨床検査の結果は、ナトリウム 131 mmol/L（基準範囲：135～145）、カリウム 2.7 mmol/L（基準範囲：3.5～5.5）、カルシウム 2.09 mmol/L（基準範囲：2.1～2.6）、AST 38 U/L（基準範囲：14～35）、ALT 33 U/L（基準範囲：9～32）、GGT 44 U/L（基準範囲：12～43）、LDH 1362 U/L（ベースライン値：293 U/L、基準範囲：213～618）、アミラーゼ 139 U/L（基準範囲：30～110）、リパーゼ 471 U/L（基準範囲：23～300）、クレアチニン 3.28 mg/dL（基準範囲：0.5～1.1）、尿素 111 mg/dL（基準範囲：15～36）であった。胸部 X 線検査では、浸潤影の所見は認められなかった。治験薬の投与は血中クレアチニン増加（increased creatinine、Grade 2）のため中止された。初めにアモキシシリン・クラブラン酸及びアミカシンが投与された。血液培養にてコアグラーゼ陰性ブドウ球菌、エンテロバクター及びトルロプシス・グラブラタが認められた。感染（Grade 5、発現日：Day 58）が報告されたため、ピペラシリン・タゾバクタムの投与に変更された。スパイク熱が持続したため、バンコマイシン及びフルコナゾールが追加投与された。Day 64、腎不全（renal insufficiency、Grade 3）が報告された。クレアチニンは 6 mg/dL であった。Day 65、1 週間に 2 回の血液透析が開始された。Day 68、血液検査の結果、

ヘマトクリット 36.6%（基準範囲：35～46）、ヘモグロビン 11.90 g/dL（基準範囲：12.0～16.0）、白血球数 6540/$mm^3$（基準範囲：4000～10000）、好中球 72.7%であった。Day 81、心電図検査にて心房細動（Grade 2）が認められ、135/分の洞調律であった。心エコー像からは心内膜炎の確定には至らなかった。ジゴキシンが投与され、心房細動は回復した。同時期に発疹（toxic exanthema、Grade 3）が報告された。治療内容は不明であった。本事象は回復したと報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 82、薬剤性の肝毒性（Grade 3）が報告された（臨床検査結果未報告）。本事象は持続しており、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 83、副鼻腔の CT 検査が実施されたが、敗血症の原因としての副鼻腔炎の所見は認められなかった。Day 89、筋電図検査にて軸索型多発ニューロパチー（Grade 2）が認められた。アミトリプチリン及びチアミンが投与された。Day 90、急性の吐血が認められたため、食道胃十二指腸内視鏡検査が実施された。咽頭、口腔、食道遠位部及び胃噴門部に鮮血がみられたが、出血源の活動性病変は認められなかった。トラネキサム酸が投与され、同日に止血に至った。Day 91、胃出血（Grade 3）が報告された。Day 101、デュプレックス超音波検査では、下肢の血管に異常は認められなかった。発熱及び悪寒が再発したため、ボリコナゾールとアムホテリシン B の投与に変更され、メロペネムが追加投与された。その他の介入として、携帯型カテーテルの抜去及び Gabboral による腸洗浄が実施された。黄疸の増強、ピリピリ感及び肝機能検査値の上昇が認められるようになった。リファンピシン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムが追加投与された。Day 103 頃、超音波検査の結果、総胆管の直径がわずかに増加していた。内視鏡的逆行性胆道膵管撮影では結石症は認められなかった。Day 106、経食道心エコーが実施されたが、心内膜炎の所見は認められなかった。Day 107、すべての抗生物質の投与中止が決定された。同時に透析用のカテーテルも抜去された。長期留置型カテーテルが挿入された。数日後、新たに発熱が認められ、血液培養の結果、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性であった。バンコマイシンの投与が再開された。尿培養の結果、エンテロバクターが陽性であった。Day 111、膿尿が認められたため、クロルヘキシジンによる膀胱洗浄が行われた。抗生物質、抗真菌薬及び補助薬の投与にもかかわらず、被験者は Day 123 に腎不全（発現日：Day 64）、重度の感染（発現日：Day 58）及び敗血症性ショック（発現日：Day 65）により、多臓器不全に至り死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、重度の感染、敗血症性ショック及び腎不全は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。嘔吐は死亡時点まで持続しており、治験薬投与と関連なしと判断された。胃出血は治験薬投与と関連ないらしいと判断され、肝毒性及び発疹は治験薬投与と関連なしと判断された。

併用薬：SIMVASTATIN、LOSARTAN POTASSIUM、TENORETIC、OMEPRAZOLE、PIP/TAZO、FLUCONAZOLE、VANCOMYCIN、AMPHOTERICIN B、VORICONAZOLE、DIGOXIN、AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE、THIAMINE HYDROCHLORIDE、MEROPENEM、BACTRIM、LINEZOLID、RIFAMPICIN、PROGLUMETACIN、TRAMADOL HYDROCHLORIDE、AMOXICILLIN、NULYTELY、I.V. SOLUTIONS、AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM、AMIKACIN SULFATE、TRANEXAMIC ACID

**被験者 M20-433-1045**

- 死亡：血管障害（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：浮腫（Grade 3）及び血管障害（Grade 5）
- 有害事象［呼吸困難（Grade 4）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：呼吸困難（Grade 2）及び呼吸困難（Grade 4）

臨床概要：被験者は肝臓、脾臓、腹部及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は遺伝性ヘモクロマトーシス、高血圧、軽度の呼吸困難及び軽度の下肢浮腫であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を Day 1 に受けた。Day 2、体重増加（weight gain、Grade 1）が認められるようになった。Day 7、被験者は呼吸困難の悪化（Grade 2）及び浮腫の悪化（Grade 3）のため入院した。身体的検査の結果、重度の浮腫が下肢及び腕の両側に認められ、3 週間に 15 kg 超の顕著な体重増加（weight gain、Grade 2）が認められた。腹部超音波検査では腹水は認められなかった。動作時の腰部痛及び嘔吐も認められた。同日に実施された臨床検査の結果は、AST 64 U/L（基準範囲：0～37）、ALT 51 U/L（基準範囲：7～40）、GGT 153 U/L（基準範囲：12～64）、ALP 165 U/L（基準範囲：30～120）、アルブミン 2.9 g/dL（基準範囲：3.4～4.8）及び CRP 13 mg/dL（基準範囲：0～0.5）であった。凝固検査及び培養検査は実施されなかった。肝機能検査値異常は治験の開始前から認められており、治験責任医師によると、急速に進行した劇症性の転移性黒色腫と関連していた。造影 CT 検査では、両側胸水、大量の右腋窩リンパ節の集塊及び心嚢液が認められ、心臓容積は正常であった。被験者は治験責任医師により血液量減少症と軟部組織の広範な浮腫を特徴とする血管漏出症候群と診断された。フロセミド及びエノキサパリン（予防）の投与が開始された。Day 13、臨床検査の結果は、ヘモグロビン 11.0 g/dL（基準範囲：13.3～17.7）、ヘマトクリット 32.2%（基準範囲：39.8～52.2）、白血球数 11.49 × $10^6$/μL（基準範囲：4～10）、尿素 0.72 g/L（基準範囲：0.13～0.43）、尿酸 8.6 mg/dL（基準範囲：3.4～7.0）、総蛋白 5.5 g/dL（基準範囲：3.4～4.8）、アルブミン 2.9 g/dL（基準範囲：3.4～4.5）、カリウム 4.6 mmol/L（基準範囲：3.6～4.8）、AST 92 U/L、ALT 57 U/L、GGT 215 U/L、ALP 195 U/L、CRP 13.0 mg/dL、酸素分圧 65.4 mmHg（基準範囲：83～108）、重炭酸塩 26.9 mmol/L（基準範囲：22～26）、酸素飽和度 92.9%（基準範囲：94～98）であった。Day 15、胸部 X 線検査の結果、胸水が依然として認められた。フロセミドの投与が継続された。Day 16、アルブミンが投与された。Day 18、胸部 X 線検査の結果、心拡大、横隔膜右天蓋の最上部の挙上及び背側下部に少量の胸水が両側に認められた。心エコー像から心嚢液貯留が認められたが、タンポナーデはみられなかった。血管造影 CT では肺塞栓症を示す所見は認められなかった。臨床検査の結果は、白血球数 22.11 × $10^6$/μL、ナトリウム値 135 mmol/L（基準範囲内）、カリウム 5.9 mmol/L、クレアチニン 1.21 mg/dL（基準範囲：0.62～1.14）、AST 128 U/L、ALT 64 U/L、GGT 292 U/L、ALP 245 U/L、CRP 14.2 mg/dL、甲状腺刺激ホルモン 4.7 μU/mL（基準範囲：0.27～4.2）、遊離トリヨードサイロニン（free T3）1.2 pg/mL（低値）（基準範囲：2.5～4.3）、遊離サイロキシン（free T4）0.7 ng/dL

（低値）（基準範囲：0.9～1.7）であった。Day 19 の臨床検査の結果は、白血球数 24.29 × $10^6$/μL、カリウム 6.0 mmol/L、尿素 1.56 g/L、クレアチニン 1.77 mg/dL、CRP 21.1 mg/dL であった。高用量のフロセミドとアルブミンが Day 18 及び 19 に静脈内投与されたが、効果は認められなかった。Day 19 に投与されたその他の薬剤は、メチルプレドニゾロン、イプラトロピウム及びブメタニド（静脈内）、並びに呼吸困難の悪化（Grade 4）を伴う疼痛に対するモルヒネであった。治験薬の投与は呼吸困難のため中止された。被験者の状態は急速に悪化し、Day 20 に死亡した。死因は血管障害と報告された。培養検査及び剖検は実施されなかった。治験責任医師は、血管障害及び浮腫は治験薬と関連あるかもしれないと判断し、呼吸困難は治験薬と関連ないらしいと判断した。

併用薬 : OMEPRAZOLE、IBUPROFEN、AMLODIPINE BESILATE、PARACETAMOL、TRAMADOL HYDROCHLORIDE、FUROSEMIDE、ENOXAPARIN SODIUM、FENTANYL、ALIZAPRIDE、IPRATROPIUM BROMIDE、NULYTELY、BUMETANIDE、MORPHINE、SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE、MORPHINE SULFATE、ALBUMIN HUMAN、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE

**被験者 M20-433-0610**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者はリンパ節及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高コレステロール血症、心筋梗塞、冠動脈バイパス手術及び疲労であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1 及び 23 に受けた。Day 43、CT 検査にてリンパ節の新たな病変と肺への新たな複数の転移が認められた。治験薬の投与は疾患進行のため中止された。Day 127、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：ACETYLSALICYLIC ACID、CLOPIDOGREL、SIMVASTATIN、CARVEDILOL、MOLSIDOMINE、TRIAZOLAM、LORAZEPAM、PARACETAMOL、CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE、METHYLPREDNISOLONE、NULYTELY、AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-442-1092**

- 死亡：ギラン・バレー症候群（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：ギラン・バレー症候群（Grade 5）
- 重篤な irAE：ギラン・バレー症候群（Grade 5）
- 重篤な IERC：ギラン・バレー症候群（Grade 5）

臨床概要：被験者は肝臓、肺、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン

時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は肥満、右腕浮腫及び糖尿病（8 年前に診断され、メトホルミン、グリメピリド及びインスリングラルギンにより治療）であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1、22、43 及び 64 に受けた。被験者の家族の報告によると、試験を開始した頃から被験者に軽度の神経学的症状がみられるようになり、椅子から立ち上がることが困難である、運転中にアクセルペダルから足が外れる、手に持った物が落ちる、家具を避けて歩くことができずにぶつかることが多くなるなどの症状がみられた。これらの症状が本試験での投与開始前からみられていたのか、開始後にみられるようになったのかは不明であった。Day 77、CT 検査にて既存の病変の増大が認められた。Day 89 に手足の錯感覚、Day 92 に運動障害が認められるようになった。Day 94、被験者は過去 1 週間に歩行困難、下肢脱力及び手足の錯感覚の増大（Romberg 徴候陽性、病的反射あり）がみられたため入院した。鑑別診断名として脳転移、頚髄症、ギラン・バレー症候群（GBS、Grade 5）及び腫瘍随伴症候群が挙げられた。臨床検査の結果は、赤血球沈降速度 55 mm/h（基準範囲：1～20）、CRP 47.4 mg/L（基準範囲：0.8～8.0）、ヘモグロビン 7.9 mmol/L（基準範囲：8.4～10.9）、血清グルコース 15.9 mmol/L（基準範囲：3.5～7.1）であった。血清からはカンピロバクターは検出されなかった。ビタミン B 及び甲状腺の検査値は正常であった。症状の発現前にウイルス感染や胃腸感染は認められていなかった。事象発現の 2 週間前に下肢の注射部位に化膿性のせつが認められたが、抗生物質を投与せずに治癒した。被験者は治験薬のペプチドワクチン以外のワクチンの投与を受けておらず、自己免疫疾患の既往はなかった。Day 98、呼吸困難（Grade 1）が発現した。同日に実施された筋電図検査にて遠位及び近位軸索の障害が認められ、GBS の診断と一致した。免疫グロブリン（30 mg 1 日 3 回）の静脈内投与が開始された。腰椎穿刺の結果、脳脊髄液に数個のリンパ系細胞がみられたほか、グルコースの増加及び蛋白の軽度増加が認められたが、腫瘍細胞は認められなかった。免疫グロブリン製剤の投与により一時的な改善が認められたが、その後、被験者の状態は悪化した。Day 102、呼吸困難が Grade 2 に悪化した。利尿目的でフロセミドが静脈内投与されたが、呼吸は改善しなかった。疾患進行のため、被験者の家族は補助換気を実施しないことを決定した。Day 102、被験者は GBS による呼吸不全のため死亡した。剖検の結果、被験者は広範囲に転移した悪性黒色腫に随伴する GBS の臨床像を呈して死亡したと結論付けられた。治験責任医師は、ギラン・バレー症候群は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：NADROPARIN、PARACETAMOL、IMMUNOGLOBULIN、MORPHINE、FUROSEMIDE

**被験者 M20-491-0075**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肺、軟部組織、傍気管部及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は高血圧及びくも膜嚢胞であった。使用した併用薬は下記のとおりで

あった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）+ gp100 ワクチン併用療法を Day 1、22、43 及び 63 に受けた。Day 77、CT 検査にて既存の複数の病変の増大と共に腎臓に新たな病変が認められた。治験薬の投与終了後に放射性薬剤及び化学療法薬（fotemustine）が投与された。Day 250、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬:HYDROCHLOROTHIAZIDE W/LOSARTAN、ATENOLOL、ONDANSETRON、LORATADINE、TRAMADOL、TYLEX、ENALAPRIL

**被験者 M20-491-0695**

- 死亡：敗血症（Grade 5）による死亡
- 有害事象［胆嚢炎（Grade 3）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：低アルブミン血症（Grade 3）、胆嚢炎（Grade 3）、貧血（Grade 2）、発熱（Grade 1）、腹痛（Grade 2）、全身性浮腫（Grade 3）、敗血症（Grade 5）

臨床概要：被験者は肝臓、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は骨痛及び嘔吐であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を Day 1、25 及び 46 に受けた。Day 46、ヘモグロビン 9.3 g/dL（基準範囲：11.5～15.5）、アルブミン 1.6 g/dL（基準範囲：3.7～4.9）であった。Day 50、被験者は嘔吐、便秘、腹痛及び疲労のため入院した。浣腸剤を直腸に投与したところ、便秘は持続したが改善した。貧血（Grade 2）に対して濃厚赤血球 3 単位及びアルブミン 3 バイアルが投与された。Day 51、急性胆嚢炎（Grade 3）及び低アルブミン血症（Grade 3）が報告された。治験薬の投与は胆嚢炎のため中止された。胆嚢炎の診断は担当外科医からの情報に基づくものであった。胆石の存在を裏付ける診断検査の結果は提供されず、入手できなかった。抗生物質の投与に関する報告はなかった。胆嚢炎と肝転移の関連性は否定できなかった。Day 64、被験者は退院し、胆嚢炎と貧血は回復したと報告された。低アルブミン血症は継続していると報告された。胆嚢炎及び低アルブミン血症はいずれも治験薬投与と関連なしと判断された。Day 67、被験者は発熱（Grade 1）、腹痛（Grade 2）及び全身性浮腫（Grade 3）のため再入院した。Day 68、臨床検査の結果は、血小板数 88,800/$mm^3$、ヘモグロビン 7.9 g/dL、INR 1.44、「プロトロンビン活性」53%であった。入院中に貧血、錯乱及び左下肢痛が認められた。発熱は腸閉塞、及び敗血症を伴う腎機能不全の結果として生じたと思われた。治療薬は、腹痛に対するトラマドール、スコポラミン、モルヒネ硫酸塩、全身性浮腫に対するアルブミン、フロセミド、敗血症に対するヒマシ油、シプロフロキサシンであった。Day 74、被験者は敗血症（Grade 5）であると臨床的に診断された。Day 75、被験者は敗血症のため死亡した。死亡診断書には死因として肝転移及び悪性黒色腫が記載されていたため、死亡の一因として疾患進行が追加された。治験責任医師は、死亡及び敗血症は治験薬投与と関連なしと判断した。発熱、腹痛及び全身性浮腫は死亡時点まで持続しており、これらの事象も治験薬投与と関連なしと判断

された。

併用薬：METOCLOPRAMIDE、MORPHINE SULFATE、TRAMADOL、ONDANSETRON、RED BLOOD CELLS、ALBUMIN、FUROSEMIDE、OXYGEN、HYDROCORTISONE、METAMIZOLE SODIUM、HYOSCINE、VITAMIN K NOS、RANITIDINE、AMINOPHYLLINE、CIPROFLOXACIN、LACTULOSE、POTASSIUM CHLORIDE、MIDAZOLAM、DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION

**被験者 M20-493-0577**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は皮膚及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 3[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は肥満及び高血圧であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は gp100 ワクチンの投与を Day 1、22、43 及び 64 に受けた。Day 78、CT 検査にて既存の病変の増大が認められた。Day 109 に再度実施された CT 検査にて腹壁及び大腿前部に新たな病変が認められた。治験薬の投与終了後に被験者は化学療法薬の投与を受けた。Day 543、被験者は死亡した。死因は不明であった。

併用薬：なし

**被験者 M20-495-0558**

- 死亡：敗血症性ショック（Grade 5）による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：敗血症性ショック（Grade 5）
- 有害事象［敗血症性ショック（Grade 5）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：深部静脈血栓症（Grade 3）、リンパ浮腫（Grade 3）、肺炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は副腎、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は右側鼡径部及び腋窩リンパ節症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は gp100 ワクチンの投与を Day 1 及び 24 に受けた。Day 32、被験者は下肢及び右腕のリンパ浮腫（Grade 3）、並びに右腕の深部静脈血栓症（Grade 3）のため入院した。ドップラー心エコーにて右大腿、脛骨及び腓骨血管の深部静脈血栓症、並びに右腋窩及び鎖骨下血管の血栓症が認められた。同日に実施された臨床検査の結果は、ヘモグロビン 8 g/dL、白血球数 72,000/$mm^3$、好中球 76.5%、単球 12.2%、リンパ球 9.7%、血小板 184,000/$mm^3$ であった。エノキサパリン（60 mg）が連日皮下投与された。治験責任医師は、下肢のリンパ浮腫は腫瘍により圧迫されたことによる可能性が高いと考えた。Day 37、胸部 X 線検査の結果、肺の 3 分の 2（下側）の両側に陰影が認められ、

肺炎（Grade 3）の診断と一致した。（ベースラインの胸部 X 線検査の結果は正常であった。）アミカシン及びセフロキシムの静脈内投与、並びに静脈内輸液が行われた。同日に実施された関連する臨床検査の結果は、ヘモグロビン 7.5 g/dL、白血球数 12.3 × $10^3$/μL（桿状核球 8%、分葉核球 68%）、血小板 141,000/$mm^3$、INR 5.86、活性化部分トロンボプラスチン時間 73、血清尿素 79 mg/dL、クレアチニン 0.9 mg/dL、ナトリウム 131 mEq/L、カリウム 5.9 mEq/L、ビリルビン 2.0 mg/dL、AST 289 U/L、ALT 140 U/L、D ダイマー7.31 mg/L であった。動脈血液ガスは、pH 7.33、$pCO_2$ 19、$pO_2$ 66、$HCO_3$ 10、酸素飽和度 92%であった。心電図検査は実施されなかった。血液培養の結果は陰性であった。Day 37、低血圧が突如発現し、意識レベルの低下がみられた。被験者は心停止に至り、死亡した。本事象のため治験薬の投与は中止された。治験責任医師は、得られているデータは肺炎又は肺塞栓症による敗血症と一致していると判断した。本事象が突如発現したことから、広範囲の肺塞栓症の可能性が考えられたが、推測にすぎず、診断を確定することはできなかった。敗血症及び肺塞栓症の可能性のほか、治験責任医師は、治験薬投与による全身性炎症反応の可能性を否定できなかった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、死亡に至った敗血症性ショック（Grade 5）は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。リンパ浮腫及び深部静脈血栓症は死亡時点まで継続しており、治験薬投与と関連なしと判断された。

併用薬：PARACETAMOL、HEPARIN、ENOXAPARIN、WARFARIN、METAMIZOLE SODIUM、AMIKACIN、CEFUROXIME SODIUM、SODIUM CHLORIDE

**被験者 M20-497-0082**

- 死亡：敗血症による死亡（70 日目以内）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：癌疼痛（Grade 3）、限局性感染（Grade 3）及び敗血症（Grade 5）

臨床概要：被験者は肺、リンパ節、軟部組織及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳ヒスパニック系男性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。その他の重要な病歴として左鼡径部の転移病変の感染があり、これに対する処置としてメトロニダゾールが投与された。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 64 に、両下肢に潰瘍性腫瘍病変が認められたため、両腕にワクチンのプラセボの投与を受けた。Day 77 に、被験者は右鼡径部の病変の癌疼痛（Grade 3、発現日：Day 76）のために入院した。身体的診察の結果、両側鼡径部リンパ節腫大、壊死及び化膿性分泌物を伴う左下肢リンパ節、並びに下肢の浮腫が明らかになった。臨床検査結果は、白血球数 9.81 × $10^3$/μL（基準範囲：3.30～9.60）、好中球絶対数 8.35 × $10^3$/μL（基準範囲：1.80～7.80）、リンパ球絶対数 0.86 × $10^3$/μL（基準範囲：1.10～3.50）、ヘモグロビン 9.1 g/dL（基準範囲：13.2～17.0）、ヘマトクリット 30.2%（基準範囲：40.0～54.0）、LDH 978 U/L（ベースライン値 708 U/L、基準範囲：110～250）、アルブミン 2.6 g/dL（基準範囲：3.7～4.9）であった。胸部、腹部及び下肢の CT スキャンから、右鼡径部腫瘤サイズ

の増加、上肢の腫瘍病変サイズの増加及び新規肺病変が示され、頭部 MRI では 2 ヵ所の脳転移が明らかになり、疾患進行が確認された。被験者に対して静脈内輸液、メトロニダゾール及びモルヒネの投与が行われた。Day 80 の測定では、ヘモグロビン 6.8 g/dL、ヘマトクリット 21.2%及び白血球数 12.4 × $10^3$/μL であり、濃厚赤血球 2 単位を輸血した。Day 81 には、ヘモグロビン 10.0 g/dL、ヘマトクリット 28.7%となった。Day 82 に、右鼡径部の疼痛が改善したため、被験者は退院したが、それ以上の改善は期待されなかった。Day 85 に、被験者は左大腿部病変の限局性感染（Grade 3）のために再入院した。入院時、身体的診察から、全身健康状態不良、蒼白、発熱及び左鼡径部の疼痛が明らかになったが、局所及び全身性炎症反応の徴候は認められなかった。輸液療法、セフトリアキソン、クロラムフェニコール及びモルヒネの投与が行われた。Day 89 に被験者は敗血症を発症し、死亡した。死亡時、癌疼痛（tumor pain）及び限局性感染（skin infection）は持続していた。治験責任医師は、死亡及び有害事象は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：TYLEX、CODEINE、METRONIDAZOLE、TRAMADOL、GLUCOSE、POTASSIUM CHLORIDE、SODIUM CHLORIDE、MORPHINE、OMEPRAZOLE、METAMIZOLE SODIUM、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、COMPLEX B、CEFTRIAXONE、CHLORAMPHENICOL

**被験者 M20-497-0529**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 4）
- 有害事象［悪性黒色腫（Grade 4）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：悪性黒色腫（Grade 4）

臨床概要：被験者は肺及び左腋窩リンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び Day 24 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。治験薬投与を 2 サイクル実施した後、腋窩リンパ節の直径が 3 cm から 1.5 cm に縮小した。Day 36 に被験者は乳腺炎に対してシプロフロキサシン及びデキサメタゾンの投与を受けたが、改善はみられなかった。Day 37 に実施した乳房超音波検査において、左乳腺の左上部に浮腫が確認された。Day 43 に転移性悪性黒色腫（Grade 4）と診断され、治験薬投与が中止された。Day 72 に被験者は外科的処置のために入院した。左乳腺炎が悪化し外科的切除を必要とする壊死を伴うことが確認された。採取した組織の病理検査報告書には真皮及び表皮の浸潤性悪性黒色腫と記述されており、疾患進行が確認された。入院中の Day 80 に、アンピシリンナトリウム・スルバクタム合剤を用いた抗菌薬投与に起因する下痢（Grade 4）が発現した。治験実施施設による報告では感染性の病因は認められなかった。この下痢は重篤と報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。この下痢に対する治療薬投与は報告されていない。Day 138 に、被験者は本治験と関連のない医療機関に入院中に死亡したと報告され、その時点で転移性悪性黒色腫及び下痢の両事象は持続していた。実際

の死亡日は示されなかった。治験責任医師は、死因は疾患進行であり、治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：PARACETAMOL、CLONAZEPAM、ESCITALOPRAM OXALATE、DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE、DEXAMETHASONE、OMEPRAZOLE、MORPHINE SULFATE、HEPARINOID、NIMESULIDE、CIPROFLOXACIN、FENTANYL、ISOFLURANE、PROPOFOL、ATROPINE、VECURONIUM、NEOSTIGMINE BROMIDE、METAMIZOLE SODIUM、AMIKACIN SULFATE、UNACID、METOCLOPRAMIDE

**被験者 M20-500-0704**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肝臓及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 8[redacted] 歳白人男性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は肝腫大であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、26、49 及び 70 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 89 に、CT スキャンにより新規肝転移病変が 2 つ示され、既知の肺及び肝臓の転移病変のサイズ増大が示された。それ以降は黒色腫に対する治療は実施しなかった。被験者は Day 526 に死亡した。死因は不明と報告された。疾患進行が確認されたため被験者は投与期を完了しなかった。治験薬の最終投与は Day 70 に受けた。

併用薬：なし

**被験者 M20-500-0983**

- 死亡：多臓器不全（Grade 5）による死亡（71 日目以降）

臨床概要：被験者は肋骨、肺、皮膚、軟部組織、及び頭頚部への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は下痢、悪心、気道感染及び右頚部痛であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び Day 22 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 50 に、CT スキャン及び身体的診察により既知の病変のサイズ増大が示された。疾患進行のために治験薬投与を中止した。その後、被験者に外科手術並びにダカルバジン及びパクリタキセルによる化学療法を施行した。被験者は Day 98 に多臓器不全のために死亡し、治験薬投与との因果関係は報告されなかった。

併用薬：PARACETAMOL、CEFALEXIN、NIMESULIDE

**被験者 M20-526-0041**

- 死亡：死因不明（71 日目以降）

臨床概要：被験者は脾臓、肺、乳房及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳ヒスパニック系女性であった。他の重要な病歴は過敏性腸症候群であった。使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23、42 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 94 に、被験者は無症候性甲状腺機能低下症と診断され、サイロキシン（T4）4.0 µg/dL（基準範囲：4.4～12.5）、遊離 T4 0.52 ng/dL（基準範囲：0.8～1.90）、甲状腺刺激ホルモン 5.460 µIU/mL（基準範囲：0.400～4.000）及びトリヨードサイロニン（T3）221 ng/dL（基準範囲：70～170）であった。甲状腺機能低下症は無症候性であり、これに対してレボチロキシン 37.5 µg 1 日 1 回投与を受けた。Day 80 及び Day 106 に、CT スキャンによる腫瘍縮小効果の評価で安定が確認された。それ以降、黒色腫に対する治療が継続されたどうかについては報告されていない。被験者は Day 162 に死亡し、死因は不明と報告された。

併用薬：AMITRIPTYLINE、RANITIDINE、PARACETAMOL、LAXATIVES、TRAMADOL、ANALGESIC COMB、LEVOTHYROXINE SODIUM

**被験者 M20-336-0248**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：疲労（Grade 3）、無力症（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：食欲減退（Grade 2）

臨床概要：被験者は副腎、肝臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。また中枢神経系転移の既往があり、外科切除の治療歴があった。他の重要な病歴は冠動脈疾患、高血圧、2 型糖尿病、疲労、筋力低下、肺うっ血、呼吸困難及び食欲不振であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、50 及び 71 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 43 に被験者は疲労（Grade 3）を報告した。Day 59 に食欲減退の悪化（Grade 2、Day 22 に発現）、無力症の悪化（Grade 3）及び複数回転倒し、意識消失はないものの頭部打撲があったことを訴え入院した。神経学的検査中に喚語困難、広範性の脱力及び中等度の運動失調が認められた。CT 検査で小脳異常が疑われたが確定診断はされず、それ以上の検査は実施されなかった。臨床検査結果に異常は認められなかった。発現している悪心に対してプロクロルペラジンを投与され、血圧が良好にコントロールされていたためメトプロロールが 75%減量された。身体疾患治療薬も投与され歩行器を与えられた。被験者は徐々に体力を取り戻し、Day 64 に退院した。Day 65 に無力症の回復を報告したが、疲労及び食欲減退は最終報告時にも持続していた。Day 71 に 4 回目の治験薬投与を受けた。Day 85 に疾患進行により死亡した。治験責任医師は、疲労及び無力症（weakness）は治験薬投与と関連あるかもしれない、食欲減退は治験薬投与と関連ないらしい、死亡は治験薬

投与と関連なしと判断した。

併用薬：ISOSORBIDE MONONITRATE、SIMVASTATIN、MULTIVITAMINS、LISINOPRIL、METOPROLOL SUCCINATE、ASCORBIC ACID、PANTOPRAZOLE、WARFARIN SODIUM、BACTRIM、PROCHLORPERAZINE、NYSTATIN、ENSURE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-357-0411**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：腸管穿孔（Grade 3）
- 重篤な irAE：腸管穿孔（Grade 3）
- 重篤な IERC：腸管穿孔（Grade 3）
- 非重篤な IERC：下部消化管出血（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：腹痛（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及び腋窩リンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は心房細動、十二指腸潰瘍の外科修復、下行及び S 状結腸の憩室炎並びに結腸ポリープでの腸切除であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21、42 及び 63 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 54 に被験者は治験責任医師に電話で、本人及び妻に軽度の消化器不調が現れたと報告した。疝痛及び放屁増加を伴う 1 日 5～6 回の排便回数増加を訴え（下痢、Grade 2）、ロペラミド服用を指示された。Day 56 に治験責任医師は被験者の担当医師から、被験者が肛門及び直腸周囲に疼痛を訴え、直腸粘膜が脱肛した大型の外痔核（Grade 2）で来院したと連絡を受けた。担当医師はヒドロコルチゾンクリーム及び Sitz bath を処方した。下痢は 1 日 2～3 回に減少したものの水様便であった。このため治験責任医師はブデソニド 9 mg/日の投与を開始したが、被験者が指示どおりに使用したかは不明である。便検査又は結腸内視鏡検査は実施されなかった。Day 58 夜に被験者は担当医師を受診し、血栓性痔核を呈していた。ヒドロコルチゾンクリーム及び Sitz bath の継続を指示され、疼痛にはトラマドールを処方された。Day 59 に尿閉（Grade 2）で救急治療室に入り、カテーテルを留置して同日に退院し、帰宅した。Day 61 にカテーテル抜去のために救急治療室に再入院した。Day 63 に治験薬投与が検討される中、排便は半固形であるが回数は多いままであると被験者は報告した。治験責任医師はメチルプレドニゾロン 125 mg を静脈内投与した。経口 prednisone 100 mg/日も処方し、7 週間かけて漸減することとした。治験薬が投与され、耐容性は良好であったが、投与後、被験者は排尿できないと訴えた。カテーテルが挿入され澄明な尿 400 cc が排液された。タムスロシン 0.4 mg の投与を開始し、カテーテルを留置して帰宅した。1 週間以内に来院して泌尿器科を受診することとした。Day 65 に被験者は腹痛（Grade 3）で地域の救急治療室に入院した。CT 検査により下行結腸に憩室炎の多発及び S 状結腸に腫大が認められた。腸閉塞の所見はなく、骨盤部に遊離体液はなかった。Day 67 に被験者は重度の腹痛で目覚めた。腹部 X 線検査により腹腔内に大量の遊離ガス（free air）が

認められ、腸管穿孔（Grade 3）が疑われた。緊急開腹し、腸切除及び結腸瘻造設が行われた。腸管穿孔は同日に回復したと判断された。敗血症予防に抗生物質が静脈内投与され、ヒドロコルチゾン 100 mg/日の静脈内投与が開始された。術後、Day 71 に直腸の断端から下部消化管出血（lower GI hemorrhage、Grade 3）が認められた。被験者は安定していたため手術を要するものではなく、合計 4 単位の濃厚赤血球及び血漿が輸血された。Day 71 に発作性の心房細動も発現し、アミオダロンが静脈内投与された。Day 72 に出血が止まったと考えられた。同日に譫妄が現れ、haldol が投与され改善した。Day 74 には小康状態でアミオダロンが静脈内投与から経口投与に切り替えられたが、Day 75 でも心拍数は増加したままであった。心臓病専門医はアミオダロンを中止し経口の cardizem に切り替えることを推奨した。内臓穿孔の原因となった可能性のあるリンパ球性大腸炎の疑いを考慮し、Day 75 に被験者は治験の実施医療機関に転院し、癌専門医の治療を受けることとした。同日に prednisone の静脈内投与を終了した。Day 77 に胸部 CT 検査により肺結節の増加、胸壁の皮下結節の増大、胸水及び新たな腹水の発現が認められ、疾患進行が確認された。実施医療機関に入院中に正中の創傷から分泌があり、ストーマからの排泄量は減少した。Day 93 に被験者は地域の病院へ再度転院した。初回の転院時から脱力が悪化し重度であった。被験者は極めて虚弱化していて耐容できないため化学療法の追加は検討されなかった。Day 117 に緩和ケアのために長期療養病棟に転院した。貧血、呼吸困難、重度の足首浮腫及び極度の不快感があった。蘇生措置は行わないこととし、モルヒネの静脈内投与が開始された。Day 123 に被験者は疾患進行により死亡した。死亡時に下部消化管出血（lower GI hemorrhage）及び腹痛は持続していた。治験責任医師は、腸管穿孔は治験薬投与とたぶん関連あり、死亡、下部消化管出血（lower GI hemorrhage）及び腹痛は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬 : ACETYLSALICYLIC ACID、PROPAFENONE、MISOPROSTOL、ENOXAPARIN、BLOOD AND RELATED PRODUCTS、PROPAFENONE HYDROCHLORIDE、PROCHLORPERAZINE、PANTOPRAZOLE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LOPERAMIDE、BUDESONIDE、ANUSOL、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、PREDNISONE、HYDROCORTISONE、AMIODARONE HYDROCHLORIDE、AMPICILLIN、CEFTRIAXONE、METRONIDAZOLE、DILTIAZEM HYDROCHLORIDE、HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE、MORPHINE

**被験者 M20-370-0578**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：溶血性貧血（Grade 3）
- 重篤な irAE：溶血性貧血（Grade 3）
- 重篤な IERC：溶血性貧血（Grade 3）
- 有害事象［溶血性貧血（Grade 3）］による中止

臨床概要 : 被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は背部痛、左肩痛、上腕の脱力及びしび

れ感、咳嗽、リンパ浮腫並びに左腋窩の紅斑及び疼痛であった。リンパ節郭清により生じた左腋窩の紅斑の治療として、試験開始前にセファレキシン 500 mg の投与が開始されていた。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 7 にセファレキシンの投与を終了した。Day 22 の臨床検査結果は、ヘモグロビンが 1 ヵ月前は 11.9 g/dL であったのに対し 9.2 g/dL（基準範囲：11.5～15.5）、ヘマトクリットが 27.6%（基準範囲：35.0～47.0）、血小板数が 561 × $10^9$/L（基準範囲：150～400）、白血球数が 13.7 × $10^9$/L（基準範囲：3.50～11.10）であった。Day 24 の結果はクームス試験陽性であり、Day 25 の結果はヘモグロビンが 7.8 g/dL、ハプトグロビンが 1.88 g/L（基準範囲：0.36～1.95）、白血球数が 15.5 × $10^9$/L であった。被験者は溶血性貧血（Grade 3）と診断され、プレドニゾロン 50 mg/日の投与が開始された。Day 26 に浮動性めまいを発現して入院し、4 単位を輸血した。Day 27 にはヘモグロビンが 13.2 g/dL であった。Day 31 に腋窩の疼痛を訴えたが、超音波検査結果で血栓は認められなかった。リンパ浮腫及び疼痛（Grade 3）の増悪は疾患進行の随伴症状であると考えられた。O 型の新鮮血清の輸血により薬剤誘発性自己免疫反応（自己免疫性溶血性貧血など）を活性化させる可能性があると考えられたが、溶血性反応は予想に反して消失した。Day 33 に自己抗体パネルは陰性であった［抗二本鎖 DNA 抗体、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗胃壁細胞抗体、抗レチクリン抗体、抗肝腎ミクロソーム抗体及び ANA-HEp-2］。治験責任医師は、溶血性貧血はセファレキシン投与と関連あるかもしれないとした。ヘモグロビンは安定化したと思われたが徐々に減少し、Day 45 にはヘモグロビンが 6 g/dL、網状赤血球数が 3.1（単位及び基準範囲未提供）であった。4 単位が輸血され、免疫グロブリンが 2 日間静脈内投与された。Day 47 はヘモグロビンが 13.6 g/dL、Day 50 はヘモグロビンが 11.8 g/dL、網状赤血球数が 9.3 であった。放射性薬剤の投与が開始された。Day 56 の免疫学的検査結果は IgG が 3+、IgA が 0、IgM が 3+、補体 C3c が 0、補体 C3d が 5+、対照が 0 であった。血漿では「高頻度抗原に対する未同定の抗体」が認められた。重要な同種抗体の所見はなかった。「血清又は赤血球溶出液」にジクロフェナク関連の抗体は認められなかった。治験責任医師の見解では、Ipilimumab 曝露細胞で報告された抗体は、薬剤が関連する構造とは関連ないらしいとされた。Ipilimumab 曝露時の潜伏抗原と赤血球を処置することにより更に分析することが提案された。検体は国際的な血液グループの参照ライブラリに提出し、推定される高力価低結合性（HTLA）抗体を同定することとした。Day 57 ではヘモグロビンが 9.6 g/dL、網状赤血球が 14.3 であった。メチルプレドニゾロン 100 mg/日の投与は継続され、シクロスポリン 50 mg の 1 日 2 回投与が開始され、輸血も行われた。シクロスポリンの投与開始に伴って被験者の容態は改善し、ビリルビン及び LDH は減少した。治験責任医師は、被験者への「ステロイドの高用量投与は極めて困難」とした。Day 64 の直接抗グロブリン試験は陽性であった。Day 77 に症状悪化により入院した。息切れが徐々に悪化し、左腕に疼痛を伴う腫脹が認められた。胸部 X 線検査により左右の肺に複数の転移が確認された。Day 79 に被験者は疾患進行により死亡した。治験責任医師は、溶血性貧血は治験薬投与と関連あるかもしれない、死亡は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：PARAMOL-118、LANSOPRAZOLE、DICLOFENAC、DICLOFENAC SODIUM、MAG-LAX、

SIMPLE LINCTUS、PREDNISOLONE、BLOOD AND RELATED PRODUCTS、CHLORPHENAMINE、ERYTHROMYCIN、MORPHINE SULFATE、SENNA ALEXANDRINA、FOLIC ACID、DORBANEX、IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL、STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS、CICLOSPORIN、FUROSEMIDE

**被験者 M20-381-0669**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 1）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 1）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 1）

臨床概要 : 被験者は肺、リンパ節及び腹壁への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 2[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は痔核、貧血及び腰部の皮膚病変治療のための放射性薬剤の投与であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 29 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 18 に下痢（Grade 1）で腫瘍科に入院した。血便はなく、培養で発育はみられなかった。内視鏡検査や S 状結腸鏡検査は実施されなかった。胸部及び腹部 CT 検査により、腰部右側に極めて大型の腫瘍が多数の衛星病巣とともに認められた。肺結節が疑われる小型のものが多数及び肺門結節が 1 箇所、両側の鼠径部及び後腹膜に大型のリンパ節、内在性脾臓病変を伴わない脾腫が認められた。入院時の臨床検査結果でヘモグロビン減少が認められた。濃厚赤血球 2 単位を輸血され、ヘモグロビンは 8.9 g/dL まで改善した。Day 20 に濃厚赤血球を更に 2 単位及び全血 2 単位が輸血され、ヘモグロビンは 9.7 g/dL まで改善した。下痢は抗生物質の投与により改善し、Day 22 に回復したとみなされ退院した。Day 42 に胸部 X 線検査により肺転移の疾患進行が認められ、パルスオキシメーターによる room air での酸素飽和度は 88%であった。Day 49 のヘモグロビンは 8.7 g/dL であった。Day 60 に 3 単位を輸血された。Day 63 に高酸素流量下での呼吸困難増悪、複数回の喀血及び便秘で再入院した。再入院時の臨床検査結果で白血球数は $12.6 \times 10^9$ g/L（基準範囲 : 4.0～11.0）、ヘモグロビンは 8.9 g/dL（基準範囲 : 13.0～18.0）、血小板数は $52 \times 10^9$/L（基準範囲 : 150～400）、赤血球数は $3.26 \times 10^{12}$ g/L（基準範囲 : 4.50～6.50）、ヘマトクリットは 0.243%（基準範囲 : 0.4～0.54）であった。その後の 24 時間で被験者の容態は悪化し、モルヒネの皮下点滴が留置された。Day 66 に被験者は疾患進行により死亡した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与と関連あるかもしれない、死亡は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬 : OXYCODONE HYDROCHLORIDE、CYCLIZINE、DICLOFENAC、DOCUSATE SODIUM、LACTULOSE、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、METRONIDAZOLE、LOPERAMIDE、AMOXICILLIN、FENTANYL、BLOOD, WHOLE、PARACETAMOL

**被験者 M20-393-1231**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：血腫（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：血腫（Grade 2）、胸水（Grade 5）

臨床概要：被験者は肝臓及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）及び鼡径部リンパ節症を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は外陰部転移の切除、てんかん、高血圧、静脈炎及び骨粗鬆症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、29、50 及び 71 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 8 に右季肋部痛を発現し来院した。発熱はなく、悪心や嘔吐などの胃腸障害は否定した。腹部-骨盤超音波検査により、中等度の量の腹腔内滲出液及び肝臓に既知の高エコー源性病変が認められ、中心部に 28 × 22 mm 大の高エコー源性が認められた。Day 12 に CT 検査により被膜下に 10 × 3 cm 大の血腫（Grade 3）が認められ、肝臓被膜上に進展した肝転移の破裂出血によると考えられた。Day 13 に追加検査のために入院した。Day 14 の腹部超音波検査により肝被膜下に 2.7 × 13 cm 大の血腫が認められた。穿刺及び細胞診は実施されず、疼痛に対する治療が行われた。退院日は報告されていない。血腫は Day 19 に回復したと報告され、治験薬投与に関連あるかもしれないとされた。Day 39 に右季肋部痛で再入院した。腹部超音波検査により被膜下の既知の血腫（Grade 2、Day 38 に発現）が 9 × 4 × 3 cm、既知の肝病変が 3 cm と測定された。胸部 X 線検査により右胸膜腔に軽度の既知の胸水が認められた。疼痛が治療され回復し、Day 42 に退院した。Day 84 に CT 検査により疾患進行が認められた。Day 98 に呼吸困難及び咳嗽が発現し、検査入院した。胸水（Grade 3）と診断され、Day 99 にタルク胸膜穿刺が実施された。被験者の容態は改善し退院した（退院日未報告）。Day 127 に呼吸困難、喀血及び腹痛により再入院した。胸膜穿刺により 1200 mL が排液されフェンタニルパッチが使用された。容態が悪化し、輸血を要する貧血及びメレナが現れ、緩和ケアが実施された。Day 136 に疾患進行により死亡した。治験責任医師は、死亡、Grade 2 の血腫及び胸水は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：BELBARB、LEKOVIT CA、FLUINDIONE、CALCIUM D3、AMOROLFINE、PARACETAMOL、SPASFON、PHENOBARBITAL、CLORAZEPATE DIPOTASSIUM、HEPARIN CALCIUM、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、MORPHINE、MACROGOL、MORPHINE SULFATE、ENOXAPARIN SODIUM、HEPARIN、RABEPRAZOLE、GELOX、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、DACARBAZINE、GAVISCON、ALPRAZOLAM、SALBUTAMOL、EDUCTYL、METHYLPREDNISOLONE、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM、FENTANYL、PHLOROGLUCINOL、TRIMEBUTINE、EPINEPHRINE、BLOOD AND RELATED PRODUCTS、MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE、HYOSCINE

**被験者 M20-405-0967**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：白血球破砕性血管炎（Grade 2）
- 重篤な irAE：白血球破砕性血管炎（Grade 2）
- 重篤な IERC：白血球破砕性血管炎（Grade 2）

臨床概要：被験者は皮膚及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は高血圧、混合型高脂血症、静脈不全、肥満、リンパ浮腫、多発性関節症及び四肢痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。治験薬の初回投与から 2 週間以内に右下腿に白血球破砕性血管炎（Grade 2）を発現した。アモキシシリン及びアモキシシリン・クラブラン酸を投与されたが、被験者は入院に Day 25 まで同意しなかった。Day 25 に重度の病変部及び水泡の穿刺生検が行われた。顕微鏡検査により、乳頭下層及び真皮網状層の膠原線維を断裂する滲出赤血球が大量に認められた。また、毛細血管周囲に多形核白血球の炎症性浸潤があり、核崩壊により明らかに変性した活性化好中球の充満が認められた。この血管壁に多形核白血球の細胞片があり、血管血栓も肉眼で認められた。直接免疫蛍光抗体法により C3 及び IgM の血管への細顆粒状沈着が認められ、IgA の沈着は認められなかった。入院中、白血球破砕性血管炎の局所治療が行われ、抗菌薬の被覆が施された。また尿路感染に oxofloxacin、高血圧にバルサルタン及びアセブトロールが投与された。左下肢の皮下結節が結合して大型の壊死性プラークとなり、悪臭があり崩壊性で、グラム陰性嫌気性菌に重複感染していることが確認された。この治療にはメトロニダゾールの被覆が施された。脳画像診断により大脳及び前頭葉に新たな転移が認められた。疾患進行により治験薬の投与は中止され、fotemustine による化学療法が開始された。Day 33 に退院し、Day 40 の外来で白血球破砕性血管炎（vasculitis）の回復が確認された。Day 61 に疾患進行により自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。治験責任医師は、白血球破砕性血管炎は治験薬投与とたぶん関連あり、死亡は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：AMOXICILLIN、TRAMADOL HYDROCHLORIDE、AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM 、 VALSARTAN 、 ALPRAZOLAM 、 ACEBUTOLOL HYDROCHLORIDE 、 PANTOPRAZOLE、PARACETAMOL、ESCITALOPRAM OXALATE、OFLOXACIN、OXYCODONE HYDROCHLORIDE 、 METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE 、 LACTULOSE 、 POTASSIUM CHLORIDE、CITALOPRAM

**被験者 M20-442-0716**

- 死亡：疾患進行（70 日目以内）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）

- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は胸椎、腸骨及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージIV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は腰痛、仙骨痛及び便秘であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 28 より被験者には下痢（Grade 2）があり仙骨痛が悪化していた。Day 35 に 1 日 4～5 回の血便並びに仙骨痛及び肛門痛（Grade 3）があり入院した。腹部 X 線検査により腹水が認められ、腸のループの拡張はなく、遊離ガスはなかった。同日の臨床検査結果では、白血球数が $15.9 \times 10^9$/L（基準範囲 : 4.0～10.0）、ヘモグロビンが 8.0 mmol/L（基準範囲 : 8.8～11.0）、ALP が 446 U/L（基準範囲 : 40～120）、ALT が 142 U/L（基準範囲 : 35 未満）、GGT が 248 U/L（基準範囲：55 未満）、クレアチニンが 145 µmol/L（基準範囲：50～108）、尿素が 15.2 mmol/L（基準範囲 : 3.1～8.6）であった。便検査でクロストリジウム・ディフィシル毒素、腸内病原体及び培養は陰性、血液培養は陰性であり、尿培養で大腸菌のコロニーが多数形成された。疼痛にはフェンタニルパッチが使用された。Day 36 の結腸内視鏡検査で下行結腸にやや重度の大腸炎（Grade 3）が認められ、prednisone 60 mg の静脈内投与が開始された。大腸炎により治験薬の投与が中止され、Day 22 が最終投与となった。また疼痛治療が変更された。イブプロフェン 200 mg の 1 日 3 回投与が中止され、鎮痛薬としてモルヒネがフェンタニルに追加された。Day 37 にはロペラミド投与が追加された。結腸検体の生検により粘膜組織全面に活動性の潰瘍性大腸炎が認められ、種々の生検切片から様々な密度で、粘膜固有層への混合性細胞浸潤が認められた。また多数の陰窩膿瘍が認められ、一部の陰窩は崩壊していた。Prednisone 投与から 3 日間に改善はみられず、その後、敗血症による低血圧、発汗及び錯乱が発現した。Day 41 に敗血症治療にゲンタマイシンの静脈内投与が開始され、Day 42 にセフタジジム及びメトロニダゾールがレジメンに追加された。同日の臨床検査結果では、CRP が 195 mg/L（基準範囲：0 未満）、ヘモグロビンが 6.2 mmol/、白血球数が $3.5 \times 10^9$/L（分画は報告されなかったが Day 41 では白血球数が $4.2 \times 10^9$/L、好中球絶対数が $2.8 \times 10^9$/L であった）、ALP が 376 U/L、ALT が 86 U/L、GGT が 193 U/L、LDH が 775 U/L（基準範囲：250 未満）、クレアチニンが 76 µmol/L、尿素が 3.8 mmol/L であった。培養は陰性のままであった。CT 検査により S 状結腸の肥厚、転移が疑われる多数の肝結節の異常及び肺転移及び仙骨転移の進行が認められた。Day 42 にインフリキシマブ 460 mg が静脈内投与された。治療には反応し、被験者の容態は改善した。Prednisone は継続していたが 30 mg/日であった。CRP は約 20 mg/L に減少し、排便は 1 日 2～3 回であった。疾患進行により、被験者は支持療法のみ続行することを選択した。骨盤照射が実施され、疼痛治療薬が増量された。Day 48 に抗生物質がシプロフロキサシンに切り替えられた。Day 49 には発熱がなく疼痛のコントロールは良好で容態は改善しており、被験者は退院した。Day 56 に外来で診察を受け、疼痛はなく排便は 1 日 1～2 回で、疲労があることを報告した。同日に大腸炎の回復が報告された。疲労（Grade 2）及び腎不全（renal insufficiency、Grade 2）は継続しており、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 62 に被験者は疾患進行により死亡した。死亡診断書は入手できなかった。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与と関連あり、死亡は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬:PARACETAMOL、IBUPROFEN、TRAMADOL、FENTANYL、MORPHINE、AMITRIPTYLINE、PANTOPRAZOLE SODIUM 、 PREDNISONE 、 LOPERAMIDE 、 GABAPENTIN 、 PAPAVER SOMNIFERUM TINCTURE、GENTAMICIN、INFLIXIMAB、CEFTAZIDIME、METRONIDAZOLE、CIPROFLOXACIN

**被験者 M20-442-1001**

- 死亡：疾患進行（71 日目以降）
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：肝炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：肝炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：肝炎（Grade 3）
- 有害事象［肝炎（Grade 3)］による中止
- 非重篤な重度の irAE：皮膚炎（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：皮膚炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は両肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 38 に発熱（fever、Grade 1)、インフルエンザ様疾患（flu-like symptoms、Grade 1)、背部痛（Grade 2）並びに下肢及び膝の関節痛（Grade 2）を発現し、Day 43 に発熱を除き回復した。これらの事象は Ipilimumab と関連ないらしいと判断された。Day 48 に発熱（fever）及び倦怠感で入院した。診察時に肝臓が触知できた。臨床検査結果では肝酵素上昇（elevated liver enzymes、Grade 2）が認められ、AST がベースラインでは 21 U/L であったのに対し 264 U/L（基準範囲：0～37)、ALT がベースラインでは 18 U/L であったのに対し 151 U/L（基準範囲：0～47)、ビリルビンがベースラインでは 0.3 mg/dL と正常であったのに対し 38 µmol/L（基準範囲 : 16 未満）であった。Day 49 は AST が 279 U/L、ALT が 159 U/L であった。肝臓の超音波検査で限局性又は広範性の異常はなく、肝臓の肥大はなかった。生検は非特異的肝炎を示す結果であった。顕微鏡検査により肝細胞板の不規則な配列が認められた。肝臓の葉でリンパ球及びマクロファージのわずかな増加、門脈三角にリンパ球のわずかな増加があった。肝細胞に再生を示す有糸分裂がみられた。大部分の肝細胞には明らかな好酸性顆粒細胞質がみられた。最終的に薬剤誘発性の肝炎（Grade 3）と診断された。肝炎により治験薬の投与が中止され、Day 43 が最終投与となった。副腎皮質ステロイド薬の投与が開始されたが、用量及び投与開始日は不明である。Day 50 に抗核抗体検査がわずかに陽性、抗平滑筋抗体検査が陰性であった。Day 51 に非重篤な皮膚炎（Grade 3）を発現し、トリアムシノロンクリームが使用された。Day 57 に AST が 85 U/L、ALT が 93 U/L まで減少し、GGT が 122 U/L（基準範囲：12～58)、ALP が 127 U/L（基準範囲：40～135）であった。被験者の容態が改善したため、prednisone 20 mg/日を開始用量とする漸減投与が処方され Day 58 に退院した。同日に肝炎は回復したと判断され、肝酵素増加が持続していたため後遺症ありとされた。Day 65 に皮膚炎

が回復し、治験責任医師は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。Day 80 の追跡臨床検査結果では AST が 32 U/L、ALT が 39 U/L であり、治験責任医師は、肝炎は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。Day 76 に CT 検査で既知の病変の増大が確認された。被験者は黒色腫の治療を継続しないこととした。Day 332 に被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：METOPROLOL、AMLODIPINE、DYAZIDE、DICLOFENAC、PARACETAMOL、TRIAMCINOLONE ACETONIDE、PREDNISONE、PANTOPRAZOLE SODIUM

**被験者 M20-001-0003**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：左側の四肢動脈血栓症（Grade 3）
- 非重篤な重度の irAE：発疹（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：発疹（Grade 3）

臨床概要:被験者はリンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫(ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。また肝臓、脾臓及び肺への転移の既往が記録されていた。他の重要な病歴は赤血球増加症及び高脂血症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、44 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 513 までは、部分奏効を示したことが記録されていた。Day 513 の CT 検査でリンパ節の 2 箇所の病変の増大がみられ疾患進行が確認された。Day 882、910、945 及び 966 に、治験実施計画書に従って再投与された。Day 889～907 及び Day 938～943 に発疹（Grade 3）を発現し、ヒドロコルチゾンが局所的に使用された。発疹は治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 1001 に左手にしびれ感及び疼痛が現れ入院した。入院時の診察で左の橈骨動脈及び尺骨動脈にドップラー信号は確認されず、左上腕動脈に弱いドップラー信号があった。毛細血管再充満時間は 20 秒を超えた。左腕全体が触ると冷たく、指尖は斑状であった。左腕の急性虚血が直ちに懸念され、左の腋窩動脈、上腕動脈、橈骨動脈及び尺骨動脈の血栓塞栓除去が緊急に実施された。術前にヘパリンが静脈内にボーラス投与された。術後合併症はなく、橈側及び尺側の脈拍が回復した。Day 1002 の胸部及び左上肢の血管造影 CT 検査により、肺塞栓症は否定された。心エコー図検査により、左心房内若しくは左心室内の血栓又は右左短絡は否定された。翌日に血管造影 CT 検査が再度行われ、左の鎖骨下動脈、上腕動脈、橈骨動脈及び尺骨動脈が開通していることが確認された。Day 1002 の頭部 CT 検査で転移は認められなかった。Day 1004 に状態は安定しており､アスピリンを処方され退院した｡被験者は血液科クリニックの外来で追跡調査され、凝固亢進状態の検査及び治療を受けることとした。四肢動脈血栓症は後遺症を伴い消失と報告され、治験薬投与と関連あるかもしれないと治験責任医師は判断した。被験者は試験を完了し、治験薬投与に対して部分奏効を示した。

併用薬：LANSOPRAZOLE、FENOFIBRATE、MULTIVITAMINS、TESTOSTERONE、SILYBUM MARIANUM、TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE、CETIRIZINE HYDROCHLORIDE、

HYDROCORTISONE、ESZOPICLONE、LORATADINE、LIDOCAINE、HEPARIN、VICODIN、DOCUSATE SODIUM、ACETYLSALICYLIC ACID

**被験者 M20-001-0230**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：脳浮腫（Grade 3）及び失語症（Grade 3）
- 重篤な IERC：腸管穿孔（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺、リンパ節、軟部組織及び胃への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。また中枢神経系転移の既往があり、全脳照射及び少分割強度変調照射による放射線療法を受けていた（Day 120）。他の重要な病歴はペースメーカー装着を要したインターロイキン 2 誘発性心ブロック、平衡障害、疲労及び貧血であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 36 に運動失調（Grade 2）及び精神状態変化（change in mental status、Grade 2）で来院した。Day 37 に脳 CT 検査により転移病変の明らかに良好な改善が認められ、重大なマスエフェクトは認められなかったが、左右に血管原性の脳浮腫（vasogenic edema、Grade 3）がみられた（試験開始前の脳 CT 検査で脳浮腫は確認されなかった）。Day 43 に 3 回目の治験薬投与で来院し、両足が不安定で、足し算が困難であることが認められた。認知障害のため治験薬投与は中断され、被験者は神経科を紹介された。血液学的検査、血液生化学検査及び血液ガスの結果はすべて基準範囲内であった。Day 47 に症状悪化で救急治療室を受診し、入院した。Grade 3 の失語症が認められ、また被験者は視力低下及び焦点調節不能を訴えたが、頭痛、霧視又は悪心はないとした。診察結果は不明で、局所的なしびれ感や脱力は確認されなかった。脳 CT 検査により左右の血管原性浮腫が安定しているものの広範囲に認められた。脳神経系への転移があったが、広範囲の血管原性浮腫の原因とは考えられなかった。出血やマスエフェクトの所見はなかった。Day 47 の臨床検査結果はグルコースを除きすべて基準範囲内であった。グルコースは Day 49 まで 141～300 mg/dL（基準範囲 : 83～110）であった。デキサメタゾンの静脈内投与が開始された（用量未報告）。Day 49 及び 50 の脳 CT 再検査により、血管原性浮腫を伴う転移病変について、以前の検査と総合的に同様の所見が確認された。Day 50 にグルコースは 78 mg/dL に減少した。経口デキサメタゾン 8 mg 1 日 4 回 1 週間及びスライディングスケールのインスリンを処方され退院した。失語症（expressive aphasia）は同日に回復と判断され、脳浮腫（cerebral edema）は持続していた。神経学的症状に対してステロイド薬を投与したため治験薬投与を中止した。Day 86 に頭部 CT 検査により、左右大脳半球白質に広がる血管原性浮腫が縮小したこと、左右前頭葉は浮腫が比較的進行していないこと、両側に転移が多発していることが確認され、梗塞や出血は認められなかった。Day 87 に重度の下腹部痛及び 1 回の下痢で入院した。抗生物質の静脈内投与が開始された。腹部 CT 検査により肝臓及び胃前方に遊離ガスが認められた。胃は飲食物で満たされており、胃前庭部の前方に 8.5 mm 大の穿孔があった。胃前庭部近くの胃体部前壁に接する 2.8 cm 大の卵形の腫瘤もあった。所見は気腹を伴う胃前庭部前壁の潰瘍であった。腹部内に遊離体液が認められたため、胃内容物の漏出が考えられた。Day 88

に診断的開腹術により近位空腸の腸管穿孔（perforation、Grade 3）及び回腸終末部に転移が認められ、転移病変は切除され吻合された。病理学検査により転移性悪性黒色腫が確認された。術後に軽度のうっ血性心不全を発現した。胸部 X 線検査により両側に胸水が認められ、右側の方が多かった。気胸はなかった。Day 92 に腹部 X 線検査により小規模及び大規模の腸イレウスが推定された。同日の臨床検査では脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 276 pg/mL（基準範囲：5～100）、カリウムが 2.7 meq/L（基準範囲：3.3～5.1）であった。Day 95 の胸部ポータブル X 線で右肺の浸潤影の増大が認められ、肺炎と診断された。抗生物質の投与は継続された。Day 96 の臨床検査では白血球数が $14.7 \times 10^3$/UL（基準範囲：4.8～11.0）、BNP が 627 pg/mL であった。Day 97 の胸部 X 線検査では、右上葉及び右下葉の肺浸潤が増加しており、左側肺門周囲の浸潤は安定で、右側に少量の胸水が認められた。被験者は極めてうっ血しており、胸痛は否定したが息切れを訴えた。酸素飽和度を 90%以上に維持するために 8 L/分の酸素吸入が必要であり、気管支拡張剤が投与された。ファイバー気管支鏡検査により、気管支樹全体に大量の化膿性分泌が確認され吸引除去された。下葉気管支に炎症性変化がみられ、気管支洗浄によりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の重度の発育、真菌培養によりカンジダ・アルビカンスが確認された。腹部の切開線からのドレナージも培養され MRSA の重度の発育が確認された。バンコマイシンに追加してレボフロキサシン及びメトロニダゾールが投与され、呼吸窮迫のため BiPAP が装着された。高血圧の増悪、呼吸不全及び敗血症により被験者の容態は悪化し、蘇生措置を行わない緩和ケアを実施することとなった。Day 100 に被験者は疾患進行及び両側性の肺炎（Grade 5）に伴う呼吸不全により死亡した。治験責任医師は、脳浮腫（cerebral edema）は治験薬投与とたぶん関連あり、失語症（expressive aphasia）は治験薬投与と関連あるかもしれない、腸管穿孔（bowel perforation）並びに疾患進行及び肺炎による死亡は治験薬投与と関連なしと判断した。

併用薬：FLECAINIDE ACETATE、ATORVASTATIN CALCIUM、OMEPRAZOLE、ATENOLOL、DILTIAZEM、RED BLOOD CELLS、ERYTHROPOIETIN

**被験者 M20-002-0178**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）、下痢（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）、下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）、下痢（Grade 3）
- 有害事象［下痢（Grade 3）］による中止
- 非重篤な重度の irAE：下痢（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する2[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は不眠症及び疲労であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、27 及び 48 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 1 の初回投与後に下痢（Grade 1）が徐々に発現し、発熱があり、ロペラミド

及びアセトアミノフェンの投与が必要となった。下痢が断続的に続いていたもののこれらの症状は改善した。Day 20 に発疹（Grade 1）が認められた。Day 49 の 3 回目の治験薬投与後に下痢の増加（Grade 3）を訴え、静脈内補液が行われた。Day 50 に便及び血液の検体が採取され、クロストリジウム・ディフィシル毒素及び培養は陰性、カルプロテクチンは 1250 µg/g 超（基準範囲：50 未満）であった。下痢は 24 時間当たり 4～7 回と断続的に続いていた。Day 56 夜に夜間下痢の発作が多発した。被験者は経口投与に不耐容であったため、Day 57 に外来でメチルプレドニゾロン 100 mg/日の静脈内投与及び静脈内補液が開始された。同日に発疹が悪化して Grade 2 となり、prednisone 20 mg 1 日 3 回経口投与が開始された。発疹はステロイド薬に速やかに反応し、下痢はやや改善した。Day 60 に発疹の回復が報告され、治験薬投与に関連ありと判断された。同日に被験者は腹痛（lower abdominal pain and cramping、Grade 2）並びに断続的な下痢（Grade 3）の存続を訴えた。治験薬の投与は中止され、dicycloverine hydrochloride、アトロピン硫酸塩、ヒヨスチアミン、フェノバルビタール及びスコポラミン臭化水素酸塩を投与された。メチルプレドニゾロンも追加投与された。下痢は続き、Day 69 に入院した。便検査でクロストリジウム・ディフィシル毒素及び培養は陰性であった。腹部 CT 検査により肝転移の進展が認められ、大部分が嚢胞性又は壊死性に進展していた。奏効パターンは様々で病変の増大も縮小もあったが、総合的に軽度の進行であった。骨盤部 CT 検査で特に所見はなかった。Day 69 にインフリキシマブ 5 mg/kg、Day 70 にアトロピン及びコレスチラミンが投与された。これらの治療には速やかに反応し、便は固形化するようになった。Day 70 に下痢が回復した。Day 72 の便検査で便潜血が陽性であった。Day 73 の結腸内視鏡検査で内痔核及び毛細血管性出血を伴う結腸全体の潰瘍の多発によるびまん性粘膜脱落が認められた。病理学検査、細菌培養及びウイルス培養による生検が行われた。病理学検査結果から肉芽組織に潰瘍が認められ、悪性腫瘍の所見はなかった。生検で腸内病原体は陰性であった。同日にメサラジンの投与が開始された。Day 74 に prednisone 及びメサラジンを処方され退院した。Day 81 に大腸炎（Grade 3）が回復した。治験責任医師は、下痢及び大腸炎は治験薬投与と関連ありと判断した。Day 92 の CT 検査結果から肝臓に 2 箇所の新たな病変が認められた。治験薬の投与終了後はカルボプラチン、パクリタキセル及びソラフェニブが投与された。Day 229 に疾患進行により死亡した。

併用薬：OTHER NUTRIENTS、ENZYMES、LINUM USITATISSIMUM SEED OIL、SILYBUM MARIANUM、MULTIVITAMINS、PARACETAMOL、LORAZEPAM、IBUPROFEN、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、I.V. SOLUTIONS、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、POTASSIUM CHLORIDE、CIMETIDINE、PREDNISONE、DICYCLOVERINE HYDROCHLORIDE、DONNATAL、INFLIXIMAB、ATROPINE、COLESTYRAMINE、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、MESALAZINE

**被験者 M20-004-0234**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3、Day 72）、血中コルチコトロピン

減少（Grade 4）、下痢（Grade 3、Day 84）、腸球菌性菌血症（Grade 3）、低血圧（Grade 3、Day 84）、血中コルチコトロピン減少（Grade 2）、低血圧（Grade 3、Day 110）

- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）、血中コルチコトロピン減少（Grade 4）、血中コルチコトロピン減少（Grade 2）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）、血中コルチコトロピン減少（Grade 4）、血中コルチコトロピン減少（Grade 2）

臨床概要:被験者は右大腿部の皮下病変及び 40 箇所を超える右大腿部の皮膚病変を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ III、M0）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は右脚のリンパ浮腫及び末梢性ニューロパチーであった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。各治験薬投与後に 1～2 日間の下痢（Grade 1）が発現した。4 回目の治験薬投与後に、被験者は右大腿部の皮膚病変の縮小を報告した。Day 72 に下痢（Grade 3）が始まり、重篤と報告された。Day 76 に脱力で救急治療室を受診し、75/50 mmHg の低血圧（hypotensive、Grade 3）及び低カリウム血症（hypokalemic、Grade 3）で入院した。静脈内補液、塩化カリウム及びフェニレフリンの静脈内投与が開始された。重度の低血圧の病因が不明のためヒドロコルチゾン 100 mg の静脈内投与も開始された。集中治療室（ICU）に入院し昇圧薬を投与された。臨床検査結果では、遊離 T4 が 0.55 ng/dL（基準範囲：0.78～2.19）と低値、甲状腺刺激ホルモンが 2.10 mU/L（基準範囲：0.35～5.50）と正常、コルチゾールが 4.7 µg/dL（基準範囲：4.46～22.7）と正常であった。被験者は血中コルチコトロピン減少（decreased blood corticotrophin、Grade 4、報告された発現日：Day 76）と診断された。Day 78 に下痢及び低血圧が回復した。甲状腺機能低下症（Grade 2）の疑いでヒドロコルチゾン 10 mg 1 日 2 回 3 日間及びレボチロキシン 1 日 0.75 mg を処方され退院した。Day 80 に血中コルチコトロピン減少（decrease in corticotrophin levels）が Grade 2 まで改善した。Day 84 に下痢（Grade 3）、69/44 mmHg の低血圧（Grade 3）及び 103°F の発熱で再入院した。血液培養はエンテロコッカス・フェカリスが陽性（Grade 3）で、低血圧の原因とされた。アンピシリン及びゲンタマイシンを静脈内投与され、便検査で認められたクロストリジウム・ディフィシルに対してメトロニダゾールが静脈内投与された。ヒドロコルチゾンの維持用量 10 mg での 1 日 2 回投与は継続したが、コルチゾールの随時検査ではコルチゾールが 1.1 µg/dL であった。ヒドロコルチゾンは 10 mg 1 日 3 回に増量され、レボチロキシンは継続された。脳及び下垂体の MRI 検査で下垂体腫瘤は認められず、総合的に試験開始前の MRI 検査から重要な変化はなかった。Day 89 にゲンタマイシンの静脈内投与がレジメンに追加され、Day 91 及び 92 に unacid が投与された。Day 93 にヒドロコルチゾンが経口投与から 50 mg の静脈内投与に切り替えられ、完全非経口栄養が 3 日間行われた。Day 98 に高度看護施設に転院した。ヒドロコルチゾンは漸減し、Day 100 に経口投与に戻された。被験者は Day 76 から塩化カリウムの経口及び静脈内投与を受けていた。2 日間の低カリウム血症（Grade 4）に対して Day 102 に塩化カリウムが静脈内投与された。下痢及び腸球菌性菌血症（bacteremia）が回復し Day 107 に退院したが、Day 110 に発熱及び低血圧（Grade 3）で再入院した。培養は陰性で、静脈内補液及びデキサメタゾンの経験的静脈内投与を受け、良好に反応した。脳及び下垂体 MRI 検査では正常であった。Day 111 にコルチゾールはコシントロ

ピン刺激前が 1.6 µg/dL、刺激後が 28 µg/dL であった。この結果から治験責任医師は下垂体機能低下症と診断した。同日までに下痢は改善し、排便は 1 日 2 回であった。Day 112 退院時にヒドロコルチゾン朝 30 mg 及び夜 20 mg 並びにレボチロキシンを処方されたが、同日に被験者が服用を中止した。低血圧の回復が報告された。血中コルチコトロピン減少（decreased blood corticotrophin、Grade 2）は持続し、被験者はヒドロコルチゾンの維持用量 10 mg での 1 日 2 回投与を継続した。Day 119 の臨床検査ではコルチゾールが 0.8 µg/dL と低値、甲状腺刺激ホルモンが 2.341 IU/mL と正常、遊離 T4 が 1.52 ng/dL と正常、卵胞刺激ホルモンが 22.5 mIU/L（基準範囲：23.0～116.3）と基準値下限付近、黄体形成ホルモンが 13.5 mIU/L（基準範囲：0～76）と正常であった。同日の診察で大腿部の 40 箇所を超える皮膚病変の回復が認められ、Day 140 に標的とする大腿部の皮下病変の回復が認められた。Day 168 に CT 検査により新たな副腎病変が認められた。Day 190 に被験者は疾患進行により死亡した。治験責任医師は、血中コルチコトロピン減少（decreased blood corticotrophin）並びに初発の下痢及び低血圧は治験薬投与と関連あり、2 件目の下痢は治験薬投与とたぶん関連あり、腸球菌性菌血症及び 2 件目の低血圧は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬 : MULTIVITAMINS、MAGNESIUM、GABAPENTIN、METRONIDAZOLE、PREGABALIN、SODIUM CHLORIDE、VANCOMYCIN、PIP/TAZO、HEPARIN、EL-4、NOREPINEPHRINE BITARTRATE、PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE、HYDROCORTISONE、OXYGEN、POTASSIUM CHLORIDE、LEVOTHYROXINE SODIUM、ERTAPENEM SODIUM、PARACETAMOL、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、ENOXAPARIN SODIUM、PANTOPRAZOLE、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、AMPICILLIN、GENTAMICIN、COLESTYRAMINE、UNACID、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、TPN、LACTINEX、DEXAMETHASONE、FLUDROCORTISONE ACETATE、OMEPRAZOLE

**被験者 M20-004-0257**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体機能低下症（Grade 2）
- 重篤な irAE：下垂体機能低下症（Grade 2）
- 重篤な IERC：下垂体機能低下症（Grade 2）

臨床概要：被験者は肺門部及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は膝痛及び背部痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 65 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 77 の CT 検査結果から肺門部に新たな結節が認められた。脳 MRI 検査ではスクリーニング時の MRI 検査から総合的な変化は認められなかった。Day 122 の定期臨床検査結果から副腎皮質刺激ホルモンの欠損が認められた（検査値未報告）。コルチゾールは 0.2 µg/dL 未満（基準範囲：3.2～22.4）、甲状腺刺激ホルモンは極めて低値（検査値未報告）であり、治験責任医師は、Ipilimumab による下垂体への毒性の徴候

であると考えた。追加の臨床検査では卵胞刺激ホルモンが 15.3 mIU/mL（基準範囲 : 23.0～116.3）と低値、黄体形成ホルモンが 4.1 mIU/mL（基準範囲：15.9～54.0）と低値であった。刺激後のコルチゾールは 2.6 µg/dL で、下垂体機能低下症（Grade 2）と一致した。Day 127 にヒドロコルチゾンの朝 20 mg、夜 10 mg の経口投与が開始された。内分泌科の受診は必要とされなかった。その後被験者は BMS 184054 試験に組み入れられ、Ipilimumab 10 mg/kg を 4 回投与され、最終投与は Day 370 付近であった。治験責任医師による報告では、最後の陽電子放出断層撮影検査では皮下転移が完全消失し、完全寛解が確認された。Day 523 の治験責任医師による報告では、Day 493 の臨床検査で刺激前後のコルチゾールはいずれも低値、卵胞刺激ホルモンは低値、黄体形成ホルモンは低値（検査値未報告）であり、被験者は小康状態であった。Day 624 の治験責任医師による報告では、2 ヵ月前にヒドロコルチゾンを朝 10 mg、夜 5 mg に減量しており、被験者は手指にやや痛みがあるものの良好に耐容した。下垂体は回復しつつあり、ヒドロコルチゾンの毎朝 10 mg のみへの漸減が適当であると治験責任医師は考えた。下垂体機能低下症は最終報告時に持続しており、治験責任医師は治験薬投与と関連ありと判断した。

併用薬: MULTIVITAMINS、IBUPROFEN、CETAPHIL、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、CEFALEXIN MONOHYDRATE 、 PARACETAMOL 、 OTOSPORIN 、 LORATADINE 、 HYDROCORTISONE

**被験者 M20-004-0301**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：上部消化管出血（Grade 3）
- 重篤な irAE：上部消化管出血（Grade 3）
- 重篤な IERC：上部消化管出血（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 8[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は数年にわたる心房細動であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 143 に心筋梗塞（Grade 4）で入院した。横紋筋融解（Grade 2）も発現していた。入院中の臨床検査ではトロポニンが 90 であり、非 Q 波心筋梗塞と一致していた。うっ血性心不全及び急性腎不全（Grade 3）が発現した。追加検査により 2 箇所の脳転移及び右内頚動脈狭窄症の所見が認められた。Day 151 にカルベジロール、ジルチアゼム、エナラプリルマレイン酸塩、アセチルサリチル酸及びエソメプラゾールを処方されて長期介護施設に移り、リハビリテーションを受けることとした。被験者は改善を示したが、血便が 3 日間続いた後 Day 168 に再度病院に移った。上部消化管出血（upper GI hemorrhage、Grade 3）が報告され、出血部位は明確にされなかった。生理食塩液が静脈内投与され、ヘモグロビンが 8.1 g/dL であったため濃厚赤血球 1 単位が輸血された。中心静脈圧が入院時の 1 mmHg から 8 mmHg に上昇し、集中治療室に移った。白血球数が入院時の $5.0 \times 10^3/\mu L$ から $4.1 \times 10^3/\mu L$ に減少したため、レボフロキサシン及びバンコマイシンが予防的に静脈内投与された。ヘモグロビンが 7.1 g/dL に減

少したため、濃厚赤血球 1 単位が追加輸血され、ピペラシリン・タゾバクタム並びにエソメプラゾールも静脈内投与された。うっ血性心不全が発現し、安定化したものの急性徐脈が発現し、心不全に続いて心停止した。Day 170 に心不全により死亡した。上部消化管出血（upper GI hemorrhage）は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断され、死亡時まで持続していた。心筋梗塞及びうっ血性心不全は治験薬の最終投与後 71 日目以降に発現し、治験薬投与と関連なしと判断されたため、重篤な有害事象として報告されなかった。

併用薬：TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE、DOCUSATE SODIUM、METOPROLOL SUCCINATE、DILTIAZEM、SIMETICONE、CLARITHROMYCIN、WARFARIN SODIUM

**被験者 M20-006-0193**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：甲状腺機能低下症（Grade 3）、下垂体機能低下症（Grade 3）、副腎機能不全（Grade 3）、性腺機能低下（Grade 3）
- 重篤な irAE：甲状腺機能低下症（Grade 3）、下垂体機能低下症（Grade 3）、副腎機能不全（Grade 3）、性腺機能低下（Grade 3）
- 重篤な IERC：甲状腺機能低下症（Grade 3）、下垂体機能低下症（Grade 3）、副腎機能不全（Grade 3）、性腺機能低下（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、胃炎、軽度の貧血及び左膝痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 81 に陽電子放出断層撮影／CT 検査により疾患進行が認められた。同日の臨床検査で T4 が 2.1 µg/dL（基準範囲：4.5～12.5）と低値、遊離 T4 が 0.51 ng/dL（基準範囲：0.80～1.90）と低値であり、甲状腺機能低下症（Grade 3）が確定診断された。甲状腺摂取率は 30.4%（基準範囲：24.0～35.0）と正常であった。被験者は疲労の増悪を訴え、不明瞭発語があり、膝蓋腱反射はなかった。他の症状としては便秘、寒冷不耐症、会話障害、毛髪の濃厚化及び脱落、重度の皮膚乾燥並びに食欲減退があった。Day 85 の臨床検査結果では副腎皮質刺激ホルモンが 5 未満（基準範囲：7～50）、甲状腺刺激ホルモンが 0.12 mIU/L（基準範囲：0.4～4.0）、朝のコルチゾールが 0.8（基準範囲：5～25）、テストステロンが 10 未満（基準範囲：260～1080）であり、下垂体機能低下症（Grade 3）が診断された。副腎機能不全（Grade 3）及び性腺機能低下（Grade 3）も報告され、レボチロキシン 50 µg の投与が開始された。臨床検査が Day 86 に再実施されたが結果は報告されなかった。Day 92 に甲状腺刺激ホルモンが再検査され、0.37 mIU/L であった。脳 MRI 検査で下垂体の右側に低信号の結節領域が認められ、下垂体の炎症が考えられた。被験者の気分は比較的良好で、寒冷不耐症が軽減し活力が増しているものの依然として強い脱力感があった。悪心並びに持続的な発疹（Grade 1）が腹部、下肢及び背部に発現し、被験者は「不幸」感を訴え、そう痒が続いた。ヒドロコルチゾンの朝 20 mg、夜 10 mg の投与が開始され、レボチロキシンは 1 日 75 µg に増量された。Day 99 に

発疹が回復した。最終報告時に甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、副腎機能不全及び性腺機能低下は持続していた。治験責任医師は、これらの事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

併用薬：VALSARTAN、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM、LORAZEPAM、BISMUTH SUBSALICYLATE、PARACETAMOL、FAMOTIDINE、LEVOFLOXACIN、FLUTICASONE PROPIONATE、RANITIDINE HYDROCHLORIDE、SODIUM CHLORIDE、LEVOTHYROXINE SODIUM、HYDROCORTISONE

**被験者 M20-057-0021**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：血便排泄（Grade 3）、大腸炎（Grade 2）、脱水（Grade 3）、下痢（Grade 3、最終投与後 71 日目以降）
- 重篤な irAE：血便排泄（Grade 3）、大腸炎（Grade 2）、下痢（Grade 3、最終投与後 71 日目以降）
- 重篤な IERC：血便排泄（Grade 3）、大腸炎（Grade 2）、下痢（Grade 3、最終投与後 71 日目以降）
- 非重篤な重度の irAE：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、皮膚、軟部組織及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 8[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は良性前立腺肥大であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、40 及び 59 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 79 に、CT スキャンからすべての既知の病変のサイズ増大が認められ、複数の新規皮膚病変及びリンパ節病変が 1 つ確認された。Day 82 に下痢（Grade 1）が認められるようになり、Day 86 に被験者により水様便として報告された（Grade 2）。被験者によると、最後の水様便の排泄は午後 11 時であり、「大量の血」を含んでいた。被験者は血便排泄（Grade 3）及び大腸炎（Grade 2）疑いの診断を受けた。Day 87 に下痢は認められなかったが、被験者は下肢及び足に脱力及び痛みを伴う硬直を引き続き訴えた。Day 88 に、被験者は蒼白、脱力、口渇、「消耗感（feeling washed out）」、硬直並びに下肢及び足の痛みで来院した。被験者は同日の午前中に水様便ではないが軟便があったと報告した。便中カルプロテクチンの検査を実施したところ、陽性で 1250 超（基準範囲：50 µg/g 未満）であった。Day 89 に、軟性 S 状結腸鏡検査にて、頻回な陰窩炎、陰窩膿瘍並びに粘膜固有層に濃い混合性の炎症及び潰瘍を伴う顕著な活動性大腸炎が認められた。Day 90 の腹部及び骨盤 CT スキャンで肺、肝臓、脾臓、胆嚢、膵臓、副腎、腎臓及び下大静脈は正常であった。壁肥厚及び粘膜下浮腫を特徴とする、盲腸、上行結腸、遠位下行結腸及び S 状結腸に及ぶ急性大腸炎が示唆された。肥大した左外腸骨リンパ節、総大腿リンパ節及び鼠径管に腸管ループを伴う右鼠径ヘルニアは、前回のスキャンから変化がなかった。被験者は静脈内輸液及び輸血を受けた（ヘマトクリット及びヘモグロビンの結果は入手できなかった）。また、下痢に対してロペラミドの投与を受けた。ステロイド薬の投与は開始されなかった。Day 91 に被験者は退院した。Day 95 に、被験者は直腸

から粘液の排出を伴う 1 日 2 回の軟便を報告した。血液の排出はなかった。血便排泄は回復したと報告された。Day 96 に、被験者は prednisone 40 mg/日の投与を開始した。Day 102 に被験者は診察を受け、2 日間にわたって 1 日 6～8 回、3 時間ごとに少量の有形便（血液はなし）がある以外は、体調が良くなったと報告した。排便の頻度を減らすため、被験者はオメプラゾールの連日投与及びロペラミド 2～3 錠の投与を開始するよう指導を受けた。Day 108 に被験者は胃腸病専門医の診察を受け、メサラジンの投与を開始するとともに、Day 109 に prednisone が 30 mg/日に減量された。Day 113 に被験者は再来院し、Day 112 より 10～12 回の軟便があったと報告した。被験者は静脈内輸液、ラニチジン及びメチルプレドニゾロンの投与を受けた。また、prednisone は 40 mg/日に増量された。Day 116 に、被験者は 10 回の軟便を伴う下痢による疲労感を報告した。Day 120 に、被験者は便の軟化が進んでおり、おむつを着用していると報告した。Day 121 に被験者はインフリキシマブの投与を 1 回受けた。Day 122 に下痢は継続しており、脱水も認められた。Day 123、被験者は脱水（Grade 3）のため入院し、生理食塩水の静脈内投与を受けた。Day 124 に、食欲減退（anorexia、Grade 3）及び 8～9 回の軟便を伴う下痢（Grade 3）が認められた。被験者は末梢静脈栄養及び流動食を開始し、メチルプレドニゾロン 20 mg の静脈内投与を 1 日 3 回受けた。クロストリジウム・ディフィシル毒素試験及び便培養は陰性であった。Day 128 に、血液を伴わない排便が 3 回あった以外、被験者の容態は安定していた。ステロイド薬の静脈内投与、インフリキシマブ及び腸管安静にて被験者は改善した。Day 134 に被験者は退院し、その際、胃腸症状はわずかであり、食欲減退（anorexia）及び脱水は回復していた。被験者は prednisone 60 mg を投与中であり、緩やかに漸減するよう指示を受けた。Day 137 に、被験者は尿路感染（Grade 3）により入院し、フォーリー・カテーテルが留置された。また、高血糖（Grade 3、血糖値の報告なし）も認められた。入院時の血液培養はシュードモナスに対して陽性であった。Day 141 に下痢が悪化し、原因はおそらく止瀉薬の投与中止並びに尿路性敗血症（Grade 3）に対するレボフロキサシン、セフタジジム及びメチルプレドニゾロンの投与と思われた。便培養は陰性であった。Day 142 の結腸内視鏡検査にて、結腸粘膜に軽度の構築の乱れ、慢性の炎症、リンパ球の凝集、局所性の陰窩炎、陰窩膿瘍が認められたが、肉芽腫は認められなかった。Day 144 に血液培養は陰性であった。Day 145 に尿路性敗血症は回復し、下痢は Grade 1 に改善した。Day 146 に被験者は退院し、この際、高血糖は回復していた。Day 155 に、被験者は 1 日に 4～5 回の有形便があり、水様便はないことを報告した。Prednisone は 20 mg/日に減量され、メサラジンの投与が継続された。Day 165 に下痢は回復した。Day 202 にステロイド薬の漸減が終了し、同日が大腸炎の回復日と判断された。治験責任医師は、大腸炎、血便排泄、下痢及び脱水は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。尿路感染は、治験薬の最終投与後 71 日目以降に発現し、治験薬投与と関連なしと判断されたため、重篤な有害事象として報告されなかった。治験薬の投与終了後、被験者は外科手術及び脳に対する放射線療法を受けた。Day 345 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：TERAZOSIN HYDROCHLORIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、MAGNESIUM CITRATE、PARACETAMOL、GALENIC/GLUCOSE/SODIUM CL/POTASSIUM CL、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION、ZOLPIDEM

TARTRATE、PRAMOCAINE HYDROCHLORIDE、LORATADINE、HYDROCORTISONE ACETATE、LEVOFLOXACIN 、 PREDNISONE 、 MESALAZINE 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、FAMOTIDINE、PAREGORIC、SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION、TEMAZEPAM

**被験者 M20-061-0018**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：発疹（Grade 3）及び好中球減少症（Grade 4）
- 重篤な irAE：発疹（Grade 3）
- 重篤な IERC：発疹（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高コレステロール血症及び骨関節炎であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、50 及び 71 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 33 に被験者から治験実施施設に電話があり、下肢、体幹及び上肢の発疹（Grade 3）の訴えがあった。ジフェンヒドラミン 25 mg 及びトリアムシノロンクリームが処方された。Day 38 に再度被験者から電話があり、症状が持続し回復しないとの報告があった。被験者は発疹について赤く隆起し全身に認められると説明した。ヒドロキシジン 25 mg の頓用が処方され、症状は改善した。Day 39 に被験者は診察を受けた。発疹により治験薬の投与が延期され、prednisone 40 mg 1 日 1 回の投与を開始し、9 日間かけて漸減することとした。発疹の生検にて薬物過敏症反応と一致する所見が認められた。Day 50 に発疹は Grade 1 に改善し、被験者は 3 回目の治験薬の投与を受けた。Day 71 に被験者の好中球絶対数は $0.74 \times 10^9$/L（基準範囲：1.5～8.8）であった。被験者の好中球絶対数及び白血球数は試験期間を通して正常と報告されていた。被験者は同日に 4 回目の治験薬の投与を受けた。Day 72 に被験者は 37.2°C から 38.2°C の発熱を報告し、直ちに来院するよう指示された。Day 73 に被験者は好中球減少症（Grade 4）にて入院し、その際、好中球絶対数は $0.0 \times 10^9$/L、白血球数は $4.1 \times 10^9$/L で、リンパ球数は 60%（基準範囲 : 12～48）であった。当該時点での被験者の併用薬はセレコキシブ、シンバスタチン、アセチルサリチル酸及び葉酸であった。胸部 X 線にて感染の徴候は認められなかった。血液及び尿培養は陰性であった。被験者はアミカシンの静脈内投与及びピペラシリン・タゾバクタムの静脈内投与を開始した。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与も、prednisone の経口投与とともに開始された。骨髄穿刺検体にて骨髄造血の左方移動が認められ、成熟停止、背景リンパ球増加症（リンパ形質細胞性の特徴あり）及び軽度の形質細胞増加症を伴っていた。骨髄生検では目立った所見はなかった。Day 78 に発熱は認められず、好中球絶対数は $4.85 \times 10^9$/L であった。Day 80 に被験者は退院した。Day 85 に、発疹及び好中球減少症は回復したと報告された。Day 95 に prednisone 漸減が終了した。治験責任医師は、発疹は治験薬投与と関連あり、好中球減少症は関連あるかもしれないと判断した。治験薬の投与終了後、被験者はシスプラチン、ビンブラスチン、テモゾロミド及びシクロホスファミドによる化学療法を受けた。Day 370 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : SIMVASTATIN、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、FOLIC ACID、CELECOXIB、ACETYLSALICYLIC ACID 、 TRIAMCINOLONE 、 HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE 、CALAMINE、PREDNISONE、AMIKACIN SULFATE、PIPERACILLIN W/TAZOBACTAM、SODIUM CHLORIDE、TRIAMCINOLONE ACETONIDE、DOCUSATE SODIUM、FILGRASTIM、SENNOSIDE A+B、VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE、DICLOXACILLIN

**被験者 M20-061-0202**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象 : 腎不全（Grade 3）及び低血圧（Grade 3）

臨床概要：被験者は両側腎臓及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は冠動脈疾患、脳血管疾患、ブドウ糖不耐性及び結腸転移に対する半結腸切除による間欠性の軟便であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、24、46 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。投与後、被験者に長期安定が認められた。Day 422 に、CT スキャンにより疾患進行が認められ、被験者は治験実施計画書に従って Day 445 及び 466 に再投与を受けた。Day 487 に、低血圧（Grade 3）（血圧 80/60 mmHg）、BUN 上昇（100 mg/dL）及びクレアチニン上昇（7.6 mg/dL）により被験者は入院した。BUN／クレアチニン比は、ベースライン値 23：1.5 に対して 130：12 であった。尿検査の結果は白血球 5～10、赤血球 2～5、硝子円柱 0～2 及び蛋白質 30 mg であった。ドップラー法による腎超音波検査は正常であった。急性腎不全（Grade 3）が診断され、別の医師が処方した薬剤（ピロキシカム、ナプロキセン及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬）が原因とされた。これらの薬剤の投与は中止され、被験者は静脈内輸液の投与で顕著に回復した。Day 492 に急性腎不全は完全に回復した。しかし退院後に被験者より、体がだるく、食欲が正常であるにも関わらず体重が減っているとの報告があった。また、間欠性の下痢も認められ、水様便が 1 日に 3 回出ることがあると報告された。被験者はロペラミドを断続的に服用しており、1 日に約 1.5 L の水分を摂取していた。Day 501 にそう痒症（pruritis、Grade 1）が認められるようになり、治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 520 にそう痒症（pruritis）は回復したが、下痢により治験薬の投与は保留となった。同日、臨床検査の結果からリパーゼ増加（elevated lipase、Grade 1）（87 U/L、基準範囲：16～63）が確認され、治験薬投与とたぶん関連ありと思われた。Day 535 に被験者は胃腸の検査のため再入院した。入院時に経口摂取を中止し静脈内輸液を受け、ロペラミド、アセトアミノフェン・オキシコドン及び tinzaparin の投与を受けた。腹部及び骨盤の CT スキャンにより、回腸末端が延長し、非特異的な壁肥厚を呈していることが確認された。翌日に発熱が認められた。被験者は bismuth subcitrate・メトロニ

ダゾール･テトラサイクリンの投与を受けた。Day 537 に生検を含む結腸内視鏡検査が実施され、大腸炎（Grade 3）の診断が確定した。回腸の生検結果から重度の回腸炎と、それに伴う潰瘍及び肉芽組織が確認されたが､悪性を示すエビデンスはなかった。治験薬の投与は中止された。Day 539 に prednisone 50 mg の 1 日 2 回の投与が開始され、被験者は流動食を開始した。翌日、便が有形化し、食事が低残渣食に変更された。リスペリドン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムが追加された。内分泌科を受診後、リスペリドンの投与は中止され、aspart isophane insulin saline solution の投与が開始された。Day 542 に、被験者は安定した状態で、経口 prednisone の処方を受けて退院した。大腸炎は回復したと判断された。Day 569 に prednisone の投与は終了した。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断し、低血圧及び腎不全は治験薬投与と関連ないらしいと判断した。

併用薬：ACETYLSALICYLIC ACID、LISINOPRIL、AMLODIPINE BESILATE、DYAZIDE、PANTOPRAZOLE、ANTIBIOTICS、I.V. SOLUTIONS、SODIUM BICARBONATE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE､OXYCOCET､BACTRIM､TINZAPARIN､METRONIDAZOLE､PREDNISONE、INSULIN

**被験者 M20-166-0294**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は左副腎及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、冠動脈疾患及び胃腫瘍の楔状切除であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23、45 及び 66 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。治験薬の 3 回目の投与後、間欠性の軟便が認められるようになった。Day 94 に 4～5 回の下痢があり、経口摂取はわずかであり、腹部仙痛及び脱水（Grade 1）を伴っていた。被験者はメチルセルロースを自己投与し、症状が改善しなかったため救急外来を受診した。入院時に採取された便培養は陰性であった。Day 95 に、腹部 CT の結果により結腸内に大量の内容物が確認され、盲腸の壁肥厚はわずかであり、大腸炎が示唆された。Day 96 に、結腸内視鏡検査により結腸全体に顆粒状粘膜を伴うびまん性の紅斑、血管分布像の消失及び表在性潰瘍が認められた。これらの変化は下行結腸及び S 状結腸において最も顕著であった。生検結果により、複数の微小な非壊死性肉芽腫及び軽度の基底部形質細胞増加症を伴う中等度から重度の活動性の大腸炎（Grade 3）が確認された。検体の微生物学的検査の結果はすべて陰性であった。被験者はメチルプレドニゾロン 60 mg の静脈内投与を受けた。経口 prednisone 60 mg/日の処方を受けて被験者は退院した。経口 prednisone は 1 ヵ月かけて漸減された。大腸炎は Day 97 に退院をもって回復したと判断された。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は治験薬の投与

により部分奏効を示し、Day 927 まで持続が確認された。

併用薬:PENTOXIFYLLINE、PANTOPRAZOLE、SIMVASTATIN、INSULIN INJECTION, ISOPHANE、METFORMIN 、 METOPROLOL 、 CAPTOPRIL 、 IRON 、 AMOXICILLIN 、 IBUPROFEN 、ACETYLSALICYLIC ACID、METHYLCELLULOSE、LANSOPRAZOLE、SODIUM CHLORIDE、LIDOCAINE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、PREDNISONE

**被験者 M20-166-0401**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：リウマチ性多発筋痛（Grade 2）
- 有害事象［リウマチ性多発筋痛（Grade 2)］による中止

臨床概要：被験者は膵臓、肺、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は子宮癌、高コレステロール血症、高血圧、腰痛、甲状腺機能低下症及び胃酸逆流であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 43 の治験薬の投与前に、被験者は過度の労作に起因する筋肉痛と脱力を報告した。被験者はアセトアミノフェンを自己投与したが、筋肉痛と脱力は改善せず、被験者はこれらの症状を「オウムガイになっていたよう」と説明した。また、脱力は夕方及び夜間に悪化するのに対して日中は改善し、活動が可能であった。これらの症状により、車に乗ることが大変になり、被験者は日常活動を制限せざるを得なくなった。Day 61 に被験者は医師の診察を受け、採血が行われた。クレアチンホスホキナーゼは正常（検査値の報告なし)、抗核抗体はベースライン値 1：80 に対して 1：160 であり、甲状腺刺激ホルモンは 6.92 μIU/mL（基準範囲：0.400～4.000）とわずかに上昇しており、既知の甲状腺機能低下症と一致していた。神経学的検査及び身体的診察で異常は認められなかった。Day 64 に白血球数は $11.1 \times 10^3$/UL（基準範囲：3.8～9.2)、総補体価は 116 U/mL（基準範囲：23～46）であった。Day 66 の脳及び脊椎 MRI スキャンにて異常な所見は認められなかった。赤血球沈降速度は、ベースライン値 15（正常上限：20）に対して、Day 69 は 107 であった。CRP は 68.4 mg/L（正常上限：8.0）であった。Day 72 に、被験者は治験実施施設にてリウマチ専門医の診察を受け、リウマチ専門医は被験者の症状がリウマチ性多発筋痛（Grade 2）に一致していると感じた。リウマチ性多発筋痛により治験薬の投与は中止された。Prednisone 10 mg/日の投与が開始され、被験者の症状は速やかに改善した。Day 78 に、CT スキャンにより、肝臓、胃、副腎及び小腸に新しい病変が確認された。この頃に、リウマチ性多発筋痛は回復したと報告された。Day 86 に、被験者はリウマチ科にてフォローアップの診察を受け、症状が劇的に改善し、脱力もほぼベースライン時の状態まで回復したと報告した。治験責任医師は、本事象は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。被験者が黒色腫に対する治療をさらに実施したかどうかは不明であった。Day 140 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬:OMEPRAZOLE、ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN CALCIUM、LATANOPROST、

SARNA、AVENA SATIVA FLUID EXTRACT、PARACETAMOL、CALCIUM CARBONATE、LEVOTHYROXINE、MULTIVITAMINS、GALENIC/BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE、BISMUTH SUBSALICYLATE、PREDNISONE

**被験者 M20-166-1160**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：肺出血（Grade 2）及び肺炎（Grade 2）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象 : 血栓症（Grade 3）及び成長障害（Grade 2）

臨床概要：被験者は左尿管及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。また、この被験者は、中枢神経系転移の既往があり、外科的切除の治療歴があった。他の重要な病歴は高血圧、高コレステロール血症、表在性血栓症、両側下肢浮腫及び最近の鼻出血を伴う副鼻腔ポリープであった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 49 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 15 に被験者はサイクル中間検査のため来院し、その際、鼻出血が継続し、ウイルス性の症状が認められた。喀血も報告された。被験者によると、血液は黒ずんだ色で、朝にのみ認められるとのことであった。被験者は胸部 X 線検査を受け、放射線科医が X 線画像上に炎症過程と思われる所見を認めたため、その後 1 コース 10 日間のレボフロキサシン投与が開始された。喀血が悪化するとともに、咳嗽時に右側腹部痛、階段を昇る際に呼吸困難の増悪が認められたため、被験者は Day 19 に精密検査を受けるため入院した。救急治療室にて、被験者のバイタルサインは体温が 98.9°F、心拍数が 100 回/分、血圧が 115/55、呼吸数が 27 回/分及び酸素飽和度が room air にて 99%であった。血管造影 CT 検査は肺塞栓症に対して陰性であったが、広範な転移性疾患による大きな肺結節及び肺腫瘤が両側性に多数認められ、右肺門の腫瘤が肺動脈を覆って狭窄させていた。肺出血（Grade 2）及び肺炎（Grade 2）の診断が報告された。気管支鏡検査とともに血塊の摘出が行われ、活動性の出血は認められなかった。Day 20 の臨床検査の結果にて、ヘマトクリットは 27.7、ヘモグロビンは 9.1（単位及び基準範囲の報告なし）であった。被験者の体温は 100.3°F に上昇した。閉塞後肺炎のためレボフロキサシンの投与はピペラシリン・タゾバクタムに変更された。喀血は入院中に顕著に改善した。入院中を通じて被験者のヘマトクリットは変化しなかった。Day 23 に肺出血及び肺炎は回復し、被験者はレボフロキサシン 750 mg の処方を受けて退院した。Day 43 に治験薬の投与を受けるため被験者は来院した。診察時に、被験者は左下腿の腫脹と歩行時の疼痛を訴えた。超音波検査にて下肢の静脈血栓症（Grade 3）が認められた。被験者は入院し、下大静脈フィルターが留置された。Day 44 に血栓症は回復したと判断され、被験者は退院した。Day 49 に被験者は 2 回目の治験薬の投与を受けた。Day 62 に、被験者は極度の脱力と疲労を感じると報告した。被験者は救急治療室で検査を受けることを拒否した。Day 63 に、成長障害（Grade 3）、脱力、疲労及び食欲減退により被験者は入院した。甲状腺刺激ホルモン及びコルチゾールは、それぞれ 1.097 及び 21.61 と正常であった。被験者のヘモグロビンは 8.6、ヘマトクリットは 25.9 であった。頭部 CT スキャンは正常で、胸部 CT スキャンにより、

右下葉に腫瘤を伴う著しい疾患進行が認められた。この腫瘤は左房及び右下肺静脈に浸潤している可能性があった。入院中、Day 64 に被験者は心房細動を併発し、これは左房に浸潤した腫瘤が原因と思われた。治療薬にはメトプロロール、デキサメタゾン、アセトアミノフェン及びサルブタモール・イプラトロピウム吸入が含まれた。治験薬の投与は疾患進行により中止された。Day 66 に、被験者はホスピスに移った。成長障害は後遺症を伴って回復したと判断された。Day 92 に、被験者は疾患進行により死亡した。治験責任医師は、死亡及び血栓症は治験薬投与と関連なし、成長障害は治験薬投与と関連ないらしいと判断した。また、肺出血及び肺炎は、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：OXYCODONE、LISINOPRIL、MULTIVITAMINS、LEVOFLOXACIN、BISACODYL、DOCUSATE SODIUM、SENNA ALEXANDRINA、OXYCODONE HYDROCHLORIDE、PARACETAMOL、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、RED BLOOD CELLS、FERROUS SULFATE、CITALOPRAM HYDROBROMIDE、METOPROLOL SUCCINATE、DEXAMETHASONE、BENZONATATE、GUAIFENESIN、FAMOTIDINE、COMBIVENT、SALBUTAMOL、METOPROLOL

**被験者 M20-167-0031**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は脾臓及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患及び軽度の肝内胆管拡張であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 64 に、被験者は 4 週来の下痢のため治験実施施設を受診した。被験者の報告によると、1 日に 5～9 回の水様便があり、食物摂取により増加するとのことであった。被験者はロペラミド及びアトロピン・diphenoxylate を自己投与していたが、ほとんど改善しなかった。Day 65 に被験者は下痢（Grade 3）のため入院した。便培養は病原体、寄生虫卵及び寄生虫に対して陰性であったが、多形核白血球が少数認められ、シャルコー・ライデン結晶が存在した。結腸内視鏡検査の結果から炎症、点状病変及びアフタ性潰瘍が認められた。生検では活動性の炎症が顕著に認められ、横行結腸に限局性の潰瘍、直腸及び下行結腸に限局性の陰窩炎を伴う活動性の大腸炎（Grade 3）が確認された。下痢及び大腸炎により治験薬の投与は中止された。Prednisone の投与（40 mg/日）が開始され、被験者は同日に退院した。大腸炎及び下痢は Day 69 に回復したと報告された。その後 4 週間かけて prednisone は漸減され、Day 85 に中止となった。治験責任医師は、これらの事象は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は Day 141 まで安定が認められていたが、同日の CT スキャンにて新たな肺病変が認められた。治験薬の投与終了後、被験者は外科手術、免疫

療法、化学療法（テモゾロミド）及び脳の放射線療法を受けた。

併用薬：LEVOTHYROXINE SODIUM、CALCIUM、MULTIVITAMINS、PARACETAMOL、FAMOTIDINE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、PROCHLORPERAZINE MALEATE、LOMOTIL、PREDNISONE、PANTOPRAZOLE

**被験者 M20-167-0189**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：副腎機能不全（Grade 2）
- 重篤な irAE：副腎機能不全（Grade 2）
- 重篤な IERC：副腎機能不全（Grade 2）

臨床概要：被験者は肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。また、この被験者は中枢神経系転移の既往があり、外科的切除及び放射線手術の治療歴があった。他の重要な病歴は高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 50 から Day 78 まで、治療済みの病歴である脳転移に起因する脳浮腫（Grade 1）に対して、被験者はデキサメタゾンの投与を受けた。Day 76 に、デキサメタゾンを中止している間に、発疹（Grade 2）が報告された。Day 87 の発疹の生検にて好酸球を伴う急性海綿状皮膚炎が認められ、皮膚科医はこれを薬疹に一致すると判断した。Day 98 までの prednisone 漸減投与により発疹を治療した。それから間もなくして、脱力及び活動状態低下が認められるようになった。Day 106 に、臨床検査の結果から、甲状腺刺激ホルモンが抑制されている（値の報告なし）ことが確認された。Day 127 に、再検査にて甲状腺刺激ホルモンの抑制（値の報告なし）が認められ、総 T4 は 9.4 と正常であった。被験者の無症候性の甲状腺機能亢進症（Grade 1）は抗 CTLA-4 抗体の投与により起こったと考えられた。肝機能検査が上昇（値の報告なし）し、自己免疫性肝炎（Grade 1）が疑われた。Day 134 に、被験者は無力症（weakness、Grade 2）、筋肉痛（muscle pain、Grade 2）、食欲減退（Grade 1）、嘔吐（Grade 1）及び体重減少（weight loss、Grade 1）のため受診した。被験者は副腎機能不全の疑いにより入院した。入院時、被験者のナトリウムは 133 mEq/L（基準範囲：134～146 mEq/L）で、カリウムは 3 mEq/L（基準範囲：3.6～5.2 mEq/L）であった。甲状腺刺激ホルモンは 0.02 µIU/mL 未満（基準範囲：0.4～4.0 µIU/mL）、T4 は 11.9 µg/mL（基準範囲：4.5～12.5 µg/mL）で、T3 は 303 ng/dL と上昇（基準範囲：70～170 ng/dL）し、コルチゾールは 0.1 µg/dL（基準範囲：0～25 µg/dL）であった。コシントロピン刺激検査が実施され、コルチゾールは 30 分後に 1.2、60 分後に 1.7 であり、副腎機能不全（Grade 2）と一致していた。精密検査と副腎機能不全及び甲状腺機能亢進症の治療のため、内分泌科の診察が要求された。胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンにより異常な所見は認められなかった。デヒドロエピアンドロステロンサルフェートは 11 µg/dL（95～530 µg/dL）であった。Day 135 に被験者は prednisone 5 mg/日の投与を開始し、退院した。Day 150 に、フォローアップのため被験者は内分泌科を再受診した。Prednisone の継続使用により、被験者の体調は徐々に良くなっていたが、依然として疲労があっ

た。また、左腋窩に発疹が継続して認められた。Day 162 に、甲状腺刺激ホルモンは 0.013 μIU/mL、T4 は 7.1 μg/dL、遊離 T4 は 1.37 ng/dL（基準範囲：0.8～1.9）、T3 は 227 ng/dL（基準範囲：70～170）、甲状腺摂取率は 42.3%（基準範囲：24～25）、抗核抗体は 1：40 未満（陰性）、リウマチ因子は 8.4 IU/mL（基準範囲：14.0 未満）であった。肝機能検査は正常範囲内であった。最終報告時で治験責任医師は、副腎機能不全は未回復であり、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：LEVETIRACETAM、HYDROCHLOROTHIAZIDE、PARACETAMOL、OXYCODONE、AZITHROMYCIN、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、DEXAMETHASONE、IBUPROFEN、CYANOCOBALAMIN、BENZOYL PEROXIDE W/CLINDAMYCIN、MUPIROCIN、PREDNISONE、DICLOXACILLIN、LORATADINE、BETAMETHASONE VALERATE、FLUTICASONE PROPIONATE

**被験者 M20-168-0177**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）
- 有害事象［下痢（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、腹膜、肺、横隔膜及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、高コレステロール血症及び貧血であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 22 の 2 回目の治験薬の投与後、下痢（Grade 1）が認められるようになった。Day 48 に、被験者は、24 時間に 12 回の排便を伴う重度の下痢を報告した（Grade 3）。Grade 3 の下痢により治験薬の投与が中止された。便培養は実施されなかった。被験者は 60 mg/日の用量にて prednisone の漸減を開始し、改善を示した。Day 53 に、結腸内視鏡検査にて結腸は正常であったが、生検により結腸粘膜にリンパ球の表皮内浸潤及び顕著な表面上皮損傷が認められ、固有層に「リンパ形質細胞」浸潤の軽度の増加と腺窩の延長を伴っていた。医師は下痢が抗 CTLA 抗体の作用に一致すると感じたが、リンパ球性大腸炎の診断は確定されなかった。Day 63 に、prednisone の漸減が終了した。被験者に症状はなく、体調は極めて良好であった。Grade 3 の下痢は Day 65 に回復したと報告され、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。Day 77 に、CT スキャンにて疾患進行が確認された。被験者は黒色腫に対してそれ以降の治療を受けなかった。Day 284 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：CYANOCOBALAMIN、SIMVASTATIN、ATENOLOL、FISH OIL、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM、PAROXETINE HYDROCHLORIDE、LORAZEPAM、ZOLPIDEM TARTRATE、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE 、 CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL

PREPARATIONS、PREDNISONE

**被験者 M20-197-0278**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下垂体炎（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：腹壁腫瘤（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺、リンパ節、皮膚及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人女性であった。また、この被験者は、中枢神経系転移の既往があり、ガンマナイフによる脳の定位手術的照射の治療歴があった。他の重要な病歴は 2 型糖尿病、高血圧、胃食道逆流、変性関節疾患、頭痛及び心雑音であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 78 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 1 に、被験者は下腹部中央に痛みを伴う病変を訴えた。検査したところ、腫瘍は可動性で辺縁に紅斑を伴い、黒い液で満たされていた。被験者は、病変から液が漏れたり病変が破裂したりした場合、連絡するよう指示を受けた。Day 8 に病変が破裂し、腹壁腫瘤（Grade 3）が報告された。Day 15 に被験者は右下腹部壁の広範囲な切除を受けた。病理報告では、黒色色素、急性及び慢性の炎症、壊死及び肉芽組織形成が指摘された。新生物は確認されず、切除縁は広範にわたって色素沈着領域がなかった。本事象は回復したと判断され、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 16 に、被験者は安定した状態で退院した。Day 39 に被験者は頭痛を訴えた。被験者はこの頭痛を仕事のストレスによるものと考えていた。また、悪心及び嘔吐も認められた。被験者の視覚及び聴覚に変化はなく、脱力もなかった。臨床検査結果にてヘモグロビンが 8 g/dL（Grade 3）、ヘマトクリットが 25.6%及びグルコースが 399 mg/dL であった。糞便検査では便潜血が陽性であった。同日の頭部 CT の結果から、右前頭部の脳室周囲白質に高濃度の腫瘤が認められ、腫瘤は周囲に浮腫を伴い、大きさが 3.1 × 2.7 cm で、ベースライン時から変化がないと判断された。Day 40 に被験者は入院した。頭痛は既知の脳病変への少量の出血が原因である可能性があると考えられた。デキサメタゾン 20 mg の静脈内投与、モルヒネ自己調節鎮痛法、濃厚赤血球 4 単位の輸血、オメプラゾール及びインスリングラルギンによる治療が行われた。悪心、嘔吐及び頭痛の症状は改善した。Day 41 に、被験者は安定した状態で、経口デキサメタゾン（4 mg を 6 時間毎）の処方を受けて退院した。Day 42 に、臨床検査結果にて甲状腺刺激ホルモンが 0.299 μIU/mL（基準範囲：0.4～1.0）、T4 が 6.9 μg/dL（基準範囲：1.5～12.5）、T3 が 90 ng/dL（基準範囲：70～170）、コルチゾールが 1.0 μg/dL 未満（基準範囲：5～25）及び副腎皮質刺激ホルモンが 5.0 pg/mL 未満（基準範囲：16 未満）であった。下垂体炎（Grade 3、発現日：Day 39）が疑われ、重度の頭痛、悪心及び嘔吐はこの下垂体炎が原因である可能性が考えられた。下垂体炎は Day 42 に回復したと報告された。Day 43 の脳の MRI にて、右前頭部前部の安定した腫瘤に有意な経時的変化はなく、進行のエビデンスも認められなかった。同日に、

被験者は小腸造影を伴う上部消化管 X 線検査を受け、異常な所見はなかった。Day 61 に、1 日に 4～5 回の下痢（Grade 2）が認められるようになり、そのうち 1 回の下痢では血液が混ざっていた。Day 62 に、デキサメタゾンの投与が終了した。Day 64 に、被験者は軟性 S 状結腸鏡検査を受け、S 状結腸及び直腸に紅斑性で脆く顆粒状の粘膜が認められた。病理検査にて活動性の大腸炎（Grade 2）が確定した。構造的な不整又は肉芽腫は確認されなかった。本事象は重篤ではないと判断された。Day 64 に、臨床検査結果にて甲状腺刺激ホルモンが 1.61 µIU/mL、T4 が 6.6 µg/dL、T3 が 121 ng/dL、副腎皮質刺激ホルモンが 41 pg/mL 及び血清コルチゾールが 17 µg/dL であった。Day 66 に、カルプロテクチンの測定値は 411 µg/g（基準範囲：50 未満）であった。ブデソニド 6 mg/日の投与が開始された。Day 78 に、ブデソニドは 3 mg/日に漸減された。Day 92 に、CT スキャンにて横行結腸に新たな腸重積症が認められた。Day 99 に、ブデソニドの投与が終了し、大腸炎は回復した。治験責任医師は、下垂体炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断し、大腸炎は非重篤な事象で治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は黒色腫に対して外科手術を数回受けた。Day 405 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：BIOTIN、PARACETAMOL、ATENOLOL、BIOFLAVONOIDS、ESCITALOPRAM OXALATE、FERROUS SULFATE、ZOLPIDEM TARTRATE、LINEZOLID、LORATADINE、DEXAMETHASONE、MORPHINE、OMEPRAZOLE、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、FAMOTIDINE、INSULIN GLARGINE、INSULIN

**被験者 M20-237-0025**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は腎臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高血圧、高コレステロール血症、2 型糖尿病、甲状腺機能低下症及び喘息であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 11 に、尋常性白斑（Grade 2）が発現し、治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。また、軽度の発疹（skin rash、Grade 1）も認められたが、これは治験薬投与と関連なしと判断された。Day 35 に、被験者から治験実施施設に電話があり、腹痛（Grade 2）を伴う下痢（Grade 2）が 1 週間続いているとのことであった。被験者は自宅にてロペラミドを投与したが、効果はなかった。Day 37 の規定の来院時に、被験者の体温は 100°F から 100.8°F と報告された。下痢、発熱（fever）及び疲労（すべて Grade 2）にて被験者は入院した。カリウム値は低かったが、他のすべての血液生化学的検査及び肝機能検査は正常であった。便中白血球（25/hpf 超）及び便中ヘモグロビンの検査は陽性であった。被験者は静脈内輸液及び diphenoxylate・アトロピンの投

与を受けた。胃腸科専門医の診察を受け、セレコキシブの投与を中止するよう勧められた。軟性S 状結腸鏡検査により、直腸及び S 状結腸に紅斑性粘膜が認められ、脆い粘膜を伴い滲出液も認められた。生検により軽度の陰窩炎、陰窩膿瘍及び上皮性肉芽腫が認められた。便はクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。Day 41 に、悪心及び嘔吐が認められたが、プロメタジンの静脈内投与により同日に回復した。下痢は持続し、1 日に 5～10 回認められた。被験者は入院期間を通じて継続的に水分補給を受け、最終的に経口摂取に耐えられるまでになった。Day 43 に、流動食の処方を受けて被験者は退院した。ステロイドは投与されなかった。Day 47 に、悪心、嘔吐及び下痢（すべて Grade 3）にて被験者は再入院した。被験者によると、退院以降、悪心、嘔吐及び腹痛（Grade 2）のため経口摂取を行っていないとのことであった。Day 50 に、糞便検査は腸内病原体及び培養に対して陰性であった。Day 51 に直腸生検の結果から、重度の活動性及び慢性の大腸炎（Grade 3）が確定し、糞便検体はクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陽性であった。治験薬の投与は大腸炎により中止され、最終投与日は Day 22 であった。被験者はシプロフロキサシン及びメトロニダゾールの投与を受け、疼痛に対してはモルヒネが投与された。Day 52 に、60 mg/日の用量にて経口 prednisone の漸減が開始された。Day 54 に被験者は退院し、大腸炎は回復したと報告された。Day 86 に、prednisone 漸減は終了した。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。

併用薬：INSULIN ASPART、VERAPAMIL、ESTROGENS CONJUGATED、CITALOPRAM HYDROBROMIDE、LEVOTHYROXINE SODIUM、CELECOXIB、ATORVASTATIN CALCIUM、VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE、PARACETAMOL、LANSOPRAZOLE、PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE、LOMOTIL、MORPHINE、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、CIPROFLOXACIN、HEPARIN、METRONIDAZOLE、PREDNISONE

**被験者 M20-238-0253**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 51）、大腸炎（Grade 3、発現日：Day 79）、肛門周囲痛（Grade 3）及び直腸周囲膿瘍（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 51）、大腸炎（Grade 3、発現日：Day 79）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 51）、大腸炎（Grade 3、発現日：Day 79）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3、発現日：Day 51）］による中止
- 非重篤な重度の IERC：直腸出血（Grade 3）

臨床概要：被験者は皮膚、胃及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は S 状結腸憩室炎、過去の直腸出血（rectal hemorrhaging）と肛門周囲嚢胞、排尿増加、糖尿病及び高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 17 に、下痢の予防のため、被験者は経口メチルプレドニゾロンの 6 日間のドーズパックの投与を開始した（3 週間毎に反復投与）。Day 43 に、被験者はメチルプ

レドニゾロンのドーズパックの再投与を受け、Day 49 に投与を終了した。Day 50 に、被験者は prednisone 10 mg の 1 日 2 回の投与を開始した。Day 51 に、血液及び粘膜を伴う下痢の精密検査を受けるため、被験者は入院した。下痢は 1 週間続いており、深夜及び早朝に起こることがほとんどであった。Day 52 に、結腸内視鏡検査の結果により、結腸全体に及ぶ広範な大腸炎（Grade 3）が確定した。右結腸、横行結腸及び左結腸の生検により顕著なリンパ球、形質細胞及び好酸球が認められた。潰瘍又は偽膜形成のエビデンスはなく、明確な虚血性の変化も確認されなかった。所見は細菌性大腸炎などの感染型の大腸炎により一致していた。ステロイドに加えて、バンコマイシン及びメトロニダゾールが投与された。Day 57 に被験者は退院した。Day 60 に、Grade 3 の大腸炎により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 43 であった。Day 61 に口内炎及び末梢性ニューロパチー（neuropathy）（いずれも Grade 1）が発現し、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。末梢性ニューロパチー（neuropathy）に対してガバペンチンが投与されたが、末梢性ニューロパチー（neuropathy）は継続していた。口内炎に対してはナイスタチン、スクラルファート、リドカイン及びフルコナゾールが投与された。下痢（Grade 1）は継続し、Day 67 には Grade 2 へと悪化した。同日、直腸出血（rectal hemorrhaging、Grade 3）が発現した。シプロフロキサシンの投与が開始された。被験者は、近見視力と遠見視力の視覚の不調も訴えた。Day 68 に眼科医により眼の検査が実施されたが、有意な所見は認められなかった。Day 78 に、CT スキャンにて横行結腸の後ろに新たな小結節が確認された。Day 79 に、下痢及び肛門周囲痛（perianal pain、Grade 3）により被験者は再入院した。メトロニダゾールの経験的投与が開始された。Day 80 に実施された結腸内視鏡検査の結果により、下行結腸及び左結腸曲部に膜性の大腸炎（Grade 3、発現日：Day 79）が確認され、肛門の前方に裂傷が認められた。生検により非特異的な急性及び慢性の粘膜固有層の炎症が認められたが、陰窩炎又は陰窩膿瘍のエビデンスはなかった。糞便検査はクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。Day 81 に、大腸炎及び肛門周囲痛（perianal pain）は後遺症を伴って回復したと判断され、被験者は退院した。Day 83 に、疼痛の悪化と発熱にて被験者は再度病院を受診した。検査したところ、直腸からの排膿を伴う直腸周囲膿瘍（Grade 3）が認められた。被験者は入院し、膿瘍は手術にて排出され、創傷ケアが行われた。被験者はクリンダマイシン 300 mg 及びレボフロキサシン 500 mg の投与を開始した。Day 85 に膿瘍は回復し、被験者は経口抗生物質の処方を受けて退院した。また、退院時に、prednisone（20 mg 1 日 2 回）の投与を継続し、1 日 2 回 Sitz bath を使用するよう指示を受けた。同日に直腸出血も回復したと報告され、治験責任医師により治験薬投与と関連なしと判断された。Day 116 に、prednisone の投与が終了した。下痢（Grade 2）及び口内炎は Day 144 に回復したと報告された。治験責任医師は、大腸炎は 2 件とも治験薬投与とたぶん関連ありと判断し、肛門周囲痛及び直腸周囲膿瘍は、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は化学療法を受けたが、引き続き疾患進行が認められた。Day 229 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：LOTREL、OXYCOCET、DULOXETINE HYDROCHLORIDE、LANSOPRAZOLE、PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE、MELOXICAM、METRONIDAZOLE、VANCOMYCIN、

DOXYCYCLINE 、 NYSTATIN 、 HYDROCORTISONE 、 METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE、METHYLPREDNISOLONE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、PREDNISONE、I.V. SOLUTIONS 、 PETHIDINE HYDROCHLORIDE 、 MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE 、GABAPENTIN、SUCRALFATE、GLUCOSE OXIDASE、CIPROFLOXACIN、PARACETAMOL、CLINDAMYCIN、LEVOFLOXACIN

**被験者 M20-261-0482**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）
- 非重篤な重度の irAE：発疹（Grade 3、発現日：Day 6）及び発疹（Grade 3、発現日：Day 11）
- 非重篤な重度の IERC：発疹（Grade 3、発現日：Day 6）及び発疹（Grade 3、発現日：Day 11）

臨床概要：被験者は乳房、リンパ節及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する S[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は腰痛、右下肢のリンパ浮腫、両足のニューロパチー、並びに膣及び口腔ヘルペスであった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、29、50 及び 71 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。治験薬の初回投与後、左大腿及び腹部に注射部位反応（Grade 3）が発現し、経口ジフェンヒドラミン及びデキサメタゾンが投与された。Day 6 に、左大腿に発疹（Grade 3）が発現した。これに続いて Day 11 には腹部の発疹（Grade 3）及び下痢（Grade 1）が発現し、数日間継続した。発疹に対して aloe vera、ジフェンヒドラミンクリーム及びヒドロコルチゾンクリームが投与された。Day 14 にレボフロキサシン（500 mg）が単回投与され、Day 21 から Day 25 まで、被験者は prednisone 60 mg/日の経口投与を受けた。治験薬の 2 回目の投与は、注射部位反応及び発疹が Grade 1 に改善するまで 1 週間延期された。Day 34 に、4 日間の下痢（Grade 1）が再度発現した。Day 36 に発疹は完全に回復し、2 件の短期間の下痢と同様、治験責任医師により治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。治験実施計画書に従って再治療が行われ、被験者は Day 244、265 及び 286 に治験薬の投与を受けた。Day 317 に下痢（Grade 2）が発現し、被験者は Day 318 にロペラミドの投与を開始した。治験薬の投与が終了すると、被験者は Day 318 まで安定を示したが、同日の CT スキャンにて疾患進行が確認された。Day 321 に嘔吐（Grade 1）、Day 322 に食欲減退（Grade 1）が発現した。Day 322 に、被験者は diphenoxylate・アトロピンの投与を開始した。Day 325 に霧視（blurred vision、Grade 1）が発現した。Day 328 に下痢の回数が増え、血液を含まない軟便が 1 日に 12～14 回あり（Grade 3）、被験者は救急外来を受診した。臨床検査結果にてカリウムが 2.7 mmol/L（基準範囲：3.6～5.2、Grade 3）であった。糞便検査は便潜血、白血球、クロストリジウム・ディフィシル毒素、寄生虫卵及び寄生虫並びに腸内病原体に対して陰性であった。静脈内輸液が投与され、

塩化カリウムの静脈内投与によりカリウム低値が改善した。また、被験者は prednisone（40 mg/日）の経口投与も開始した。Day 330 の結腸内視鏡検査の結果にて、結腸は肉眼的に正常であった。生検の組織学的検査により、粘膜固有層にリンパ球が散在しており、上皮内リンパ球が存在することが確認されたが、リンパ球性大腸炎を診断するには数が不足していた。霧視（blurred vision）は 1 日しか認められなかったため、眼の検査は実施されなかった。退院後、24 時間にわたって下痢は認められず、被験者は固形食を摂取できていた。Day 331 に、6 日間の prednisone 漸減（30 mg/日より開始）の処方を受けて被験者は退院し、下痢は Grade 1 と報告された。治験依頼者との連絡後、被験者は週末まで prednisone 60 mg/日を服用し、その後治験実施施設を再度受診するよう指示を受けた。週末にかけて下痢が 3 回認められた。被験者は救急外来を受診したが、入院はしなかった。Day 335 に被験者は治験実施施設で診察を受けた。治験責任医師は被験者に対し、prednisone（60 mg/日）の投与を継続するよう指示し、コレスチラミン（4 g、1 日 3 回）の経口投与を追加した。Day 348 に下痢は回復したと報告され、Day 370 にステロイド漸減は終了した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。

併用薬：FAMCICLOVIR、ERGOCALCIFEROL、MULTIVITAMINS、ALOE VERA、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、HYDROCORTISONE、LEVOFLOXACIN、DEXAMETHASONE、PREDNISONE、GUAIFENESIN、PARACETAMOL、CODEINE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LOMOTIL

**被験者 M20-281-0213**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［下痢（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肺及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 8[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧、高コレステロール血症、心房細動、腎結石及び胃潰瘍であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。治験薬の初回投与後、そう痒症（pruritis、Grade 1）が認められるようになり、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。そう痒症(pruritis)に対してジフェンヒドラミンが経口投与された。Day 51 に下痢(Grade 3）が発現した。Day 62 に、下痢により治験薬の投与は中止された。被験者はブデソニド（9 mg/日）及びロペラミドの投与を開始した。Day 72 に、持続性の水性下痢により被験者は入院した。被験者は腹痛、発熱、悪寒、悪心又は嘔吐を否定した。入院日の結腸内視鏡検査にて回腸末端は正常であったが、結腸全体に紅斑性、びらん性、顆粒性の脆い粘膜が認められ、びまん性の大腸炎（Grade 3）と一致していた。被験者はメチルプレドニゾロン（60 mg を 8 時間毎）の静脈内投与を受け、その後 prednisone の経口投与（60 mg 1 日 3 回、40 mg/日まで漸減予定）に切り替えた。

糞便検査がクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陽性であったため、メトロニダゾールの投与が開始された。胸部及び腹部の CT にて疾患は安定していた。下痢の頻度は減少し、Day 74 に、被験者は安定した状態で、prednisone（60 mg 1 日 3 回）及びメトロニダゾールの処方を受けて退院した。この頃に、そう痒症（pruritis）はすでに回復したと報告された。メトロニダゾール及びステロイド療法を中止してから 1 週間後（Day 91 頃）、水様便（1 日に 5 回ぐらい）が再度発現し、他に症状はみられなかった。治験責任医師によると、コミュニティ内でウイルス性腸炎の大発生があったとのことであった。下痢に関して、糞便培養及びクロストリジウム・ディフィシルの再検査を含む非侵襲性の精密検査が実施され、両検査とも陰性であった。また、結腸内視鏡検査が再度実施された。小腸の生検で病理組織学的変化は認められず、回腸末端の生検でも変化はなく、右結腸の生検で粘膜固有層に急性及び慢性の炎症を伴うびまん性の急性陰窩炎が認められた。左結腸の生検では、陰窩の変形と思われる所見を伴う散在性の急性陰窩炎が認められた。また、軽度の悪心、食欲不振及び過去 7～8 ヵ月で合計 20 ポンドの体重減少も認められた。Prednisone 及びメトロニダゾールの投与が再開された。下痢は再発を繰り返し、大きな再燃が 2 回あった。大腸炎及び下痢は Day 202 に回復したと報告された。被験者は治験薬投与に対して部分奏効を示し、複数の肺病変と皮下病変 1 つが大きく縮小した。治験責任医師は、これらの事象は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。

併用薬:FOSINOPRIL SODIUM、WARFARIN SODIUM、ATENOLOL、HYDROCHLOROTHIAZIDE、SIMVASTATIN、POTASSIUM、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、BUDESONIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、PREDNISONE、TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE、METRONIDAZOLE

**被験者 M20-301-0195**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 2）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 2）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 2）
- 有害事象［下痢（Grade 2)］による中止

臨床概要：被験者は皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は消化不良、寝汗、そう痒症及び眼乾燥であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 64 に腹部仙痛（abdominal cramping）を伴う下痢（Grade 2）が認められるようになった。被験者は約 1 週間にわたってブデソニドの投与を受けたが、下痢は悪化した。Prednisone（60 mg/日）の経口投与が開始されたが、下痢及び腹部仙痛は間欠的に継続した。Day 74 に、被験者から、下痢が回復せず、食事をするとさらに下痢が起こるとの報告があった。Grade 3 の下痢により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 43 であった。被験者は医療機関にて診察を受け、精密検査と下痢の治療を受けるため入

院した。便はサルモネラ菌、赤痢菌、エルシニア菌、カンピロバクター菌、寄生虫卵及び寄生虫並びにクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。結腸内視鏡検査及び S 状結腸鏡検査は実施されなかった。Day 75 に実施された臨床検査にて、白血球数が 13.3 × $10^3$ c/μL（基準範囲：3.5～11.1）、ヘモグロビンが 10.3 g/dL（基準範囲：13.2～17）、血小板数が 420 × $10^9$ c/L（基準範囲：150～400）、ナトリウムが 140 mEq/L（基準範囲：134～146）、カリウムが 3.1 mEq/L（基準範囲：3.6～5.2）及びクロールが 102 mEq/L であった。被験者は 5 mg/kg の用量にてインフリキシマブの投与を受けた。下痢は同日に回復し、被験者は無刺激食を維持するよう指示を受けて退院した。Prednisone の投与は Day 90 まで継続された。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は Day 353 まで治験薬投与に対して部分奏効を示したが、同日の身体的診察にて頭皮に新たな病変が確認された。

併用薬：RHINARIS、ESTRADIOL、OTHER NUTRIENTS、DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE、BUDESONIDE、OSELTAMIVIR PHOSPHATE、NARINE、PREDNISONE、INFLIXIMAB

**被験者 M20-370-0655**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：発熱（Grade 1）、発疹（Grade 1、発現日：Day 47）及び眼瞼感染（Grade 1）
- 重篤な irAE：発疹（Grade 1、発現日：Day 47）
- 重篤な IERC：発疹（Grade 1、発現日：Day 47）
- 非重篤な重度の irAE：発疹（Grade 3、発現日：Day 22）
- 非重篤な重度の IERC：発疹（Grade 3、発現日：Day 22）

臨床概要：被験者は肝臓、脾臓、副腎、両側肺及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は甲状腺部分摘除及びサイロキシンの使用であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、29、57 及び 78 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 10 から Day 11 に下痢（Grade 1）が発現した。Day 11 には発疹（Grade 2）が発現し、Day 22 に Grade 3 に悪化した後、Day 27 に Grade 1 に改善した。Day 46 から Day 47 に下痢（Grade 1）が再度発現した。Day 48 に、被験者から病院に連絡があり、2 日来の 38.7°C の発熱（fever、Grade 1）、1 日来の顔面の発疹（facial rash、Grade 1、発現日：Day 47）及び充血した眼が報告された。被験者は入院した。入院時の胸部 X 線で感染は認められなかった。白血球数は 11.6 × $10^3$/μL、CRP は 317 mg/L 及び赤血球沈降速度は 103 であった。この他に感染の臨床的徴候は認められなかった。他の有害事象を考慮すると、発熱は自己免疫性のものと考えられた。眼科医の診察にて、右下眼瞼の外側面に顕著な外眼部炎症の変化が認められた。ブドウ膜炎のエビデンスはなく、プレドニゾロン点眼薬及び neomycin 点眼薬が処方された。また、被験者は、アモキシシリン・クラブラン酸、パラセタモール及び 2 回のデキサメタゾン（2 mg）の投与も受けた。入院から 24 時

間後に諸症状は回復した。抗生物質及びデキサメタゾンの投与は中止され、被験者はプレドニゾロン点眼薬を減量して退院した。Day 52 から Day 55 に下痢（Grade 1）が再度発現した。眼瞼感染（eyelid margin infection、Grade 1）は Day 57 に回復したと判断された。同日、脱毛症（Grade 1）が発現し、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。Day 58 に眼充血（erythematous sclera、Grade 1）が発現し、治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 74 に、プレドニゾロンの投与は終了した。Day 78 に、眼科医のフォローアップの診察にて、炎症及び紅斑は完全に消失し、被験者の視力は両眼とも正常で、眼圧も正常と報告された。Day 119 に発疹が完全に回復したと報告され、Day 182 に脱毛症が完全に回復したと報告された。治験責任医師は、眼瞼感染（eyelid margin infection）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。発熱は治験薬投与とたぶん関連ありと判断され、発疹は治験薬投与と関連ありと判断された。また、複数回の下痢は治験薬投与と関連ありと判断された。

併用薬 : LEVOTHYROXINE SODIUM、CETIRIZINE、FLUTICASONE PROPIONATE、DI-GESIC、LOPERAMIDE、METOCLOPRAMIDE、PARACETAMOL、CLONAZEPAM、FLUCLOXACILLIN、DIPROBASE 、 ZOPICLONE 、 EMOLLIENTS AND PROTECTIVES 、 CODEINE LINCTUS 、DEXAMETHASONE 、 LANSOPRAZOLE 、 AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM 、TEMAZEPAM、PREDNISOLONE SODIUM PHOSPHATE、PHOLCODINE、MORPHINE SULFATE

**被験者 M20-370-0859**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：注入に伴う反応（Grade 3）
- 重篤な irAE：注入に伴う反応（Grade 3）
- 重篤な IERC：注入に伴う反応（Grade 3）

臨床概要：被験者は副鼻腔及び右腋窩への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。また、この被験者は、中枢神経系転移の既往があり、放射線療法の治療歴があった。他の重要な病歴は糖尿病、呼吸困難及び間欠性の胸痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 22 に、Ipilimumab の 2 回目の投与を終了して 5 分以内に、被験者は胸部に灼熱痛を伴う熱感及び潮紅、幾分の霧視及びわずかな呼吸困難を訴えた。血圧は 130/85 mmHg とわずかに上昇し、脈拍数は 88 及び体温は 37°C であった。心電図にて原因不明の異常が認められたが、再度心電図を実施したところ正常であった。呼吸は改善したが胸痛が持続した。被験者はメディカルチームによる検査を受け、胸部 X 線及び血液検査に送られたが、いずれも正常であった。Ipilimumab の注入に伴う反応（Grade 3）が疑われたため、gp100 ワクチンは投与されなかった。同反応に対してランソプラゾール及びアスピリンが投与された。精密検査を受けるため、被験者は入院した。CT スキャンにより肺塞栓症は除外された。Day 23 に、トロポニン I は 0.01 µg/L（陰性）及び CRP は 7 mg/L（基準範囲：0.08～3.1）であった。Day 25 の朝に、心電図の結果は正常であった。本事象は回復したと判断され、

被験者は退院した。治験責任医師は、反応は軽度であり、被験者は追加投与に対して適格であると考えた。Day 25 に発疹（Grade 1）が発現し、治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 43 に、被験者は治験薬の投与前にデキサメタゾン及びクロルフェニラミンの予防的投与を受けたが、問題はなかった。Day 64 に注入に伴う反応（drug hypersensitivity、Grade 3）が再度発現した。Ipilimumab の注入速度は 30 mL/時に設定されており、30 分後に反応が起こった。血圧及び脈拍数が上昇し、体温もわずかに上昇した。被験者は胸部に重圧感があり、動悸を伴うと説明した。心電図は正常であった。投与中の中断はなかった。被験者は生理食塩水及びヒドロコルチゾンの静脈内投与を受けるとともに、不安に対してロラゼパム（0.5 mg）の経口投与を受けた。本事象は前回よりも悪化しておらず、非重篤と判断された。被験者は回復し、自宅に戻った。治験責任医師は、本事象は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。Day 77 に、クロベタゾンクリームの投与後に発疹は回復した。Day 81 に CT スキャンにより安定が確認され、Day 145 まで持続したが、同日に既知の副鼻腔病変の増大が認められた。治験薬の投与終了後、被験者はパクリタキセルによる化学療法、ダカルバジン + カルボプラチン及びインターロイキン-2 による免疫療法を受けた。Day 572 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : LOPERAMIDE、ORAL REHYDRATION SALT、DIAZEPAM、METFORMIN、TRAMADOL、IBUPROFEN 、 CLOBETASONE 、 MUPIROCIN 、 XYLOMETAZOLINE 、 PARACETAMOL 、 TRANEXAMIC ACID 、 HYOSCINE BUTYLBROMIDE 、 NASEPTIN 、 METOCLOPRAMIDE 、 CODEINE PHOSPHATE

**被験者 M20-373-0721**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象 : インフルエンザ様疾患（Grade 2）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象 : 呼吸時疼痛（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は副腎、両側肺及び縦隔への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、44 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 8 に被験者から治験担当看護師に電話があり、前の週に投与を受けて以降、気分がすぐれないとのことであった。かかりつけの一般開業医が抗生物質を投与したが、効果はなかった。また、頭痛が徐々に悪化しているほか、発熱、リンパ節腫脹、頚部硬直及び耳痛も認められた。インフルエンザ様疾患の重篤な事象が報告され、治験総括医師は被験者に観察入院を勧めた。入院時、被験者の体温は 38.0°C を超えていた。全血球数は、好中球数（$6.2 \times 10^3/\mu L$）を含めて正常であった。被験者は対症的に治療を受け、翌日に退院した。被験者は自宅でも引き続き改善し、本事象は Day 21 の次回の来院時までに回復した。Day 30 に、被験者は呼吸時疼痛（Grade 3）を発現して入院し、本事象は肺塞栓症が疑われ、治験薬投与と関連なしと判断された。血液検査は正常であった。被験者はパラセタモール、イブプロフェン及びエノキサパリンの投与を受け、病院に一

泊した。Day 31 に実施された胸部 X 線では、ベースライン時に比べて変化はなく、この他に肺塞栓症の精密検査の結果は報告されなかった。呼吸時疼痛は回復したと判断され、被験者は鎮痛薬の処方を受けて同日に退院した。治験責任医師は、インフルエンザ様疾患（flu-like illness）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。また、呼吸時疼痛は治験薬投与と関連なしと判断された。Day 79 に CT スキャンにより疾患進行が確認された。治験薬の投与終了後、被験者は化学療法を受けた。Day 455 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：AMOXICILLIN、PANADEINE CO、CODEINE、OXYCODONE、ENOXAPARIN、PARACETAMOL、IBUPROFEN、DICLOFENAC

**被験者 M20-375-0829**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：嘔吐（Grade 2、発現日：Day 76）、下痢（Grade 3、発現日：Day 76）、腹痛（Grade 1）、嘔吐（Grade 2、発現日：Day 85）、下痢（Grade 2、発現日：Day 85）、腹痛（Grade 2）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3、発現日：Day 76）及び下痢（Grade 2、発現日：Day 85）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3、発現日：Day 76）及び下痢（Grade 2、発現日：Day 85）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：嘔吐（Grade 3、Day 104）、呼吸困難（Grade 3）、大腸閉塞（Grade 5）

臨床概要：被験者は腎臓、副腎、膵臓、肺、リンパ節、皮膚及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴はうつ病であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 75 に、被験者はかかりつけの一般医の診察を受け、下痢及び嘔吐を伴う上腹部痛を訴えた。Day 76 に、下痢（Grade 3）、腹痛（Grade 1）及び嘔吐（Grade 2）にて被験者は入院した。被験者は prednisone 20 mg/日の投与を開始した。Day 80 に正常な排便が 1 回あり、症状は認められなかった。糞便培養はクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。Day 81 に被験者は嘔吐、腹痛及び下痢から回復し、退院した。Day 84 に胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンにより、治療に対して混在した反応が認められ、いくつかの病変は小さくなったように見えたが、いくつかは有意に大きくなり、疾患進行が優勢であることが示唆された。骨盤腫瘤がいくつかの小腸係蹄を覆っていた。退院後、腹痛、下痢及び嘔吐が再発した。Day 85 に、腹痛（upper abdominal pain、Grade 2）、下痢（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）のため被験者は再入院した。下痢、腹痛及び Grade 2 の嘔吐は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。骨盤腔内腫瘤が嘔吐と腹痛を引き起こしていると報告された。被験者は悪心に対して cyclizine の静脈内投与、疼痛に対してパラセタモールの投与を受け、prednisone が 25 mg/日に増量された。Day 86 に下痢及び嘔吐が回復し、Day 90 に腹痛が回復した。Day 92 に被験者は退院し、cyclizine の投与が中止された。Day 104 の朝に、被験者は腹痛（transverse abdominal pain、Grade 2）により目が覚め、午前中を通して悪化した。被験者は約 8 回嘔吐した。

排便が 2 回あり、軟便ではあったが形はあり、下痢ではなかった。被験者は嘔吐（Grade 3）により再度入院し、嘔吐は治験薬投与と関連ないらしいと判断された。被験者はオンダンセトロンの静脈内投与、モルヒネの静脈内投与及び悪心に対してデキサメタゾン 4 mg の経口投与を受けた。被験者の腹部は柔らかく、圧痛はなかった。腸のスキャンにより腹膜炎のエビデンスは認められなかった。CT スキャンにより消化管穿孔又は閉塞のエビデンスは認められなかった。したがって、被験者に対して食事と水分の摂取が許可された。Day 106 に、大腸炎の疑いに対し、デキサメタゾンが経口投与から 1 日 2 回の静脈内投与に変更された。Day 108 に、結腸内視鏡検査により軽度の反応性の非特異的な変化が認められたが、大腸炎のエビデンスは認められなかった。Day 109 にデキサメタゾンの投与は中止され、Day 110 に prednisone が 50 mg に増量された。Day 115 に嘔吐及び腹痛は回復し、prednisone の投与が中止された。Day 119 に、被験者は呼吸困難（Grade 3）の緩やかな発現により来院し、cyclizine、パラセタモール及びナイスタチンの投与を受けた。被験者の病歴を考慮して、肺塞栓症を除外するために被験者は入院した。Day 120 に、CT 肺血管造影検査にて肺塞栓症は認められなかった。頭部の CT スキャンにより脳転移が確認された。被験者は退院した。Day 122 に被験者は呼吸困難から完全に回復し、呼吸困難は治験薬投与と関連なしと判断された。すべての薬剤の投与が中止された。Day 130 に、腹痛（Grade 3）、悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 2）、脱水（Grade 3）及び便秘（Grade 2）にて被験者は来院し、4 日間排便がなく、7 日間放屁がなかったとのことであった。これらの症状はすべて大腸閉塞（Grade 5）に起因していた。被験者は入院し、オメプラゾール、cyclizine、オンダンセトロン、モルヒネ及びメサラジンの投与を受けた。身体的診察にて腹部膨満、腸雑音減少及び左側の圧痛が認められた。被験者は絶食となり、経鼻胃管が挿入された。腹部 X 線にて右側の結腸が拡張しており、胸部 X 線では遊離ガスが認められなかった。便秘を伴う大腸閉塞（large bowel obstruction、Grade 5）が診断された。Day 135 に被験者の容態が急速に悪化し、Day 136 に被験者は死亡した。死因は疾患進行によるものと報告された。治験責任医師は、死亡、呼吸困難（shortness of breath）及び大腸閉塞（GI obstruction）は治験薬投与と関連なしと判断した。下痢、腹痛及び Grade 2 の嘔吐は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。

併用薬：TRAMADOL、FLUOXETINE、DIAZEPAM、MORPHINE SULFATE、CYCLIZINE、FEXOFENADINE、OMEPRAZOLE、PREDNISOLONE、POTASSIUM CHLORIDE、PARACETAMOL、TRIMETHOPRIM、GLYCEROL、ARACHIS HYPOGAEA OIL、PHOSPHATES、DEXAMETHASONE、ONDANSETRON、TEMAZEPAM、CALCIDO、SODIUM PICOSULFATE、MESALAZINE、MAGNESIUM HYDROXIDE、ENOXAPARIN SODIUM、NYSTATIN、NULYTELY、SODIUM CHLORIDE、HYOSCINE BUTYLBROMIDE、LORAZEPAM、BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-376-0860**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：関節痛（Grade 2）及び下痢（Grade 1）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 1）

- 重篤な IERC：下痢（Grade 1）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：下気道感染（Grade 2）

臨床概要：被験者はリンパ節、軟部組織及び切除済みの脾臓への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は心房細動、脾摘及び胃全摘であった。自己免疫疾患の既知の家族歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。全身状態改善のためにデキサメタゾン 2 mg/日の併用投与を受けていた。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 14 に被験者は気分がすぐれず、咳嗽及び発熱が認められ、両膝の関節痛を訴えて入院した。治験薬投与と関連あるかもしれない関節痛（Grade 2）が報告された。聴診にて、肺底にラ音が聴取された。胸部 X 線により浸潤影が認められた。検査にて両膝は正常であった。被験者は鎮痛薬の投与を受けるとともに、下気道感染（Grade 2）に対してベンジルペニシリンの静脈内投与とエリスロマイシンの経口投与を受けた。下気道感染は、治験薬投与と関連ないらしいと判断された。関節痛は 24 時間以内に回復したが、下気道感染が回復したと判断された Day 17 まで被験者は入院していた。被験者は Day 21 及び Day 42 に治験薬の投与をさらに 2 回受けた。Day 45 に、1 日 2～3 回程度の下痢（Grade 1）が認められるようになった。Day 52 に、経口摂取が不足しており、熱っぽくだるさを感じることから、被験者は入院した。被験者は内視鏡検査を受けることに前向きではなかった。臨床検査は、CRP の上昇（110 mg/L、基準範囲：0～10）を除いてすべて正常範囲内であった。便はクロストリジウム・ディフィシル、寄生虫卵及び寄生虫並びにその他の腸内病原体に対して陰性であった。血液培養も陰性であった。Day 53 に、ブデソニド（9 mg）の経口投与が開始された。Day 64 の胸部 X 線により左肺底に斑状の浸潤影及び無気肺が認められ、少量の胸水が原因である可能性が考えられた。これらの所見を除けば、両肺に異常はなかった。治療薬にはペニシリン、セフロキシム及びメトロニダゾールが含まれた。Day 64 に下痢は回復し、ブデソニド漸減は Day 66 に終了した。下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 68 に、被験者はホスピスに移った。Day 103 に、被験者は疾患進行により自宅で死亡した。

併用薬：PARACETAMOL、PARAMOL-118、FERROUS SULFATE、PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM、WARFARIN、BISOPROLOL、DIGOXIN、DEXAMETHASONE、PANCREATIN、FRUMIL、DOMPERIDONE、PARAFFIN, LIQUID、SODIUM FLUORIDE、AMITRIPTYLINE、MORPHINE SULFATE、GAVISCON、LACTULOSE、LEVOMEPROMAZINE、SENNA ALEXANDRINA、NYSTATIN、BENZYLPENICILLIN、ERYTHROMYCIN、LOPERAMIDE、SODIUM CHLORIDE、DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION、CEFUROXIME、METRONIDAZOLE、BUDESONIDE、FORTISIP

**被験者 M20-376-1283**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：虹彩毛様体炎（Grade 2）、頭痛（Grade 3）、髄膜炎

（Grade 3）、下痢（Grade 3），

- 重篤な irAE：髄膜炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：髄膜炎（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 非重篤な重度の irAE：下垂体炎（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：下垂体炎（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：下気道感染（Grade 3、最終投与後 71 日目以降）

臨床概要：被験者は肺、皮膚及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は高血圧、心房細動、深部静脈血栓症及び骨関節炎であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 24 に下痢（Grade 1）が発現し、1 日続いた。Day 50 に、背中（Grade 2）及び左手（Grade 2）に赤い皮疹が発現した。Day 78 に CT スキャンにより部分奏効が確認された。同日に、右手に発疹（Grade 1）が発現した。Day 83 に被験者は重度の頭痛（Grade 2）を訴え、頭痛は徐々に悪化した。Day 85 に被験者はかかりつけ医を受診し、そこで受けた神経学的検査にて異常は認められなかった。被験者は頭痛に対してパラセタモール及びトラマドールの処方を受け、眼科医へ紹介された。Day 86 に、眼の検査により両側前眼部に虹彩毛様体炎（Grade 2）が認められ、シクロペントラート点眼薬が処方された。Day 87 に被験者の頭痛が悪化し、被験者は腫瘍科外来病棟を再受診した。被験者を診察した医師は、自己免疫性の髄膜炎（Grade 3）が疑われるため、被験者を入院させることとした。頭痛（Grade 3）、頚部硬直及び霧視により被験者は入院した。被験者は静脈内輸液、セフトリアキソン（2 g）の静脈内投与、アモキシシリン（2 g）の静脈内投与、デキサメタゾン（8 mg 1 日 2 回）の静脈内投与及びデキサメタゾン点眼薬の投与を受けた。白血球数は $13.90 \times 10^9$/L（基準範囲：4.00～11.00）であり、好中球数は $9.7 \times 10^9$/L（基準範囲：2.0～7.5）であった。コルチゾールの測定値は 849 nmol/L（基準範囲：140～690）であり、甲状腺刺激ホルモンは 3.9 mU/L（基準範囲：0.3～5.1）であった。尿検査では尿路感染を示唆する所見はなかった。同日の CT スキャンにより頭蓋内出血又は表面貯留（surface collection）は認められず、異常に造影された領域もなかった。脳の MRI 検査は実施されなかった。Day 88 に被験者は腰椎穿刺を受け、その結果、細菌又は白血球増加症は認められなかった。ステロイド剤の投与を開始後、頭痛は改善し、下垂体炎（Grade 3）により頭痛が起こっている可能性が最も高いと思われた。Day 88 に頭痛は回復した。Day 89 に髄膜炎及び発疹は回復したと報告された。Day 92 に、ステロイドの経口投与及び点眼の漸減の処方を受けて被験者は退院し、虹彩毛様体炎及び下垂体炎疑いは回復したと判断された。Day 104 に経口ステロイドの漸減が終了した。Day 114 に、1 日 5～6 回の下痢が認められ、大腸炎（Grade 2）と報告された。Day 118 に被験者は来院し、血圧が 87/59 mmHg であった以外、バイタルサインは正常であった。便はクロストリジウム・ディフィシル毒素及びその他の腸内病原体に対して陰性であった。被験者は入院することとなったが、使用可能なベッドがなかった。8 mg、1 日 2 回の用量にて経口デキサメタゾンの漸減が処方され、被験者は、症状が悪化した場合は速やかに治験実施施設に連絡するよう指示を受けた。Day 120

に大腸炎は回復した。Day 141 に下痢（Grade 2）が再度発現したが、2 日後に回復した。治験責任医師は、すべての事象は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。Day 157 に被験者は下気道感染（Grade 3）にて来院したが、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 162 にステロイド漸減は終了した。Day 179 に下気道感染は回復した。CT スキャンにより、治験薬に対して Day 217 まで部分奏効が確認された。

併用薬 : WARFARIN、FUROSEMIDE、DIGOXIN、ATENOLOL、PARACETAMOL、TRAMADOL、SENNA ALEXANDRINA FRUIT、AKWA TEARS、HYDROCORTISONE、DEXAMETHASONE、VITAMIN K NOS、CYCLIZINE、PREDNISONE、CYCLOPENTOLATE HYDROCHLORIDE、AMOXICILLIN、CEFTRIAXONE、LANSOPRAZOLE、ZOPICLONE

**被験者 M20-381-0799**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：そう痒性皮疹（Grade 1）
- 重篤な irAE：そう痒性皮疹（Grade 1）
- 重篤な IERC：そう痒性皮疹（Grade 1）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：腹痛（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は網、結腸、肝臓及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、49 及び 70 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 13 に全身にそう痒性皮疹（itchy rash）が認められるようになり、持続性の悪心（Grade 1）を伴っていた。Day 16 に被験者は入院し、そう痒性皮疹（itchy rash）に対してクロルフェニラミン及びセチリジン、悪心に対して cyclizine の投与を受けた。Day 17 に症状は改善し、Day 18 に被験者は退院した。治験責任医師は、そう痒性皮疹（rash）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。Day 22 に、問題なく治験薬が投与された。Day 36 に、重度の腹痛（Grade 3）により被験者は入院した。被験者は緑色の液体を嘔吐していた。担当医の報告によると、直前の生化学的検査の結果は正常で、広範囲に及ぶ腹部疾患が認められた。疼痛は 24 時間後におさまり、Day 37 に被験者は退院した。本事象は後遺症を伴って回復したと報告され、治験薬投与と関連ないらしいと判断された。治験薬の投与終了後、被験者は Day 168 まで安定を示し、同日に CT スキャンによりリンパ節及び軟部組織への新たな病変が認められた。Day 248 に CT スキャンにより新たな両側肺の病変が認められた。Day 272 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : TRAMADOL、CARBAMAZEPINE、TEMAZEPAM、PARACETAMOL、CLOPIDOGREL、ROSUVASTATIN、WARFARIN、CYCLIZINE、TERAZOSIN、CHLORPHENAMINE MALEATE、DOMPERIDONE、MORPHINE

**被験者 M20-381-0981**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 2）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 2）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 2）
- 有害事象［下痢（Grade 2）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：病的骨折（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、肺及び腸骨翼（iliac blade）への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高コレステロール血症、高血圧、喘息、境界型糖尿病、裂孔ヘルニア、胃粘膜びらん及び便秘であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 15 に、1 日 3～4 回の水性下痢（Grade 2）が認められるようになった。下痢の色は黒ずんでいたが、鮮血は認められなかった。Day 17 に被験者は入院し、静脈内輸液、鉄錠剤、ロペラミド塩酸塩及びブチルスコポラミン臭化物の投与を受けた。報告によると、カルプロテクチンなどの検査は実施されなかった。大腸炎（Grade 2）により治験薬の投与は中止された。Day 28 に下痢は回復した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は退院する予定であったが、股関節痛により移動することが難しかった。X 線の結果により右恥骨枝の病的骨折（Grade 3）が確認された。入院中、被験者は体調がすぐれないことがほとんどで、両下肢浮腫、便秘、腹痛及び尿路感染など様々な問題が他にも認められた。疾患は明らかに進行していた。被験者は幾度にわたって緩和ケアチームの検査を受けた。全身状態は徐々に改善し、Day 69 に被験者は補助を受けて退院した。病的骨折（hip pain）は完全に回復し、治験薬投与と関連なしと判断された。被験者は Day 83 のフォローアップ来院に現れなかった。Day 148 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：OXYCODONE、LANSOPRAZOLE、DOMPERIDONE、METOCLOPRAMIDE、MIRTAZAPINE、BUMETANIDE、TERBUTALINE SULFATE、FELODIPINE、IRON PREPARATIONS、BUDESONIDE、EL-4 、 LOPERAMIDE 、 IBUPROFEN 、 OXYCODONE HYDROCHLORIDE 、 BENDROFLUMETHIAZIDE、SODIUM CHLORIDE、MUPIROCIN、CHLORHEXIDINE、GLUCOSE、SALBUTAMOL 、 PARACETAMOL 、 DIPROBASE 、 AMITRIPTYLINE 、 GABAPENTIN 、 DIAMORPHINE 、 DICLOFENAC 、 NULYTELY 、 ENOXAPARIN SODIUM 、 HYOSCINE BUTYLBROMIDE、CYCLIZINE、DORBANEX、DOCUSATE SODIUM、LEVOMEPROMAZINE、AMOXICILLIN、TRIMETHOPRIM、CIPROFLOXACIN、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED

**被験者 M20-384-0637**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体機能低下症（Grade 3）

- 重篤な irAE：下垂体機能低下症（Grade 3）
- 重篤な IERC：下垂体機能低下症（Grade 3）及び下痢（Grade 3）
- 有害事象［下垂体機能低下症（Grade 3)］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、副腎、骨、リンパ節及び筋肉への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 45 に頭痛 (Grade 3) が認められるようになり、日常生活動作に大きな支障が出た。Day 50 に精密検査のため被験者は入院した。頭部の CT スキャンにて頭蓋内の画像は正常であり、脳転移は認められなかった。MRI の結果でも異常はなかったが、臨床検査により下垂体機能低下症（Grade 3）が確認され、コルチゾールが 33 nmol/L（基準範囲：180～620)、黄体形成ホルモンが 0.9 IU/L（基準範囲：1.5～8.3)、甲状腺刺激ホルモンが 0.08 mU/L（基準範囲：0.35～5.5）及び遊離 T4 が 7.9 pmol/L（基準範囲 : 11.5～22.7）であった。Day 52 の脳脊髄液培養は陰性であった。被験者は Day 52 から Day 56 までプレドニゾロンの投与を受け、Day 57 からヒドロコルチゾン、Day 62 からサイロキシンの投与を受けた。治験薬の投与は中止された。Day 62 に、試験対象眼の検査中に被験者は倒れ、重度の下痢（Grade 3）が認められた。Day 64 に被験者は緊急入院した。静脈内輸液が投与された。下痢の原因はクロストリジウム・ディフィシルによると確認された。この下痢に対してロペラミド及びメトロニダゾールが投与された。血液学的検査及び血液生化学的検査の結果は正常であった。内分泌検査にてコルチゾールが 50 nmol/L（基準範囲 : 180～620)、テストステロンが 0.4 nmol/L 未満（基準範囲：8.4～28.7)、甲状腺刺激ホルモンが 0.09 mU/L（基準範囲：0.35～5.50）及び遊離 T4 が 8.8 pmol/L（基準範囲：11.5～22.7）であった。胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンにより疾患進行が確認された。Day 73 に下痢は回復し、被験者は経口バンコマイシンの処方を受けて退院した。被験者はホルモン補充療法を継続したが、状態は改善していた。治験責任医師は、下垂体機能低下症（panhypopituitarism）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。また、下痢は治験薬投与と関連なしと判断された。被験者は黒色腫に対してそれ以降の治療を受けなかった。Day 365 に、被験者は疾患進行により死亡し、死亡時に下垂体機能低下症は未回復であった。

併用薬：SOLPADEINE、FLUCLOXACILLIN、NULYTELY、PARACETAMOL、IBUPROFEN、CODEINE PHOSPHATE、OMEPRAZOLE、PREDNISOLONE、HYDROCORTISONE、GLUCOSE、SODIUM CHLORIDE、POTASSIUM CHLORIDE、LEVOTHYROXINE SODIUM、LOPERAMIDE、METRONIDAZOLE、VANCOMYCIN

**被験者 M20-384-0651**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象 : 頭痛（Grade 2)、脱水（Grade 2)、悪心（Grade 2)、四肢痛（Grade 2、発現日：Day 35)、錯乱状態（Grade 3）及び四肢痛（Grade 3、発現日：

Day 50）

- 有害事象［四肢痛（Grade 2、発現日：Day 35）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：嘔吐（Grade 1）、嚥下障害（Grade 1）

臨床概要：被験者は脾臓、リンパ節、肝臓及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。また、中枢神経系転移の既往があったが、試験登録時に未治療であった。他の重要な病歴は高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 22 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 19 に頭痛（Grade 2）が認められるようになり、鎮痛薬を投与しても継続した。同日に被験者は嘔吐し、翌日は飲食することができなかった。Day 22 に、頭痛（Grade 2）により被験者は入院した。アセトアミノフェン、コデイン、生理食塩水及びメトクロプラミドが投与された。Day 22 の入院中に、被験者は治験薬の 2 回目の投与を受けた。その後、悪心（Grade 2）が発現して、被験者は嘔吐し、メトクロプラミドが静脈内投与された。また、被験者は脱水（Grade 2）に対する治療も受けた。Day 23 に実施された脳の CT スキャンにて、進行性疾患の決定的なエビデンスは認められなかった。下垂体機能の検査は実施されなかった。持続する頭痛に対して、デキサメタゾン（8 mg 1 日 2 回）及びモルヒネ硫酸塩が追加された。Day 23 に、被験者は経口デキサメタゾン（8 mg 1 日 2 回）の処方を受けて退院し、脱水は回復したと報告された。頭痛及び悪心は Day 24 に回復した。Day 35 に、四肢痛（bilateral leg pain、Grade 2）及び錯乱状態（confusion、Grade 3）により被験者は入院した。被験者は下肢痛がステロイドに起因すると考え、ステロイドの投与を中止した。CT スキャンにて、脾臓病変にわずかな増加が認められたが、安定が確認された。被験者はステロイド（用量の報告なし）の投与を再開したが、精神状態に変化はなかった。治験薬の投与は中止された。Day 43 に腰椎穿刺が実施された。脳脊髄液（CSF）培養にて増殖は認められなかった。CSF 中のブドウ糖及び蛋白質はそれぞれ 3.2 mmol/L 及び 1336 mg/L であった。CSF の顕微鏡検査にて、白血球が 52/μL、多形核球が 10/μL、リンパ球が 42/μL 及び赤血球が 4000/μL であり、グラム染色にて病原体は認められなかった。腫瘍性細胞は認められなかった。内分泌検査の結果にて、副腎皮質刺激ホルモンが 30.4 ng/L（基準範囲：0～46）、コルチゾールが 890 mmol/L（基準範囲：100～620）、黄体形成ホルモンが 0.9 U/L（基準範囲：1.6～9.3）、卵胞刺激ホルモンが 0.8 U/L（基準範囲：2.0～20.0）及び甲状腺刺激ホルモンが 1.17 mU/L（基準範囲：0.35～5.5）であった。Day 43 の MRI の結果では、軟膜・髄膜疾患の確定には至らなかった。脊椎の MRI では、T8 椎体に疑われた微小な血管腫が認められ、L4 椎体に孤立性転移の可能性も認められた。治験責任医師は、疼痛及び錯乱状態の原因として進行性疾患を否定し、確定診断はないと結論付けた。治験責任医師は、錯乱状態の原因として頭蓋内の黒色腫又は別の黒色腫／放射線薬剤による現象の可能性が最も高いと考えたが、治験薬の投与との因果関係を否定することはできなかった。また、治験責任医師は、もし治験薬の投与が脳髄膜炎を引き起こしているとしたら、被験者はステロイドに反応したはずであるが、実際には反応がなかったと述べた。なお、試験期間中に、典型的な免疫関連の有害事象は発現しなかった。Day 50 に、嘔吐（Grade 1）及び嘔吐に伴う嚥下障害（Grade 1）により被験者は入院し、嘔吐はステロイド誘発性と判断された。また、四肢痛

（bilateral leg pain、Grade 3）及び未回復の錯乱状態（confusion）も認められた。被験者は静脈内輸液及びオメプラゾールの投与を受け、嘔吐及び嚥下障害は Day 50 に回復した。Day 70 に被験者は退院した。四肢痛（bilateral leg pain）及び錯乱状態（confusion）は未回復のままであった。治験責任医師は、頭痛、脱水、悪心、四肢痛（bilateral leg pain）及び錯乱状態（confusion）は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。また、嘔吐及び嚥下障害は治験薬投与と関連なしと判断された。家族の希望により、治験実施施設によりこれ以上のフォローアップは実施されなかった。Day 150 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : PERINDOPRIL、PANADEINE CO、PARACETAMOL、CODEINE PHOSPHATE、MORPHINE SULFATE、SODIUM CHLORIDE、METOCLOPRAMIDE、GLUCOSE、DEXAMETHASONE、DIAZEPAM、IBUPROFEN、OXYCODONE、AMITRIPTYLINE、HALOPERIDOL、OMEPRAZOLE、NULYTELY

**被験者 M20-384-0749**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 2）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 2）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 2）
- 有害事象［下痢（Grade 2）］による中止

臨床概要：被験者は皮膚及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は疲労、悪心、嘔吐及び片頭痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 14 頃に被験者は不調を感じ始めたが、被験者及びかかりつけの一般開業医から研究チームに対して連絡はなかった。Day 17 に下痢（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）により被験者は入院した。下痢のため治験薬の投与は中止された。その翌日、被験者の体温は 39.6°C に上昇し（Grade 2）、膣転移からの膣出血（per vaginal bleeding、Grade 1、非重篤）が認められた（膣スワブの結果は入手不可）。発熱に対して、アセトアミノフェン及び静脈内抗生物質が投与された。疼痛に対してモルヒネ硫酸塩錠剤が投与された。血液、尿及び糞便培養で微生物の増殖は認められなかった。胸部及び腹部の X 線により異常は認められず、遊離ガスのエビデンスもなかった。被験者は経口で輸液の投与を受けていた。Day 18 に、カリウムは 2.4 mmol/L（基準範囲：3.5～5.0）、クレアチニンは 68 µmol/L（基準範囲：70～150）、リン酸は 0.27 mmol/L（基準範囲：0.8～1.45）、白血球数は $6.98 \times 10^9$/L（基準範囲：4.0～11.0）及び好中球絶対数は $5.03 \times 10^9$/L（基準範囲：1.8～7.0）であった。Day 19 に、CRP は 160 mg/L（基準範囲：0～8）を超え、アルブミンは 28 g/L（基準範囲：35～50）であった。不調は継続し、Day 20 に緊急 CT スキャンにより重度の S 状結腸憩室炎が認められ、大きな結腸周囲膿瘍を伴い、横行結腸及び小腸に及んでいた。これらの所見は初期の小腸閉塞を示唆していた。被験者に既知の腸転移はなかった。研究チームは、小さな穿孔／漏出があって、それ自体が閉塞を起こしていると仮定

し、保存的アプローチを採用した。下痢に対して、静脈内メトロニダゾール、静脈内アモキシシリン・クラブラン酸及び経口プレドニゾロン（60 mg）が投与された。被験者は改善し、熱が下がって下痢もおさまった。膣出血も回復した。退院日は報告されなかった。下痢は Day 33 に回復したと報告された。Day 50 に被験者は治験実施施設で診察を受けた。被験者は完全に回復し、再度 CT スキャンにより膿瘍の完全な消失が確認された。この時点で、prednisone は 10 mg/日にまで漸減されていた。Day 72 にステロイド漸減は終了した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は黒色腫に対して追加の治療を受けず、Day 128 に疾患進行により死亡した。

併用薬 : GABAPENTIN、DIETHYLSTILBESTROL、METOCLOPRAMIDE、MORPHINE SULFATE、PARACETAMOL、ONDANSETRON、METRONIDAZOLE、SODIUM CHLORIDE、AUGMENTIN、CYCLIZINE、LANSOPRAZOLE、PREDNISOLONE、POTASSIUM CHLORIDE、FLUCONAZOLE、DALTEPARIN、AMOXICILLIN

**被験者 M20-385-1101**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、脾臓、網／腹膜及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は呼吸困難、疲労及び鼠径部痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。治験薬の投与を始めた後、間欠性の下痢（Grade 1）が発現した。Day 22 には顔面の発疹（facial skin rash、Grade 1）及び眼充血（red eye、Grade 1）が発現した。両事象は 1 日で回復し、Ipilimumab の投与に関連あるかもしれない、gp100 ワクチンの投与に関連なしと判断された。Day 65 に被験者は下痢（Grade 1）を報告し、ロペラミド（頓用）の投与を受けた。Day 71 の夕方に下痢が Grade 3 に悪化し、被験者は Day 72 に入院した。Day 73 から Day 74 まで、ヒドロコルチゾン 100 mg が 1 日 3 回投与された。下痢は改善したが、ヒドロコルチゾンの投与を中止すると再発した。Day 74 に被験者はプレドニゾロン 60 mg/日の経口投与を開始した。同日の糞便検査は、便潜血、白血球、クロストリジウム・ディフィシル毒素、寄生虫卵、寄生虫及び腸内病原体に対して陰性であった。Day 75 に、経口プレドニゾロンの処方を受けて被験者は退院した。Day 78 に被験者は来院し、水性の下痢が 5 回あったと報告した。被験者はロペラミドとプレドニゾロン 60 mg の投与を継続するよう指示を受けた。同日の CT スキャンにより既知の病変のサイズ増大が認められた。Day 85 に、S 状結腸鏡検査にて粘膜は完全に正常であり、炎症又は大腸炎のエビデンスはなかった。生検の組織学的検査により軽度の構造的な歪みが認められたが、顕著な炎症、肉芽腫、病原体、異形成又は悪性腫瘍は認められなかった。サイトメガロウイルスに対する免疫染色は陰性であった。

Day 86 に、プレドニゾロンは 50 mg/日に減量された。Day 88 に被験者は下痢（loose stools、Grade 2）を報告したが、ロペラミド 3 カプセルの投与が奏効した。その後、下痢の問題が起こることはなかった。Day 91 に、プレドニゾロンは 25 mg/日に減量された。下痢は Day 110 に回復したと報告された。Day 120 に、プレドニゾロンは 2.5 mg/日に減量され、Day 126 に投与が終了した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は詳細不明の黒色腫の第 1 相試験に参加した。Day 327 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：ESTRADIOL、PREDNISOLONE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、ANTIHISTAMINES、AKWA TEARS、CHLORPHENAMINE MALEATE、MEBEVERINE、METOCLOPRAMIDE、HYDROCORTISONE、EL-4

**被験者 M20-385-1252**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：発熱（Grade 2）

臨床概要：被験者は肝臓、副腎、腹壁、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高血圧、心房細動、胃炎、リンパ浮腫、甲状腺機能低下症及び悪心であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 12 に、皮下注射部位に炎症（Grade 1）が認められた。この炎症は Day 13 から Day 16 まで Grade 2 に悪化し、Day 17 に Grade 1 に改善した。その翌日、被験者は体調がすぐれず、1 日の大半を寝て過ごしていると訴えた。Day 19 に、被験者は脱力感、熱感及び冷感を訴えた。Day 21 に体温が 39.1°C あり、これに対してパラセタモールが投与された。同日に被験者は入院した。入院時の体温は 35.3°C であった。被験者は軟便が 1 回あったと報告した。右大腿部の注射部位が炎症を起こしており、挫傷及び紅斑が広く認められた。被験者は生理食塩水及び塩化カリウムの静脈内投与とクラリスロマイシン（500 mg）の単回投与を受けた。その日の夕方に 38.5°C の熱があった。被験者はパラセタモール（1 gm）の投与を受けた。Day 22 に、バンコマイシン（1 gm を 1 日 2 回）の静脈内投与が開始された。右大腿部の超音波検査により膿瘍の形成は認められなかった。定期尿検査にて異常は認められなかった。白血球数は $11.6 \times 10^3/\mu L$ と報告された。胸部 X 線では、肺野に異常はなく、心臓縦隔境界部は正常範囲内であった。Day 21 及び 23 に採取した血液培養は陰性であった。糞便検体は、病原体及びクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。入院時に、右大腿部のワクチン接種部位の周辺に認められる持続性の腫脹及び紅斑以外に、明確な感染源はないと報告された。抗生物質の投与により被験者は改善した。発熱（Grade 2）が報告され、発現日は Day 26 であった。Day 29 に被験者は体調が良好となり、経口クラリスロマイシンの処方を受けて退院した。発熱は回復したと判断されたが、退院後もしばらくの間、引き続いて夕方に体温の急上昇が認められた。それを除けば、被験者は体調が良好であると報告し、好中球増加症も認められなかった。治験責任医師は、肝転移の壊死性の変化が発熱を引き起こしている可能性があると判断した。治験責任医師は、本事象は治験薬投

与と関連あるかもしれないと判断した。Day 34 に、胸部、腹部及び骨盤の CT スキャンにより、肝臓及び両肺に緩やかな疾患の進行が確認された。疾患進行により治験薬の投与は中止された。被験者は黒色腫に対して追加の治療を受けなかった。Day 204 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：LEVOTHYROXINE、OMEPRAZOLE、TINZAPARIN、GAVISCON、ZOPICLONE、CANDESARTAN、SOTALOL、METOCLOPRAMIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、CYCLIZINE、PARACETAMOL、CLARITHROMYCIN、VANCOMYCIN、POTASSIUM CHLORIDE

**被験者 M20-395-0121**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：糸球体腎炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：糸球体腎炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：糸球体腎炎（Grade 3）
- 有害事象［糸球体腎炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者はリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。治験薬の初回投与の翌日、悪心、下痢及び無力症（すべて Grade 1）が認められるようになり、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。Day 21 に定期尿検査は正常であり、蛋白尿は認められず、BUN は 20 mg/dL（基準範囲：9～24）、クレアチニンは 1.0 mg/dL（基準範囲：0.6～1.4）といずれも正常であった。Day 43 に定期尿検査にて 5 g/L の蛋白尿が認められた。B 型肝炎血清検査は、抗 HBs 抗体を含め陰性であった。同日に、被験者は治験薬の 3 回目の投与を受けた。この時点までに、悪心、下痢及び無力症は回復していた。Day 53 の 24 時間蓄尿により、24 時間あたり 7.51 g の蛋白尿及び 30 g/L（基準範囲：37～49）の血中アルブミンが認められた。Day 57 に、尿中蛋白電気泳動にて総蛋白が 8.96 g/L で、80%はアルブミンであり、L 鎖のピークは認められなかった。被験者に症状はなかったと報告された。Day 64 に被験者は入院した。同日に実施された腎血管の超音波検査及びドップラー超音波検査では、左腎の上部 3 分の 1 に認められた腎皮質の嚢胞を除き、目立った所見はなかった。静脈又は動脈血栓症は認められなかった。推算糸球体ろ過速度（eGFR）は 79 mL/分、抗核抗体は 100 倍と弱陽性であり、点状の像が認められた。抗 DNA 抗体は 27%と微陽性であり、抗 HBs 抗体及び抗 C 型肝炎ウイルス抗体は陰性であった。補体レベルの結果は正常範囲内であり、C3 が 1580 mg/L、C4 が 373 mg/L 及び CH 50 が 117%であった。血清蛋白電気泳動により低アルブミン血症（29.3 g/L、基準範囲：35～50）、高 α2 グロブリン血症（7.4 g/L）及びγグロブリン血症（11.3 g/L）が認められ、ピークは認められなかった（基準範囲の報告なし）。被験者は腎炎に関連した薬剤の投与を受けておらず、ウイルス性又はその他の感染症の病歴は直近に報告されていなかった。同日に実施された腎生検では非定型の糸球体腎炎（Grade 3）が認められ、複数の免疫複合体の沈着を伴っていた。免疫蛍光染色検査によ

り、IgA、IgG、IgM、C3 及び C1q の細かい凝固物（fine concretion）の存在が認められた。光学顕微鏡検査により間質性の線維症、線維性動脈内膜炎及び尿細管細胞の空胞化が認められた。わずかな膜外沈着が疑われ、顕著なポトサイトーシスが認められた以外は、糸球体細胞に形態学的な異常はなかった。単核細胞の浸潤巣も認められた。糸球体腎炎により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 43 であった。Day 66 に被験者は退院した。Day 86 の身体的診察では、起立性低血圧を除き、正常範囲内であった。無力症が認められたが、食欲不振又は体重減少はなく、脱水の徴候もなかった。同日の臨床検査値にて腎機能は安定しており、血中クレアチニンが 93 µmol/L（基準範囲：62～115）及びクレアチニン・クリアランスが 75 mL/min（基準範囲：64～114）であった。血液生化学的検査にて細胞溶解又は胆汁うっ滞の徴候は認められなかった。CRP は 6.0 mg/L（基準範囲：10.1 未満）であった。血中電解質及び血球数は正常範囲内であり、ヘモグロビンが 12.7 g/dL であった。しかし、ネフローゼ症候群は持続し、20 g/L のアルブミン血症、67 g/L の蛋白血症（protidemia）及び 24 時間あたり 12.3 g の蛋白尿から判断して、ネフローゼ症候群はむしろ増強されていた。尿試験紙検査により血尿（赤血球 80 個/µL）が認められた。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与が予定されたが、起立性低血圧により同日の投与はなかった。ネフローゼ症候群が持続するか症状が悪化しない限り、副腎皮質ステロイドは投与しないこととされた。持続性の無力症を除き、Day 66 の退院以来、機能的症状は報告されなかった。抗核抗体は 100 倍で、抗 DNA 及びリウマチ因子は陰性、CH50、C3、C4 は正常であった。抗シェーグレン症候群（抗 SSA、抗 SSB）及び抗核内低分子リボ核蛋白質（SnRNP）は陰性であった。全身性エリテマトーデスの臨床的徴候はなかった。ramipril 1.25 mg/日の投与が開始された。Day 87 に CT スキャンにより、リンパ節病変 1 つと複数の新たな肝病変のサイズ増大が認められた。Day 162 にネフローゼ症候群に変化はなかった（アルブミンが 19 g/L、蛋白尿が 3 g/L 超、血清クレアチニンが 119 µmol/L と微増及び eGFR が 57 mL/分）。肝機能検査では、GGT が 117 U/L とわずかに上昇しており、AST 及び ALT は正常であった。Ramipril が 5 mg/日に増量された。ステロイドの投与が考慮されたが、被験者の腎機能に差し迫った脅威がなかったため、ステロイドの投与は開始されなかった。Day 246 に、蛋白尿、低アルブミン血症（21 g/L）が継続しており、腎機能は安定していると報告された。腎静脈血栓症が発現したが、重篤な有害事象とは判断されなかった。被験者は低分子量ヘパリン及びビタミン K 拮抗薬の投与を受けた。また、ネフローゼ症候群を緩和させるため、prednisone 1 mg/kg/日の投与も開始した。Day 322 の時点で、糸球体腎炎は改善傾向と報告された。Day 416 に、CT 陽電子放出スキャンにより、明らかな腫瘍進行が認められ、頚部、縦隔、腸間膜根、大動脈腸骨動脈、右鼠径部及び膝窩に複数の代謝亢進性の疑わしいリンパ節があった。なお、左脇腹のリンパ節腫瘤は、隣接した腸係蹄の壁に浸潤していた。Day 419 に、蛋白尿の減少（24 時間あたり 1 g）が認められた。Day 437 にイルベサルタン 150 mg の投与が開始された。Day 623 に、治験責任医師から報告があり、患者が最近になって脳転移の緩和手術を受けたが、腸に出血があって容態が極めて悪く、ひどいうつ病があるとのことであった。Day 655 に、被験者は疾患進行により死亡した。剖検は実施されず、死亡証明書も入手できなかった。死亡時に糸球体腎炎は未回復であった。治験責任医師は、糸球体腎炎は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。

併用薬：ALPRAZOLAM

**被験者 M20-397-0171**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、肺、網／腹膜及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高コレステロール血症、頚部痛、不安及び 39 年来の喫煙歴であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 21 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 28 に、1 日 4～5 回の水性の下痢（Grade 2）が認められるようになった。被験者はプレドニゾロン（40 mg 1 日 2 回）の投与を開始した。Day 33 に、持続性の下痢（Grade 2）により被験者は入院した。臨床検査結果にて、白血球数は 11.390 × $10^9$/L（基準範囲：4.0～10.0）及び好中球数は 8.220 × $10^9$/L（基準範囲：1.5～7.0）であった。被験者は静脈内輸液を受けるとともに、1 mg/kg/日の用量にてプレドニゾロンの投与を継続した。Day 34 に採取された便検体はクロストリジウム・ディフィシル毒素及び腸内病原体に対して陰性であった。プロカルシトニンは 0.12 ng/mL であり、敗血症に対して陰性であった（基準範囲の報告なし）。被験者の症状は改善し、Day 36 には下痢が Grade 1 に改善して、被験者は退院した。Day 42 に被験者は治験責任医師の診察を受け、被験者によると、毎朝 2 回の軟便による下痢（Grade 1）が継続しており、prednisone 20 mg/日を経口投与しているとのことであった。治験薬の投与は Day 49 まで延期された。下痢は Day 43 も Grade 1 のままであったが、Day 44 に Grade 2 に悪化した。Day 47 に、直腸出血（proctorrhagia、Grade 1）が 1 日発現し、Day 48 に腹痛（Grade 2）が認められるようになった。Day 49 に下痢が Grade 3 に悪化し、被験者は入院した。入院時の臨床検査結果では、電解質、腎機能及びヘモグロビンは正常であった。白血球数が 10,600/$mm^3$ に上昇しており、好中球数は 8,300/$mm^3$（直近の副腎皮質ステロイドの投与による）であった。なお、CRP は 114 mg/L に上昇していた。被験者は臨床的に炎症性の大腸炎（Grade 3）と診断された。Day 51 に、結腸内視鏡検査により浮腫性でわずかに炎症を起こした S 状結腸粘膜と、25 cm の部位に結節性、紅斑性の粘膜下病変が認められた。この病変の生検にて、比較的重度の亜急性の大腸炎が認められた。腫瘍進行のエビデンスはなかった。大腸炎により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 21 であった。被験者は静脈内輸液、プレドニゾロン 80 mg の静脈内投与及び acetorphan の投与を受けた。治療が奏効し、被験者の腸機能は正常化した。Day 54 に CRP が 11 mg/L に減少した。Day 55 に大腸炎及び腹痛は回復したと報告された。Day 56 に、経口 prednisone の漸減（20 mg 1 日 3 回から開始）並びにロペラミド及び diosmectite の頓用の処方を受けて、被験者は退院した。Day 72 の来院時に、ステロイド漸減が終了していることが確認された。治験責任医師は、下痢及び大腸炎は治験薬投与とた

ぶん関連ありと判断した。Day 79 に、CT スキャンにより疾患進行が確認され、複数の既知の病変のサイズが増大していた。治験薬の投与終了後、被験者は fotemustine、シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン及び pegfilgrastim の投与を受けた。

併用薬：CLONAZEPAM、METHYLPREDNISOLONE、DULOXETINE HYDROCHLORIDE、PHLOROGLUCINOL、SMECTA、ATORVASTATIN CALCIUM、PROPRANOLOL、ACETAZOLAMIDE、HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE、OSMOGEL、PREDNISOLONE、SODIUM CHLORIDE、POTASSIUM CHLORIDE、PARACETAMOL、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、OTHER ANTIDIARRHOEALS、GLUCOSE、MACROGOL、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE

**被験者 M20-403-0767**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 2）及び大腸炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高尿酸血症、高トリグリセリド血症及びそう痒症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21、42 及び 63 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 42 にそう痒症（pruritis、Grade 1）が認められるようになり、治験薬投与と関連あるかもしれないと考えられた。Day 63 に、臨床検査結果にて、$0.90 \times 10^9$/L（基準範囲：0.00～0.50）の好酸球増加症（hypereosinophilia、Grade 1）、131 U/L（基準範囲：0～47）のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2）、84 U/L（基準範囲：0～37）のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 1、測定値の報告なし）が認められた。Day 66 に下痢が認められるようになった。被験者は Day 67 より racecadotril（100 mg 1 日 3 回）の投与を受け、Day 70 にロペラミド及び diosmectite の投与が開始された。Day 72 に、下痢にて被験者は入院した。Day 73 に、S 状結腸鏡検査により結腸の潰瘍が認められた。生検の結果により、リンパ球性の大腸炎（Grade 2）を示唆するリンパ球浸潤が認められた。糞便検査はサルモネラ菌に対して陽性であり、被験者は 8 日間にわたってオフロキサシンの投与を受けた。下痢が Grade 1 に改善したためステロイドは導入されず、Day 78 に被験者は退院した。この日までに、臨床検査値は正常値に戻っていた。Day 91 に、1 日あたり 10 回の下痢の再発により被験者は再入院し、10 回の下痢のうち数回は粘液を含み出血を伴っていた。糞便培養及び尿検査は陰性で、腹部 X 線でも所見は認められなかった。結腸内視鏡検査は実施されなかった。下痢は、抗 CTLA-4 の投与に伴う大腸炎（Grade 3）によるものと考えられた。ブドウ膜炎の臨床エビデンスはなく、眼科医の診察は行われなかった。Day 92 に、メチルプレドニゾロン（120 mg/日）の静脈内投与が開始された。Day 99 に大腸炎が Grade 2 に改善し、Day 101 には排便の回数が 1 日に 3 回のみになった（Grade 1）。Day 103 にステロイドの静脈内投与が prednisone（70 mg/日）の経口投与に切り替えられた。Day 105 に被

験者は退院した。Day 111 に大腸炎は回復したと報告された。Day 168 にステロイド漸減が終了した。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。

併用薬：PIROXICAM、ALLOPURINOL、SIMVASTATIN、CETIRIZINE HYDROCHLORIDE、PREDNISONE、BROMAZEPAM、DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE、OTHER ANTIDIARRHOEALS、CETIRIZINE、SMECTA、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LOPERAMIDE、METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE

**被験者 M20-403-0968**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
- 重篤な irAE：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
- 重篤な IERC：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
- 有害事象［γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 3）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：硬膜外腔炎症（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、膀胱、肺、T1 椎骨、肋骨及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は動脈性高血圧、乳癌、頚背部痛（cervicodorsal pain）及び上肢の錯感覚であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 43 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 64 に、被験者は治験薬の 4 回目の投与を受ける予定であった。しかし、血液検査により、272 IU/L（基準範囲：7～32）の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（increased GGT、Grade 3）、113 IU/L（基準範囲：6～40）の ALT 増加、58 IU/L（基準範囲：6～37）の AST 増加及び 304 IU/L（基準範囲：35～80）の ALP 増加が認められた。ビリルビンは正常であった。被験者は腰痛を訴えたが、椎骨転移に関連する部位ではなかった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（increased GGT）により治験薬の投与は中止された。肝転移の進行を評価するため、肝臓の超音波検査を含む精密検査が予定された。被験者は入院した。Day 65 に、頚椎の MRI により C7、L1 及び L2 に硬膜外腔炎症（Grade 3）が認められ、脊椎及び肋骨全体に転移病変の顕著な進行が認められた。Prednisone（80 mg 1 日 1 回）の投与が開始され、疼痛に対してフェンタニルが投与された。Day 68 に、腹部の超音波検査により、新たな肝転移のエビデンスと既知の肝転移のサイズ増大が確認され、既知の肝転移は最大で直径 6 cm であった。Day 68 の肝機能検査により改善が認められ、GGT が 257 IU/L、ALT が 68 IU/L、AST が 34 IU/L 及び ALP が 234 IU/L であった。Day 69 に被験者は退院した。これらの事象の終了日は報告されず、ステロイドの投与は継続中のままであった。治験薬の投与終了後、被験者は脊椎に対して放射線療法を受けた。Day 143 に、被験者は疾患進行を原因とする多臓器不全により死亡した。治験責任医師は、死亡及び硬膜外腔炎症は治験薬投与と関連なしと判断した。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（GGT increase）は、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。

併用薬：LABETALOL HYDROCHLORIDE、ENDOTELON、ALDACTAZINE、LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE 、 PRAZEPAM 、 PARACETAMOL 、 PANADEINE CO 、 TRAMADOL HYDROCHLORIDE 、 OXYCODONE HYDROCHLORIDE 、 PREGABALIN 、 FENTANYL 、 PREDNISONE、LEVOTHYROXINE SODIUM

**被験者 M20-411-0117**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：血小板減少症（Grade 4）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：腫瘍疼痛（Grade 4）

臨床概要：被験者は肺、膵臓、肝臓、リンパ節及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人女性であった。また、この被験者は、中枢神経系転移の既往があり、外科的切除及び放射線療法の治療歴があった。他の重要な病歴は胃潰瘍、悪心、疼痛、浮腫、うつ病、便秘及び嘔吐であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は試験に登録される 4 ヵ月前に化学療法を終了していた。被験者は Day 1、22、43 及び 63 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 43 に血小板減少症が認められ、血小板数は Day 1 の 252 × $10^3$/μL（基準範囲：150～400）に比べて 127 × $10^3$/μL であった。血小板数は Day 63 に 50 × $10^3$/μL、Day 97 に 17 × $10^3$/μL に減少し、Grade 4 の血小板減少症の診断が確定した。Day 97 の他の臨床検査結果は、ヘモグロビンが 9.6 g/dL（基準範囲：11.7～15.7）、ヘマトクリットが 27.8%（基準範囲：35～47）、白血球数が 6,900 /$mm^3$（基準範囲：4000～10,000）（好中球 80%、リンパ球 14%）、GGT が 479 U/L（基準範囲：39 未満）、ALT が 84 U/L（基準範囲：31 未満）及びビリルビンが 0.87 mg/dL（基準範囲：1 未満）であった。また、疲労、悪心、嘔吐、頭痛、紅斑及び便秘も認められ、重症度は治験責任医師により軽度又は中等度と報告された。被験者は血小板減少症に対して特定の薬剤の投与を受けず、緩和薬のみが投与された。Day 113 に、被験者は、鎮痛薬に対して抵抗性の胸腰部の腫瘍疼痛（Grade 4）により入院した。治験責任医師は、疼痛が疾患進行に起因しているとした。被験者はフェンタニルの鼻腔内スプレー、経皮パッチ及びイブプロフェンの投与を受けた。また、被験者は高用量 dipyrone 及びデキサメタゾンの投与も受けた。デキサメタゾンの投与により間欠性の認知障害が改善を示した。被験者は Day 127 に退院した。Day 143 に、被験者は疾患進行により死亡した。死亡時に、血小板減少症は未回復と判断された。治験責任医師は、血小板減少症は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。死亡及び腫瘍疼痛は、治験薬投与と関連なしと判断された。死亡時に、腫瘍疼痛は未回復であった。

併用薬：INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE、DOXEPIN、METAMIZOLE SODIUM、DICLOFENAC RESINATE 、 TEMAZEPAM 、 ENEMAS 、 DIMENHYDRINATE 、 NULYTELY 、 ESOMEPRAZOLE、TRAMADOL、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、FUROSEMIDE、

TRIMIPRAMINE、NADROPARIN CALCIUM

**被験者 M20-411-0969**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［下痢（Grade 3)］による中止
- 非重篤な重度の irAE：発疹（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：発疹（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は深部静脈血栓症、高血圧及び甲状腺機能低下症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 20 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 22 に、四肢の発疹（skin rash、Grade 1）及び 1 日に 7 回を超える排便を伴う下痢（Grade 3）が発現した。Day 26 に下痢及び発疹（skin rash）により被験者は入院し、発疹（skin rash）は、体幹、上腕及び顔面に及ぶ中等度のそう痒症を伴っていた（Grade 3)。また、ワクチン接種部位に顕著な発赤及び腫脹も認められ、右下肢には大きな腫脹及び硬化を伴い、両側上腕のワクチン接種部位は明らかに浸潤し、鮮赤色をしていた。Grade 3 の下痢により治験薬の投与は中止された。皮膚生検の結果は「自己免疫反応」と一致していた。被験者はメチルプレドニゾロン（64 mg）の静脈内投与を受けた。便は培養及びクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。結腸内視鏡検査にて大腸炎は認められず、生検で顕微鏡的大腸炎のエビデンスはなかったが、散在性のリンパ球、好酸球及び形質細胞が認められた。眼科医の診察でブドウ膜炎のエビデンスは認められなかった。メチルプレドニゾロンの静脈内投与は 40 mg に漸減され、その後 prednisone の経口投与に変更された。Day 29 に被験者は退院し、退院時に発疹は回復し、下痢は Grade 1 に改善した。しかし、Day 31 に、非出血性の下痢の再発により被験者は再入院した。報告によると、プレドニゾロン 40 mg の処方のみを受けて被験者は退院したとのことであった。大腸炎 (Grade 3) が診断された。メチルプレドニゾロン (64 mg) の静脈内投与が開始された。治験依頼者から治験実施施設に対し、症状が回復したらステロイドを徐々に漸減するよう指示があった。ステロイドが増量され、デキサメタゾン 100 mg、アトロピン・diphenoxylate 及び炭酸剤が投与されたにもかかわらず、下痢は改善せず発熱（fever、Grade 1～2）を伴うようになった。血液培養及び糞便培養は陰性であった。食欲喪失と繰り返す嘔吐により食物摂取が不十分であったため、被験者は非経口栄養を開始した。一過性の低カリウム血症（Grade 1）は、カリウム補充療法により安定化された。Day 39 に、食道胃十二指腸内視鏡検査によりわずかな十二指腸炎及び胃炎が認められたが、悪性腫瘍のエビデンスはなかった。組織学的検査により、中等度でわずかに活動性であり、僧帽状（mitral）の慢性胃炎が確認された。Day 43 に、胸部及び腹部の CT スキャンにより、肺及び皮下転移に明らかな疾患進行が認められた。Day

49 に、肛門からの失血があり、被験者は濃厚赤血球 2 単位の輸血を必要とした。このとき、出血性で水性の下痢が 1 日に 10～12 回あった。Day 53 に、60 cm まで進めた直腸 S 状結腸鏡検査により、S 状結腸及び下行結腸に潰瘍性大腸炎が認められた。組織学的検査では、非特異的で鮮紅色を呈する軽度の大腸炎と報告され、乱れた陰窩構造の限局部位を伴っていた。最終的に、被験者の症状は高用量ステロイドにより改善し、ステロイドは非常に緩やかに減量する必要があった。また、治療薬にはジメンヒドリナート、グラニセトロン、オンダンセトロン、ナイスタチン、メロペネム、パラセタモール及びクレマスチンも含まれた。Day 69 に、被験者は、非出血性の軟便が 1 日に 2～3 回ある状態で退院した。大腸炎は Grade 1 に改善したと報告された。また、被験者は、退院時に経口 prednisone 60 mg/日の処方も受けた。Day 84 に、大腸炎は完全に回復したと報告された。Day 109 頃にステロイド漸減は終了した。治験責任医師は、これらの事象は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。治験薬の投与終了後、被験者はドキシサイクリン、タモキシフェン及びパミドロン酸による抗血管新生療法を受けた。Day 218 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬: IRBESARTAN、HYDROCHLOROTHIAZIDE、METOPROLOL、LEVOTHYROXINE SODIUM、METOCLOPRAMIDE、CANDESARTAN CILEXETIL、ENOXAPARIN、BISACODYL、LORAZEPAM、METHYLPREDNISOLONE、RANITIDINE HYDROCHLORIDE、CALCIUM、COLECALCIFEROL、TEMAZEPAM、PARACETAMOL、OMEPRAZOLE、SIMETICONE、GRANISETRON、OMNIFLORA、POTASSIUM、NYSTATIN、CHARCOAL PREPARATIONS、DIMENHYDRINATE、KABIVEN、METAMIZOLE、ACICLOVIR、ZOLPIDEM、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、ONDANSETRON HYDROCHLORIDE、CLEMASTINE FUMARATE、DEXAMETHASONE、MEROPENEM、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、PREDNISONE、LEVOGLUTAMIDE、COLESTYRAMINE

**被験者 M20-413-0517**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下垂体炎（Grade 3）

臨床概要: 被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴はウィップル手術、肝転移の切除、心房細動、前立腺肥大症及び末梢性多発ニューロパチーであった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 58 に下痢（Grade 1）が認められるようになり、ロペラミドが投与された。Day 78 に、CT スキャンにより安定が確認された。Day 105 に頭痛（Grade 2）及び頚部痛（Grade 2）が認められるようになった。被験者は「Spalt N」（カフェイン、アセトアミノフェン、phenazone）及びプレドニゾロン注射の投与を受けた。Day 114 に、頭部の MRI スキャンの結果により、下垂体及び下垂体柄に新たな占拠性病変が確認され、転移と一致していた。前回の MRI から短期間で

発現しているため、巨大腺腫の鑑別診断は可能性が低かった。Day 117 に、被験者はさらに診断検査と治療を受けるため入院した。Day 118 に下垂体炎（Grade 3）が報告され、ヒドロコルチゾン（15 mg 1 日 1 回）の投与が開始された。X 線検査の報告では、下垂体炎と転移を区別することができなかったため、放射性薬剤を投与することとなった。Day 127 の臨床検査結果では、テストステロンが 6.17 nmol/L（基準範囲：8.4～28.7）、コルチゾールが 42 mmol/L（基準範囲：119～618）、副腎皮質刺激ホルモンが 5.00 pg/mL 未満（基準範囲：6～46）、甲状腺刺激ホルモンが 0.71 mU/L（基準範囲：0.3～3.0）、黄体形成ホルモンが 2.9 IU/L（基準範囲：2～10）、卵胞刺激ホルモンが 8.4 U/L（基準範囲：1.4～18.1）であり、T3 及び T4 は正常であった。Day 130 にヒドロコルチゾンの 1 日 2 回の経口投与（用量の報告なし）が開始され、そのまま継続された。同日に下痢は回復したと報告され、治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。Day 132 に被験者は退院した。Day 136 の CT スキャンでは、腫瘍を示唆するようなさらなる異常は下垂体に認められず、放射性薬剤の投与は中止された。Day 142 の MRI でも、腫瘍を示唆するようなさらなる異常は下垂体に認められなかった。治験責任医師は、これは下垂体炎が回復したことによる可能性が最も高いと報告したが、同事象の終了日は報告されなかった。Day 153 に治験依頼者と電話で相談した後、治験実施施設はデキサメタゾン（4 mg 1 日 3 回）の投与を開始し、Day 179 まで漸減した。被験者はステロイドの追加投与を継続し、下垂体の「慢性機能不全」を呈していた。治験責任医師は、本事象は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者はゲムシタビン、treosulfan、etoricoxib、trofosfamide、fotemustine 及びベバシズマブによる化学療法を受けた。Day 650 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：PHENPROCOUMON、BISOPROLOL HEMIFUMARATE、DIGITOXIN、OMEPRAZOLE、SALUTEC、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、LEOCOFF、PREDNISOLONE ACETATE、HYDROCORTISONE

**被験者 M20-418-0542**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は、高脂肪食を摂取後の下痢であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、57 及び 78 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 25 に下痢（Grade 2）が認められるようになった。Day 32 の糞便検体の検査では、ウイルス又は細菌は認められなかった。被験者はロペラミドの投与を開始した。Day 39 まで体調は良好であったが、同日に下痢（1 日に最高で 3 回）及び腹部仙痛（abdominal cramping）が認められるようになった。被験者は精密検査を受けるため同日に入院した。入院中に下痢は悪化し（Grade 3）、1 日に水様便が 8～10 回認

められた。被験者は 80 mg/日の用量にて prednisone の経口投与を開始した。結腸内視鏡検査にて、炎症性の変化を伴うわずかに顆粒状の粘膜が認められ、特に直腸において血管の描出（vascular delineation）が減少していた。被験者は大腸炎（Grade 3、発現日：Day 39）の診断を受けた。生検により陰窩膿瘍及び陰窩構造のわずかな歪みが認められたが、上皮異形成のエビデンス及び悪性腫瘍の徴候はなかった。ステロイドの投与が速やかに奏効し、ほぼ有形の便が 1 日 2 回認められるようになった。Day 46 に大腸炎は完全に回復したと報告され、治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。被験者はステロイド漸減の処方を受けて同日に退院し、ステロイド漸減は Day 50 に終了した。被験者は Day 57 及び 78 に治験薬の再投与を受け、症状が再発することはなかった。Day 81 に、CT スキャンにより安定が確認され、Day 135 まで持続したが、同日のスキャンにより複数の既知病変のサイズ増大が認められた。治験薬の投与終了後、被験者はテモゾロミド及び fotemustine による化学療法と脳への放射性薬剤の投与を受け、安定が認められた。

併用薬：METOCLOPRAMIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、DIMETICONE、PREDNISOLONE、PANTOPRAZOLE SODIUM、BISACODYL、PROPOFOL、MIDAZOLAM

**被験者 M20-418-0545**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 4）及び大腸穿孔（Grade 4）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 4）及び大腸穿孔（Grade 4）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 4）及び大腸穿孔（Grade 4）
- 有害事象［大腸炎（Grade 4）］による中止
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：術後創感染（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は動脈性高血圧、過去のニコチン使用及び膝上右下肢切断であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21 及び 42 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 49 に血便が発現し、被験者は近医にて診察を受けた。被験者は、毒性が発現した場合は治験実施施設に知らせるよう指示されていたが、被験者は連絡をとらず、近医は被験者が臨床試験に参加していることを知らなかった。便はクロストリジウム・ディフィシル毒素、ノロウイルス及び培養に対して陰性であった。Day 53 に実施された結腸内視鏡検査により、重度で 30 cm 長の潰瘍性の大腸炎（Grade 4、発現日：Day 49）が認められた。病理組織学的検査により炎症性の所見、広範な潰瘍を伴う活動性の大腸炎、陰窩膿瘍及び陰窩炎の病変が認められたが、転移のエビデンスはなかった。大腸炎により治験薬の投与は中止された。被験者はプレドニゾロン 50 mg の 1 日 2 回の経口投与を受け、プレドニゾロンは経口投与から静脈内投与に切り替えられたが、近医にかかっていた 2 週間の間に改善はなかった。Day 60 に急性腹症にて被験者は大学病院に転院し、Day 62

の試験開腹により盲腸の穿孔と併発する腹膜炎が認められた。大腸穿孔（GI perforation、Grade 4）が報告され、発現日は Day 62 であった。結腸亜全摘が実施され、残存結腸は 10 cm であった。切除検体の組織学的検査により、すべての部位に汎大腸炎が認められ、炎症が腸壁及び筋固有層の深部にまで進展している部位と炎症性の偽ポリープが形成されている部位では、単核粘膜の浸潤、陰窩膿瘍及び多巣性の粘膜潰瘍を伴っていた。結腸の中央部には、炎症性の壁穿孔のエビデンスがあり、局所腹膜炎を伴っていた。この炎症は、回盲弁部の回腸粘膜まで進展していた。近位切除端では、回腸に炎症はなかった。これらの組織学的所見には、慢性炎症性腸疾患の急性再燃と完全に一致する側面があった。また、結腸粘膜の陰窩構造は変化がないか、あったとしてもごくわずかな変化しかなかった。悪性腫瘍のエビデンスはなかった。大腸穿孔（GI perforation）は Day 62 に後遺症を伴って回復したと判断された。術後期間中に、被験者は 7 日間にわたってイミペネムの投与を受けた。また、被験者は濃厚赤血球 2 単位の輸血を受け、ヘモグロビン量が安定化された。被験者の術後の経過は順調で、食べることができ、結腸瘻造設は正常に機能していた。Day 63 に、術後創感染（Grade 3）による筋膜離開が起こった。これに対し、真空吸引包帯（vacuum suction dressing）による処置とシプロフロキサシンの投与が行われた。Day 83 の脳の MRI で転移のエビデンスは認められなかった。しかし、Day 103 に、胸部及び腹部の CT スキャンにより、肺及び肺門転移のサイズ増大が認められた。Day 104 に被験者はプレドニゾロン（35 mg/日）の処方を受けて退院した。術後創感染は Day 105 に回復したと報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。Day 162 のフォローアップ面談にて、被験者からプレドニゾロン漸減が終了した（日付不明）との報告があった。大腸炎は Day 163 に完全に回復したと報告された。治験責任医師は、大腸炎及び大腸穿孔（GI perforation）は、治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者はゲムシタビン及びカルボプラチン + パクリタキセルによる化学療法を受けた。Day 378 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：RAMIPRIL、SALUTEC、GABAPENTIN、METAMIZOLE SODIUM、AMLODIPINE、AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE、PANTOPRAZOLE SODIUM、LEVOFLOXACIN、FENTANYL、POTASSIUM CHLORIDE、CEFUROXIME、AMINOSALICYLIC ACID、PREDNISOLONE、KETAMINE、MIDAZOLAM、RED BLOOD CELLS, CONCENTRATED、HYDROCHLOROTHIAZIDE、PRIMAXIN、ACETYLCYSTEINE、ENOXAPARIN SODIUM、PETHIDINE HYDROCHLORIDE、ERYTHROMYCIN、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、COMBINATIONS OF VITAMINS、PARACETAMOL、CIPROFLOXACIN、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM

**被験者 M20-418-0654**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：下垂体炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：下垂体炎（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、胆嚢、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は疼痛であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、44 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。Day 78 に重度のリング型（ring-type）の頭痛及び疲労が認められるようになった。同日に、CT スキャンにて疾患の進行が確認され、肝臓、腸間膜、膵臓及び腎臓への新たなリンパ節転移と、肺転移の増加が認められた。臨床検査結果にて、甲状腺刺激ホルモンがベースライン時の 0.875 μIU/mL に比べて 0.05 μIU/mL になっていた（基準範囲：0.4～4.0）。遊離 T4 の測定値は 0.78 ng/dL（基準範囲：0.80～1.90）であった。コルチゾール検査では、コルチゾールが 7 nmol/L（基準範囲：138～690）と極めて低値であった。プロラクチン、卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンは正常範囲内であったと報告されたが、実測値は報告されなかった。Day 81 に被験者は入院した。MRI では両凹型の下垂体の腫脹が認められ、信号不均一と造影剤の増強が下垂体炎（Grade 3）に一致していた。壊死性部位のエビデンスはなかった。被験者は同日にプレドニゾロン 80 mg の経口投与を開始した。Day 83 に、プレドニゾロン投与下での副腎皮質刺激ホルモンの測定値は 5.1 pg/mL（基準範囲：18～53）であった。Day 85 に MRI により下垂体腫脹の大幅な減少が認められた。Day 88 から Day 91 まで、被験者はレボチロキシン 50 μg の 1 日 1 回の投与を受け、レボチロキシンは Day 92 に 75 μg に増量された後、そのまま継続された。被験者は 1 週間入院し、その間に頭痛に対してモルヒネ硫酸塩の投与が奏効した。Day 94 に被験者は退院した。Day 103 にプレドニゾロンは 15 mg/日に漸減され、Day 106 に投与は終了した。下垂体炎は 1 ヵ月以内に回復したと報告された（具体的な日付の報告なし）。治験責任医師は、本事象は治験薬投与と関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は fotemustine 及びゲムシタビンによる化学療法を受けた。Day 249 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：PARACETAMOL、TRAMADOL HYDROCHLORIDE、MORPHINE SULFATE、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、OPIPRAMOL HYDROCHLORIDE、BROMAZEPAM、DICLOFENAC SODIUM、METAMIZOLE SODIUM、METAMIZOLE、METOCLOPRAMIDE、NULYTELY、VALORON N、LEVOFLOXACIN、HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE、DIMETICONE、PREDNISOLONE、ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM、EPOETIN BETA、LEVOTHYROXINE SODIUM、GRANISETRON HYDROCHLORIDE、FOTEMUSTINE、DEXAMETHASONE

**被験者 M20-420-0061**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）及び注射部位反応（Grade 2）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）
- 非重篤な重度の irAE：下痢（Grade 3）

- 非重篤な重度の IERC：下痢（Grade 3）

臨床概要：被験者は肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 2[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、45 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 12 に左大腿部に発赤が発現し、被験者は Day 14 から Day 21 までペニシリンの投与を受けた。Day 22 の治験薬の投与後に、右大腿部に腫脹を伴う発赤が発現し、これに対してイブプロフェン及びセフロキシムが投与された。大腿部の発赤は 2 件とも非重篤と判断された。Day 63 に、治験薬の 4 回目のサイクルのため、被験者は入院した。治験薬の投与前の Day 64 に、セフロキシムによる抗生物質の予防的投与が開始された。Day 65 の午前中に、大腿部の注射部位に重度の疼痛が認められ、注射部位反応（Grade 2）が報告された。この疼痛のため被験者は歩くことができず、39°C の発熱が認められた。被験者はイブプロフェン及びパラセタモールの投与を受けた。Day 67 に注射部位反応の症状は回復し、被験者は退院した。本事象は治験薬投与と関連なしと判断された。Day 77 に下痢、腹部仙痛及び疼痛（Grade 1）が認められるようになり、Day 78 に 1 日に 7 回を超える出血を伴わない下痢（Grade 3）のため被験者は入院した。腹部仙痛に対し、静脈内輸液及び dipyrone 点滴剤の投与が開始された。培養を含む糞便検査は陰性であった。同日に実施された脳の MRI は正常であった。その翌日に、結腸内視鏡検査により急性の大腸炎（Grade 3）及び肛門周囲湿疹が確認された。組織学的検査により大腸炎が確定した（紙ベースの結果は入手不可）。頚部から骨盤の CT スキャンにより、両肺に新たな点状の陰影が認められ、転移又は免疫療法による炎症性変化であると考えられた。また、既知の血管腫と思われる肝病変が認められた。Day 79 にメチルプレドニゾロン（64 mg）の静脈内投与及び pantoprazole sodium の静脈内投与が開始された。また、腹痛に対してパラセタモールが静脈内投与された。Day 83 に、眼の検査により両側の虹彩炎（Grade 1）が認められ、治験薬投与と関連ないらしいと判断された。これに対し、「Inflanefran」（コルチゾン）及び hyoscine borate 点眼薬が投与された。Day 83 までに腹痛は回復し、下痢は Grade 1 に改善した。Day 86 に、腹部の MRI により、肝転移である可能性の高い所見が認められ、典型的な投薬後の信号特性を伴っていた。Day 88 に大腸炎は後遺症を伴って回復したと報告され、被験者は 50 mg/日からのステロイド漸減の処方を受けて退院した。Day 146 にステロイドの投与は終了し、下痢は完全に回復したと報告された。治験責任医師は、下痢及び大腸炎は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。治験薬の投与終了後、被験者はゲムシタビン + treosulfan、カルボプラチンの投与とレーザー誘起温熱療法を受けた。

併用薬：BUDESONIDE、METHYLPREDNISOLONE、PENICILLIN NOS、PARACETAMOL、IBUPROFEN、CEFUROXIME AXETIL、METAMIZOLE SODIUM、PROPOFOL、CIPROFLOXACIN、MIDAZOLAM、CERNEVIT、PANTOPRAZOLE SODIUM、HEPARIN-FRACTION, CALCIUM SALT、ADDEL N、GENTAMICIN SULFATE、HYOSCINE BORATE、INFLANEFRAN

**被験者 M20-420-0771**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下痢（Grade 2）
- 重篤な irAE：下痢（Grade 2）
- 重篤な IERC：下痢（Grade 2）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：イレウス（Grade 3）、消化管感染（Grade 2）

臨床概要：被験者は膵臓、リンパ節及び皮膚への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 7[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は高血圧、高脂血症、心筋梗塞及びバイパス手術であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、20、42 及び 63 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 4 に便秘（Grade 3）及び亜イレウスの症状のため被験者は入院した。Grade 3 のイレウスが報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。腹部 X 線では、腹部に遊離ガスのエビデンスは認められず、腸内ガスの分布は正常であり、イレウスに典型的な変化はなかった。疼痛治療薬がフェンタニルパッチに変更され、ネオスチグミンが投与された。また、Movicol bag も投与された。Day 6 に、腹部 X 線にて所見の悪化が認められ、孤立した大小の腸係蹄は一定の体液を含み、亜イレウスが示唆され、遊離ガスは認められなかった。腹部の超音波検査により、上腹部に粗い不均質な占拠性病変が認められるとともに、初期のイレウス（Grade 3）に一致する体液で満たされた腸係蹄が認められた。症状は軽快し、被験者は Day 20 に退院した。退院時に本事象は回復したと報告された。Day 50 に 4～6 回の下痢があり、被験者は入院した。便の細菌検査及び泌尿器科検査が実施されたが、下痢の原因は特定されなかった。Day 51 の直腸 S 状結腸鏡検査では、直腸及び S 状結腸の粘膜に異常は認められなかった。生検では、大腸炎又は S 状結腸炎の典型的な徴候はなかった。最終診断名は、消化管感染（suspected infection of the colon、Grade 2、発現日：Day 50）であった。治療は行われず、排便回数は自然に減少した。Day 54 に消化管感染（GI infection）は回復し、被験者は回復したと報告され、退院した。Day 66 に Grade 1 の下痢が発現し、Day 69 には Grade 2 に悪化し、1 日に 4～6 回の下痢があった。直腸 S 状結腸鏡検査で直腸及び S 状結腸の粘膜に異常は認められなかったが、被験者は 3 日間にわたってデキサメタゾン（4 mg 1 日 4 回）の経口投与を受けた。この投与により下痢は回復傾向となったが、Day 72 に再発した。この時点で、デキサメタゾンは 8 mg 1 日 3 回に増量され、2 日間にわたって投与された後、4 mg 1 日 4 回に漸減され、さらに 2 日間投与された。被験者の排便頻度は徐々に減少した。Day 80 に、下痢は回復し、被験者は退院した。治験責任医師は、下痢は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断し、イレウス及び消化管感染（GI infection）は治験薬投与と関連なしと判断した。Day 154 に進行が確認された。Day 278 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：PANTOPRAZOLE SODIUM、METAMIZOLE SODIUM、TILIDINE HYDROCHLORIDE、PANCREATIN、METOCLOPRAMIDE、ANTIBIOTICS、ACETYLSALICYLIC ACID、BISOPROLOL FUMARATE、ISOSORBIDE DINITRATE、MOLSIDOMINE、TRAMADOL、HEPARIN-FRACTION, CALCIUM SALT 、 EPOETIN BETA 、 CLONIXIN LYSINATE 、 METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、LORAZEPAM、DIMENHYDRINATE、FENTANYL、NULYTELY、SODIUM

PICOSULFATE、PETHIDINE HYDROCHLORIDE、PROPOFOL、PHOSPHATES、MIDAZOLAM、SACCHAROMYCES BOULARDII、LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE、DEXAMETHASONE、RANITIDINE HYDROCHLORIDE

**被験者 M20-424-0518**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：発熱（Grade 3）

臨床概要:被験者はリンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫(ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は動脈性高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 44 に 40.1°C の発熱（Grade 3）が発現した。パラセタモールが投与されたが、体温は 39°C を下回ることはなかった。そのため、被験者は最も近い病院に移された。被験者は metamizole（2500 mg）点滴の投与を受け、細菌感染を仮定してセフトリアキソンも投与された。胸部 X 線及び腹部の超音波検査にて感染症の徴候は認められず、心電図に顕著な所見はなかった。臨床検査結果にて白血球数及び白血球分画は正常であり、CRP が 11.83 mg/dL（基準範囲：0.8 未満）、甲状腺刺激ホルモンが 0.108 µIU/mL（基準範囲：0.40～4.00）で、遊離 T3 及び遊離 T4 は正常であった。Day 46 までに発熱は回復したと判断された。Day 48 に被験者は完全に回復し、退院した。治験責任医師の報告によると、潜在性の甲状腺機能亢進症は重篤ではないと判断され､被験者に内分泌障害の基礎疾患の徴候はなかった。治験責任医師は、発熱は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。Day 78 に、CT スキャンにより、1 つのリンパ節病変と 2 つの脳病変が新たに認められた。治験薬の投与終了後、被験者は脳に対する放射線療法を受けるとともに、fotemustine、ソラフェニブ、テモゾロミド及びカルボプラチン + パクリタキセルの投与を受けた。Day 677 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬:VALSARTAN､SELENIUM､ZINC､ASCORBIC ACID､TOCOPHEROL､METOCLOPRAMIDE､POLIDOCANOL 、 PARACETAMOL 、 AMPHOTERICIN B 、 METHYLPREDNISOLONE 、 METAMIZOLE、CEFTRIAXONE、HEPARIN、CEFTRIAXONE SODIUM

**被験者 M20-426-1172**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：嘔吐（Grade 3）
- 有害事象［嘔吐（Grade 3)］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、小腸及び肺への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は腫瘍疼痛及び貧血であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 4 に、12 時間のうちに 8 回の嘔吐があった（Grade 3)。被験者はブドウ糖 5%を加えた静脈内補液を受けたが、入院はしなかった。本事象は Day 5 に回復した。被験者は治

験薬の投与中止を選択し、別の臨床試験において治療を開始した。治験責任医師は、嘔吐は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。本事象は医学的に重要と判断されたため、重篤と報告された。

併用薬:DEXKETOPROFEN、POTASSIUM CHLORIDE、POTASSIUM IODIDE、FERROUS GLYCINE SULFATE、DICLOFENAC、PANTOPRAZOLE SODIUM、TOLPERISONE、CALCIUM CARBONATE、EPOETIN ALFA、PARACETAMOL、DIMENHYDRINATE、SODIUM CHLORIDE、TETRAZEPAM

**被験者 M20-426-1281**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：背部痛（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：頭蓋内圧上昇（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、腎筋膜、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 3[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21、43 及び 67 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 60 に、約 1 週間来の汎発性の頭痛（Grade 2）と、虹彩炎（Grade 2）と報告された両眼の圧迫感及び発赤のため、被験者は入院した。軽度の悪心があったが、発熱はなかった。被験者はデキサメタゾン（24 mg）の静脈内投与を受けた。Day 61 の頭部の MRI では、頭蓋内転移、髄膜炎（meningiosis）又は脳浮腫のエビデンスは認められなかった。デキサメタゾンの静脈内投与はデキサメタゾンの経口投与（8 mg 1 日 3 回）に切り替えられた。また、被験者はポリミキシン B・neomycin・gramicidin 点眼薬の投与も受けた。治験責任医師は、これらの事象は頭蓋内圧上昇（increased intracranial pressure、Grade 3、発現日：Day 60）の症状であると報告した。頭蓋内圧上昇（increased intracranial pressure）は Day 62 に回復し、治験薬投与と関連ないらしいと判断された。被験者は院内眼科医の受診を拒否し、医師の助言に反して自ら退院した。被験者はデキサメタゾンと点眼薬の投与を継続するように指示を受けた。Day 73 に背部痛（Grade 3）が認められるようになった。Day 106 に、全身状態の悪化及び胸椎部の疼痛の増強により被験者は入院した。胸椎への放射性薬剤の投与を受けるため、被験者は放射線科に移った。Day 109 の頭部、頚部、胸部及び腹部の CT スキャンで、最大直径が 10 mm の新たな小脳転移が明確に認められ、両肺の小結節は転移である可能性が最も高く、肺門及び縦隔の腫瘍はわずかに進行し、T9 の骨溶解は硬膜外腔に浸潤を伴い、左肺門／縦隔領域に腫瘍基質を伴う左房の浸潤が疑われ、サイズが増大していた。Day 110 に実施された胸椎の MRI の結果では、圧迫骨折により T9 が完全に破壊され、脊髄を囲む脊柱管に腫瘍基質が浸潤しており、局所脊髄症のエビデンス並びに T6、T10、T12 及び L1 に新たな椎骨転移のエビデンスが認められた。腰椎を安定化するため被験者は外科手術を受け、その後放射線性薬剤が投与された。Day 138 に被験者は皮膚科に戻った。集中的な理学療法が行われたが、被験者の状態は悪化し続けた。Day 143 に呼吸困難が認められるようになり、被験者は間もなく意識を失った。疾患進行により被験

者は同日に死亡した。治験責任医師は、背部痛は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断し、死亡は治験薬投与と関連ないらしいと判断した。

併用薬:METAMIZOLE SODIUM、MORPHINE SULFATE、TARGIN、IBUPROFEN、PANTOPRAZOLE SODIUM、METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE、LACTULOSE、CALCIUM WITH VITAMIN D、ACETYLSALICYLIC ACID、DEXAMETHASONE、NEOTRACIN、INFLANEFRAN、DICLOFENAC、MAGNESIUM

**被験者 M20-431-0564**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：尿路感染（Grade 3）
- 有害事象［血中クレアチニン増加（Grade 2)］による中止
- 非重篤な重度の irAE：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）

臨床概要：被験者は乳房及び肺にそれぞれ 1 つずつ転移性病変を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。ベースラインで LDH 増加が認められた。他の重要な病歴は高血圧、消化不良及びクレアチニン増加（Grade 1）であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、23 及び 50 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 17 に蕁麻疹（urticaria reaction、Grade 2）が発現し、治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Desloratidine の投与が開始された。Day 29 に本事象は Grade 1 に改善した。Day 40 に、乳房の過去に手術を行った部位に認められた局所感染（Grade 2）に対し、被験者は flucloxacillin の投与を開始した。Day 53 に 40°C の発熱が認められ、Day 55 に被験者は入院した。手術部位の培養は陰性で、尿検査はミラビリス変形菌に対して陽性であった。被験者は尿路感染（Grade 3）に対してアモキシシリン・クラブラン酸の投与を開始した。Day 60 に被験者は退院した。本事象は回復したと報告され、治験責任医師は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。Day 73 の臨床検査結果で血中クレアチニン増加（increased creatinine、Grade 2）が認められ、クレアチニン値はベースライン時の 1.2 mg/dL に比べて 1.6 mg/dL（基準範囲：0.5～1.0）であった。治験責任医師は、血中クレアチニン増加（increased creatinine）は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断し、この事象により治験薬の投与は中止された。同日の臨床検査ではこの他に、ALT（91 U/L、基準範囲：0～47、Grade 1）及び AST（70 U/L、基準範囲：0～37、Grade 1）も増加を示し、いずれも治験薬投与と関連あるかもしれないと判断された。Day 77 の CT スキャンの結果、乳房の小結節は消失し、肺の小結節はサイズが縮小しており、安定が確認された。血中クレアチニン増加（increased creatinine）は、Day 98 に重症度が Grade 1 に改善した。Grade 1 の本事象は Day 168 に回復したと判断された。安定は Day 332 まで持続したが、同日の CT スキャンにより肺の小結節のサイズ増大が認められた。治験薬の投与終了後、被験者は黒色腫に対して局所放射線療法と外科手術を受けた。

併用薬：METOPROLOL、ALPRAZOLAM、RABEPRAZOLE、DESONIDE、BETAMETHASONE、DESLORATADINE、CETIRIZINE、DOMPERIDONE、FLUCLOXACILLIN、PARACETAMOL、POVIDONE-IODINE、AMOXI-CLAVULANICO

**被験者 M20-435-0562**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：注射部位潰瘍（Grade 3）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：肺炎（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は肝臓、肺及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は呼吸困難であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、44 及び 65 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。被験者は治験薬の投与に対して部分奏効を示し、部分奏効は Day 228 まで持続したが、同日の CT スキャンにより複数の新たな肺病変が認められた。被験者は治験実施計画書に従って再投与を受け、治験薬は Day 256、277、298 及び 319 に投与された。Day 418 から Day 444 まで、再発性の胸部感染が認められた。被験者はクラリスロマイシンの投与を受けた。Day 445 に CT スキャンにより、肺病変及び左肺門病変のサイズ増大が認められた。Day 512 に、左側の呼吸音の減少、持続性の咳嗽及び閉塞性の症状が認められ、被験者は閉塞性の肺炎（Grade 3）のため入院した。好中球絶対数は正常であった。胸部 X 線により、リンパ節腫大に対して顕著な左肺門腫瘤が認められ、左肺門下部に筋状の浸潤があり、左側の胸膜洞が浅くなっており、胸水が疑われた。喀痰培養は陰性であった。胸部の CT スキャンにより左上葉気管支の腫瘍圧迫が認められ、逆行性閉塞（retro obstruction）を伴っていた。腹部の CT スキャンにて、肝転移のさらなる徴候は認められなかった。Day 514 に、閉塞性腫瘤の切除を伴う気管支鏡検査が実施された。また、入院時に、破裂及び化膿性分泌物を伴う注射部位潰瘍（injection site ulcerations、Grade 3）が認められた。治験責任医師によると、各注射後に発赤を伴う大きな硬結が注射部位に発現した。潰瘍が形成された注射部位の超音波検査にて膿瘍の存在は確認されず、同部位の培養は陰性であった。アモキシシリン・クラブラン酸及びフシジン酸軟膏が投与された。Day 515 に、これらの事象は回復したと報告され、被験者は退院した。治験責任医師は、注射部位潰瘍（injection site ulceration）は治験薬投与と関連ありと判断し、肺炎は治験薬投与と関連なしと判断された。治験薬の投与終了後、被験者はドセタキセル + スニチニブの投与を受けた。Day 670 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE、RANITIDINE、THEBACON HYDROCHLORIDE、IPRATROPIUM BROMIDE、CLARITHROMYCIN、CORTISONE、PARACETAMOL、CETIRIZINE HYDROCHLORIDE、BECLOMETASONE DIPROPIONATE、MOMETASONE FUROATE、DUOVENT、AMOXICILINA + CLAVULANICO、ACETYLCYSTEINE、COMBIVENT、AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM、FUSIDIC ACID

**被験者 M20-435-1285**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：発熱（Grade 1）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：上腹部痛（Grade 1）、転移部痛（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、膵臓、椎骨、肺、軟部組織及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は動脈性高血圧、下腹部痛、背部痛及び疲労であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 3 に、被験者は 39°C の発熱（Grade 1）及び上腹部痛（upper abdominal pain、Grade 1）のため来院した。腹部 X 線及び超音波検査では既知の転移が認められたが、腹腔内の遊離ガス、腹水及び新たな転移性の所見は認められなかった。臨床検査結果では白血球数が 10.2 × $10^9$/L（基準範囲：4.0～10.0）で、好中球数が 9.1 × $10^9$/L（基準範囲：2.5～7.8）であり、CRP が 53.4 mg/L（基準範囲：5 未満）及び LDH がベースライン時の 317 U/L に対して 586 U/L（基準範囲：240～480）であった。Day 5 には白血球数が 10.6 × $10^9$/L、CRP が 274.7 mg/L、LDH が 664 U/L、AST がベースライン時の 22 U/L に対して 68 U/L（基準範囲：32 未満）及び ALT がベースライン時の 13 U/L に対して 77 U/L（基準範囲：13 未満）であった。Day 6 に胃十二指腸内視鏡検査は正常であり、生検は実施されなかった。血液培養で微生物の増殖は認められなかった。発熱の鑑別診断には肝炎を伴うウイルス又は自己免疫反応が含まれた。悪心の予防のため、被験者はドンペリドンの投与を受けた。Day 7 に CRP が 120.4 mg/L に減少し、白血球数は 6.6 × $10^9$/L、AST は 21 U/L 及び ALT は 45 U/L であった。同日に、被験者は治療を受けずに発熱（fever）及び腹痛から回復し、退院した。Day 78 の CT スキャンにより、既知の肝病変のサイズ増大と、脾臓、腎臓、リンパ節及び殿部の新たな病変が認められた。転移部痛に対して被験者は放射性薬剤の投与を受けたが、奏効しなかった。Day 131 に被験者は転移部痛（Grade 3）のため入院した。疼痛治療薬が調節され、Day 134 に被験者は退院した。転移部痛は回復したと報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。その後、被験者は追加の緩和的放射線療法を受けた。Day 154 に、被験者は疾患進行により死亡した。治験責任医師は、発熱（fever）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断し、上腹部痛（upper abdominal pain）は治験薬投与と関連ないらしいと判断した。

併用薬：ACETYLSALICYLIC ACID、PROPRANOLOL、ALDACTAZINE、OMEPRAZOLE、PARACETAMOL、DICLOFENAC、DOMPERIDONE MALEATE、CETIRIZINE HYDROCHLORIDE、TRAMADOL HYDROCHLORIDE、BUPRENORPHINE、MACROGOL、DEANXIT

**被験者 M20-441-1190**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）

- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 6[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は高血圧であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 11 に下痢が認められるようになり、大腸炎（Grade 2）として報告された。症状が持続したため、Day 15 に被験者は腫瘍専門医に連絡をとり、ロペラミド塩酸塩が処方された。この薬剤は下痢に対して奏効せず、発熱（fever、Grade 1）が認められた。Day 16 に下痢は Grade 3 に悪化し、入院を必要とした。Day 20 に結腸内視鏡検査により、結腸のすべての部位に重度の大腸炎（Grade 3）が認められるとともに、憩室症も認められた。回腸末端の生検で顕著な病理学的変化は認められず、上行結腸、横行結腸、下行結腸及び S 状結腸の生検により、活動性及び慢性の炎症が認められた。上皮内リンパ球の増加はなく、異形成又は肉芽腫は認められなかった。被験者は静脈内輸液、プレドニゾロン（60 mg/日）の静脈内投与、パラセタモール、エソメプラゾール及びメサラジンの投与を受けた。治験薬は 1 回だけ投与された後、大腸炎により投与中止となった。糞便検体はクロストリジウム・ディフィシル毒素及び腸内病原体に対して陰性であった。Day 21 に被験者は眼科医の診察を受けたが、眼の異常は認められなかった。Day 25 に糞便培養は陰性のままであった。ステロイドの投与は奏効せず、血液を伴わない下痢が 1 日に 20 回あったが、全身状態は良好であった。この他に薬物毒性を示唆する徴候及び症状はなかった。Day 29 にインフリキシマブ（400 mg）が投与され、非常に効果があった。Day 32 に、prednisone の静脈内投与が prednisone（30 mg/日）の経口投与に切り替えられた。Day 34 に被験者は退院したが、このとき、大腸炎は改善しているものの未回復であった。プレドニゾロン 15 mg/日、メサラジン及びエソメプラゾールの投与が継続された。Day 42 の外来受診にて、被験者の状態は安定していたが、下痢及び腹痛の頻度が増加していた。Day 49 に被験者は大腸炎（Grade 3）のため再入院した。このときのプレドニゾロンの用量は 5 mg/日であった。被験者は静脈内輸液及びロペラミドの経口投与を受けた。便はクロストリジウム・ディフィシル毒素に対して陰性であった。Prednisone の経口投与は中止された。Day 54 に再度実施された S 状結腸鏡検査により、検査を行った結腸の全長においてびまん性の非特異的な大腸炎が認められた。S 状結腸の生検により慢性で局所活動性の炎症と、過去の感染の痕跡が認められ、「高齢大腸炎（old-age colitis）」（60 歳を超えるオランダ人の患者で診断された慢性の炎症性腸疾患）の鑑別診断に対して、Ipilimumab による大腸炎に一致する可能性が高かった。同日に実施された腹部 X 線にて腸拡張を示唆する所見はなかった。Day 55 に被験者はインフリキシマブ（400 mg）の 2 回目の投与とデキサメタゾン（5 mg）の単回静脈内投与を受けた。Day 58 に被験者は退院したが、血液を伴わない下痢（Grade 2）が継続しており、発熱及び脱水はなかった。被験者はプレドニゾロン（5 mg/日）及びメサラジンを投与中であった。Day 61 にステロイドの投与は終了した。退院後、糞便検査でクロストリジウム・ディフィシル毒素が陽性となり、Day 63 から Day 84 まで被験者はメトロニダゾール（500 mg 1 日 3 回）の投与を受けた。Day 84 に CT スキャンにより新たな肝病変と肺病変が認められた。Day 99 に大腸炎は Grade 1 に改善し、Day 183 までに完全に回復した。治験責任医師は、

大腸炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は放射性薬剤の投与を受けた。Day 307 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : LOPERAMIDE、NADROPARIN CALCIUM、POTASSIUM CHLORIDE、PARACETAMOL、KLEAN-PREP、ESOMEPRAZOLE、PREDNISOLONE、MESALAZINE、OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS、INFLIXIMAB、HYOSCINE BUTYLBROMIDE、ZINC OXIDE、CLEMASTINE、DEXAMETHASONE、SALBUTAMOL

**被験者 M20-441-1269**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象 : 大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 29）、大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 71）
- 重篤な irAE : 大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 29）、大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 71）
- 重篤な IERC : 大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 29）、大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 71）
- 有害事象［大腸炎（Grade 2、発現日 : Day 71）］による中止

臨床概要 : 被験者は肝臓、膵臓及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 3[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は疲労及び静脈血栓症であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 16 に下痢（Grade 1）が認められるようになった。Day 29 に、1 日に 4～5 日の下痢のため被験者は入院し、この下痢は大腸炎（Grade 2）と報告された。被験者はまた、間欠性の発熱と腹部の不調を訴えた。臨床検査結果では血清 CRP が 192 mg/L（基準範囲 : 0.0～8.0）及び白血球数が $14.10 \times 10^6$/L（基準範囲 : 4.0～10.0）であり、好中球数は $9.75 \times 10^6$/L（基準範囲 : 1.50～7.50）であった。Day 30 の結腸内視鏡検査では、S 状結腸から回腸末端にかけて粘膜に炎症が認められた。炎症は点状で至る所が腫れており、外観は「トラの皮膚」のようで、表在性潰瘍を伴っていた。生検により粘膜上皮の一部に剥離が認められ、粘膜固有層においてリンパ球、好酸性顆粒球及び好中性顆粒球が増加していた。黒色腫を示唆する所見はなかった。便はクロストリジウム・ディフィシル毒素及び培養に対して陰性であった。下痢に対し、Day 31 からブデソニド 9 mg/日が投与された。被験者から眼の不調の訴えはなかった。被験者の臨床状態はブデソニドの投与により改善し、発熱及び腹痛は回復して、下痢は Grade 1 に改善した。Grade 2 の大腸炎も、Day 33 に後遺症を伴って回復したと報告された。Day 34 に被験者は退院した。ブデソニドの投与は継続された。大腸炎が完全に回復していなかったため、治験薬の 3 回目の投与は Day 64 まで保留された。投与時に被験者の体調は良好であった。しかし、Day 71 に、被験者は疲労と倦怠感を訴えて入院し、大腸炎（Grade 2）が再度認められた。大腸炎により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 64 であった。Day 72 のテトラコサクトリン刺激試験の結果は正常であった。倦怠感、1 日に約 4 回の下痢、38.8°C の発熱及び咳嗽が引き続き認められた。胸部 X 線にて肺野に異常はなく、浸潤性又は限局性の異常もなかった。Day 74 にアモキシシリン・クラブラン酸が静脈内投与され、発熱及び咳嗽が回復し

た。Day 76 に、胸部 X 線にて右下葉に浸潤影の増加が認められた。Day 77 に、腹部 X 線により腹部中央の腸係蹄に病変が認められ、横行結腸の大腸炎と一致していた。血液、糞便及び尿の培養は陰性であった。Day 82 に S 状結腸鏡検査により顕著な大腸炎が認められ、重度の浮腫および紅斑を呈する粘膜とともに、血管紋理の喪失及び極めて深部に「穿孔」した潰瘍が認められた。直腸 S 状結腸の生検により、陰窩膿瘍を伴う慢性で活動性の大腸炎が確認され、炎症性腸疾患又は Ipilimumab による自己免疫性大腸炎と一致していた。プレドニゾロン（60 mg/日）の静脈内投与が開始された。Day 90 に大腸炎は Grade 1 に改善し、Day 91 にブデソニドの投与が終了した。Day 92 に、被験者は経口 prednisone（60 mg/日）の処方を受けて退院した。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。

併用薬：FENTANYL、MARVELON、NADROPARIN CALCIUM、GABAPENTIN、ACENOCOUMAROL、VITAMIN K NOS、KLEAN-PREP、POTASSIUM CHLORIDE、BUDESONIDE、AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM、OXYGEN、PANTOPRAZOLE SODIUM、PARACETAMOL、PREDNISOLONE、PROTEIN SUPPLEMENTS、SUPRADYN COMPLEX FORTE、THIAMINE

**被験者 M20-482-0132**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体機能低下症（Grade 4）
- 重篤な irAE：下垂体機能低下症（Grade 4）
- 重篤な IERC：下垂体機能低下症（Grade 4）

臨床概要：被験者は骨及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。他の重要な病歴は低血圧、高コレステロール血症及び基底細胞癌であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）の投与を受けた。被験者は治験薬の投与に対して部分奏効を示した。Day 100 に被験者は食欲不振、低血圧、脱力及び体重減少の症状により入院し、これらの症状は被験者が最近かかったインフルエンザによるものと考えられた。失神及び悪心の訴えがあり、疾患の進行を否定するために脳の MRI スキャンが実施された。この MRI にて顕著な異常は認められなかった。被験者は退院した。Day 107 に、胃内視鏡検査にて診断された出血性の胃炎（Grade 2）に対し、被験者は pantoprazole の投与を開始し、本事象は治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 109 に、過去 2 ヵ月間で 14%の体重減少があったため、被験者は再入院した。全血球数算定にて、ヘモグロビン低値（11.8 g/dL、基準範囲：14.0～18.0）、赤血球数の減少（$3.91 \times 10^{12}$/L、基準範囲：4.60～6.0）、ヘマトクリット低値（33.5%、基準範囲：42～53）、平均赤血球ヘモグロビンの増加（35.2、基準範囲：32.0～35.0）が認められ、白血球数（$4.4 \times 10^{9}$/L）は正常範囲内で、好中球絶対数は 1.39 g/L（基準範囲：1.90～7.4）であった。薬物に関連した免疫性毒性が疑われた。Day 110 に、随時のコルチゾール血液検査の結果は 8 mmol/L 未満と低かった。さらなる症状として、悪心、嘔吐及び疲労が認められた。被験者の状態は副腎皮質

ステロイドの投与により改善した。ステロイドの投与を開始する前の検体に対して、副腎皮質刺激ホルモン試験は実施されなかった。Day 113 に副腎皮質刺激ホルモン刺激試験により下垂体機能低下症（Grade 4、発現日：Day 100）の診断が確定され、0、30 及び 60 分時点のコルチゾールは、それぞれ 257、485 及び 559 nmol/L（基準範囲：142～651）であった。被験者は Day 113 に prednisone（10 mg/日）漸減の処方を受けて退院した。被験者は prednisone による長期補充療法を継続していたため、下垂体機能低下症は後遺症を伴って回復したと報告された。治験責任医師は、本事象は治験薬投与と関連ありと判断した。Day 116 に胃炎は回復したと報告された。Day 122 に、診断目的で prednisone の投与が 72 時間にわたって中断され、被験者の症状は再発した。下垂体の MRI は正常であった。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）の刺激試験では副腎皮質刺激ホルモン又はコルチゾール反応は認められず、コルチゾールは CRH 刺激前で 5 nmol/L 未満（基準範囲：142～651）、CRH 刺激後 15～120 分時点で 5 nmol/L 未満であり、副腎皮質刺激ホルモンは CRH 刺激前で 0.3 pmol/L 未満（基準範囲：1.1 未満～10.1）、CRH 刺激後 9～90 分時点で 0.2 pmol/L 未満、120 分時点で 0.3 pmol/L 未満であった。下垂体機能不全として、卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンは正常下限前後であり、総テストステロンは 1.07 nmol/L（基準範囲：4.0～18.7）と低値であった。T4 は 31.2 pmol/L（基準範囲：12～22）と上昇しており、甲状腺刺激ホルモンは 0.01 mIU/L（基準範囲：0.27～4.20）と抑制されていた。また、抗甲状腺抗体は認められなかった。内分泌医は、被験者が下垂体機能不全によるアジソン病であったと判断した。また、内分泌医は、臨床像が免疫性甲状腺炎及びリンパ球性下垂体炎と一致している可能性があると指摘した。被験者は部分奏効を示して試験を終了した。治験薬の投与終了後、被験者はカルムスチンによる化学療法を受けた。

併用薬：ALLOPURINOL、ACETYLSALICYLIC ACID、ATORVASTATIN、AMIODARONE HYDROCHLORIDE、DEMACOLIN、HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE、CORTISONE、MULTIVITAMINS W/MINERALS、IBUPROFEN、ROSUVASTATIN、DICLOFENAC SODIUM、MERSYNDOL、AMOXI-CLAVULANICO、LORATADINE、FAMUCAPS、OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS、PANTOPRAZOLE、RINGER-LACTATE、AMOXICILLIN TRIHYDRATE、CLARITHROMYCIN、SODIUM CHLORIDE、ZOPICLONE、ETILEFRINE HYDROCHLORIDE、HYDROCORTISONE、PREDNISONE

**被験者 M20-482-0720**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3）
- 有害事象［大腸炎（Grade 3）］による中止

臨床概要：被験者は肝臓、肺、リンパ節及び軟部組織への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する 5[redacted] 歳白人女性であった。他の重要な病歴は間欠性の頭痛で

あった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1 及び 23 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 24 に下痢（Grade 1）が発現した。Day 33 にロペラミドの投与が開始された。Day 35 に「Pectrolyte」（カオリン・ペクチン・chlorodyne）の投与が開始された。Day 37 に 下痢が Grade 3 に悪化し、疲労（Grade 3）も認められた。Day 40 に被験者は入院し、メチルプレドニゾロン（1 g 1 日 3 回）の静脈内投与及び塩化カリウムの静脈内投与が開始され、ロペラミドの投与は中止された。血液検査は、CRP（92 mg/L、基準範囲：0.0～10.0）、カリウム減少（3 mmol/L、基準範囲：3.5～5.0）、総蛋白（56 g/L、基準範囲：60～83）及びアルブミン（28 g/L、基準範囲：35～52）を除いて正常であった。糞便検査は白血球（2+）及びシャルコー・ライデン結晶（2+）に対して陽性であったが、クロストリジウム・ディフィシル毒素、腸内病原体及び培養に対して陰性であった。大腸炎（Grade 3）の診断が報告され、発現日は Day 38 であった。大腸炎により治験薬の投与は中止され、最終投与日は Day 23 であった。被験者から眼の不調の訴えはなく、眼の検査は実施されなかった。Day 41 に内視鏡検査により食道炎が認められ、結腸内視鏡検査により低グレードの大腸炎（Grade 3）が確認された。胃の生検により非特異的な慢性の胃炎が認められ、胃食道接合部の生検により逆流性心炎及び食道炎が認められた。小腸及び大腸の生検では限局性の陰窩炎が認められ、リンパ球凝集体と限局性の軽度の構造障害を伴っていた。生検で原発性又は転移性悪性腫瘍は認められなかった。Day 44 に CRP は 10 mg/L 未満であった。同日にメチルプレドニゾロンの静脈内投与は prednisone（60 mg/日）の経口投与に変更された。Day 52 に被験者は退院した。Day 55 に大腸炎は完全に回復したと報告された。Day 79 にステロイド漸減は終了した。治験責任医師は、大腸炎は治験薬投与と関連ありと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は脳転移に対して放射性薬剤の投与を受けた。Day 215 に、末期ケア病棟において、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬：REPARIL-GEL、LOPERAMIDE、PECTROLYTE、GRANISETRON、PARACETAMOL、ANALGESIC COMB、SODIUM PHOSPHATE、METHYLPREDNISOLONE、POTASSIUM CHLORIDE、PANTOPRAZOLE、ZOLPIDEM、PREDNISONE

**被験者 M20-484-0083**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：敗血症（Grade 3）

臨床概要：被験者は肝臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 5[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 64 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。被験者は 6 ヵ月間にわたって薬物療法に対して安定を示した。Day 246 に疾患が進行し、被験者は治験実施計画書に従って再投与を受けた。治験薬は Day 316、334、355 及び 376 に投与された。Day 376 に、治験薬の最終投与を受けてから間もなくして、被験者は高熱があるように感じたが、自宅で体温を測らなかった。被験者は翌朝も同様の症状を感じ、勤務中に低血圧（血圧は 80/50 mmHg）で倒れた。被験者には、篩骨洞に滲出液を伴う進行性の既知の

転移があり、これらの事象は低血圧を伴う敗血症の可能性があると考えられたが、治験薬に対する反応も否定できなかった。敗血症（Grade 3、発現日：Day 376）の診断が報告された。被験者は静脈内輸液及びセフェピムの静脈内投与を受け、経過観察となった。胸部 X 線では感染のエビデンスは認められなかった。CRP は 81 mg/L（基準範囲：10 未満）であった。被験者の状態は治療により劇的に改善した。敗血症は全身性の感染と考えられたが、血液培養から病原体は同定されなかった。甲状腺刺激ホルモンは 2.9 mIU/L（基準範囲：0.3～3.5）と正常であり、随時のコルチゾールも正常と報告され、副腎皮質刺激ホルモンは 4.9 pmol/L（基準範囲：1.3～13.2）と正常であった。Day 383 にすべての症状が軽快し、敗血症は回復したと報告され、CRP は 6 mg/L と正常範囲内であった。被験者は 5 日間のシプロフロキサシン経口投与の処方を受けて退院した。治験責任医師は、敗血症は治験薬投与と関連あるかもしれないと判断した。治験薬の投与終了後、被験者は黒色腫に対して外科手術を受けた。Day 522 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : CAPTOPRIL、PARACETAMOL、METFORMIN、ALLOPURINOL、TRANEXAMIC ACID、CODEINE PHOSPHATE、VITAMINS、PREDNISONE、METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE、ACETYLSALICYLIC ACID、CEFEPIME、CIPROFLOXACIN、LACTOBACILLUS REUTERI

**被験者 M20-492-0106**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 147）
- 重篤な irAE：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 147）
- 重篤な IERC：大腸炎（Grade 3、発現日：Day 147）
- 非重篤な重度の irAE：直腸炎（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3、発現日：Day 154）
- 非重篤な重度の IERC：直腸炎（Grade 3）及び大腸炎（Grade 3、発現日：Day 154）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：痔核（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1b）を有する 7[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、22、43 及び 65 に Ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 78 に CT スキャンにより安定が認められた。Day 88 に下痢（Grade 2）が発現した。ロペラミドを投与したが、下痢は未回復のままであった。Day 111 に痔核が発現した。Day 118 に身体的診察にて痔核が顕著であり、外科手術が予定された。下痢に対してロペラミドの投与が継続された。Day 121 に下痢は回復した。Day 122 に被験者の痔核は Grade 3 に悪化し、重篤と報告された。Day 125 に肛門周囲痛（rectal pain、Grade 2）が報告され、被験者は予定された痔核手術のため入院した。ブデソニド（3 mg/日）の投与が開始された。術中の S 状結腸鏡検査により脆弱な紅斑性の直腸粘膜が認められた。手術は成功し、被験者は翌日に退院した。痔核は完全に回復したと報告され、治験薬投与と関連なしと判断された。直腸下端及び肛門の内壁から採取した検体の病理報告から、上皮過形成を伴う慢性の炎症性肉芽組織が確認された。肛門周囲痛（rectal pain）は未回復と報告され、Day 131 に Grade 3 に悪化した。トラマドール及びコデイン・パラセタモー

ルによる鎮痛が行われた。Day 132 にモルヒネの経口投与及び prednisone の経口投与（80 mg から漸減）が開始された。Day 134 に被験者より、肛門周囲痛（rectal pain）が悪化し、モルヒネが奏効しなくなったとの報告があった。Day 144 に metamizole の点滴投与が開始された。Day 146 に非重篤な事象として下痢が再発した。被験者は Day 147 に腫瘍科で診察を受けたが、骨盤の CT では両側の鼠径部リンパ節腫大が認められたのみであった。被験者は同日に重度の肛門周囲痛（rectal pain、Grade 3）及び下痢のため入院した。Grade 3 の大腸炎の診断が報告された。Day 148 に S 状結腸鏡検査により、表在性潰瘍を伴うびまん性の脆弱な紅斑性粘膜が認められ、直腸でも深い線状潰瘍を確認することができた。直腸及び S 状結腸病変は「潰瘍性大腸炎」に類似していると報告され、S 状結腸を超えて進展しているように思われた。メチルプレドニゾロン及びシプロフロキサシンの静脈内投与が開始された。Day 149 にメトロニダゾールの静脈内投与が追加された。Day 150 に結腸生検の予備結果によりサイトメガロウイルス（CMV）感染が示唆され、便は白血球に対して陽性であった。ガンシクロビルの静脈内投与が開始された。メチルプレドニゾロンの静脈内投与が中止され、prednisone の経口投与が再導入された。下痢及び肛門周囲痛（rectal pain）は改善した。Day 150 及び 151 のクロストリジウム・ディフィシル毒素の検査は陰性であった。結腸組織に対して実施されたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は、CMV、単純ヘルペスウイルス及びトキソプラズマ原虫に対して陰性であった。血液に対して実施された PCR による CMV DNA は陰性であった。被験者はオキシコドン、モルヒネ及び protoglivenol の投与も受けた。Day 153 にガンシクロビルの投与は中止された。シプロフロキサシンの静脈内投与は同日に経口投与に変更され、翌日に中止された。Day 154 に、被験者は経口 prednisone、経口 sulfasalazine 及び直腸内メサラジンの処方を受けて退院し、このとき、症状の軽度の改善がみられた。下痢は回復したと報告され、大腸炎は後遺症を伴って回復したと報告された。Day 174 に重篤な有害事象である大腸炎は後遺症を伴って回復したと報告され、Grade 3 の非重篤な重度の事象に評価を改められた。報告された大腸炎は 2 件とも治験薬投与とたぶん関連ありと判断された。Day 203 に腕及び頭部に発疹（Grade 2）が発現し、治験薬投与と関連なしと判断された。モメタゾンフランカルボン酸エステル及びヒドロキシジンが投与された。Prednisone の漸減中も被験者は顕著な臨床的改善を示し、Day 291 に漸減が終了した。治験責任医師は、痔核は治験薬投与と関連なしと判断した。下痢は非重篤と報告された。治験責任医師は、下痢は治験薬投与とたぶん関連あり、これが痔核の悪化に繋がった可能性があると判断した。Day 293 に発疹は回復した。Day 294 に CT スキャンにより、縦隔リンパ節病変のサイズ増大が認められた。治験薬の投与終了後、被験者はカルボプラチン + パクリタキセル、fotemustine、放射性薬剤、インターフェロン、ウコン、霊芝及び phosphotanolamine の投与を受けた。Day 1026 に、被験者は疾患進行により死亡した。

併用薬 : NIFEDIPINE、ATORVASTATIN、FEXOFENADINE、HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE、LOPERAMIDE 、 PANADEINE CO 、 MORPHINE 、 ROPIVACAINE 、 ONDANSETRON 、 RINGER-LACTATE 、 DEXAMETHASONE 、 PANTOPRAZOLE SODIUM 、 BROMAZEPAM 、 METAMIZOLE SODIUM、OMEPRAZOLE、BUDESONIDE、TRAMADOL、PREDNISONE

**被験者 M20-500-0519**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：無力症（Grade 2）及び発疹（Grade 2）
- 重篤な irAE：発疹（Grade 2）
- 重篤な IERC：発疹（Grade 2）
- 治験薬と関連のない（関連ないらしい又は関連なし）重篤な有害事象：四肢痛（Grade 3）

臨床概要：被験者は数ヵ所の皮膚転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1a）を有する [redacted] 歳黒人男性であった。他に重要な病歴はなかった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、21、41 及び 63 に ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。2 回目の治験薬の投与後、ワクチン接種部位にそう痒症が発現した。Day 30、下肢、腹部及び胸部にそう痒性紅斑性丘疹が発現した。同日被験者は発疹（skin rash、Grade 2）及び無力症（Grade 2）のため入院した。食欲減退（inappetence、Grade 1）も認められたが重篤な事象とは判断されなかった。治療として、静脈内輸液、ヒドロコルチゾン（500 mg）静脈内投与、セファレキシン予防投与、dipyrone、ケトプロフェン、プロメタジン注射及び dexchlorpheniramine 経口投与などを受けた。Day 32、発疹（skin rash）は消失した。Day 33、被験者は退院し、Grade 1 に改善した無力症（weakness）が認められていたが翌日消失した。診断的検査の結果と退院時要約は入手できなかった。Day 78、CT スキャンで下肢病変の増大が認められた。Day 87、四肢痛（pain in right lower limb、Grade 3）及び歩行困難のため被験者は入院した。Day 88、被験者は右下肢上部病変切除術を受け、Day 90 に右下肢下部の病変が切除された。病理学検査により転移性悪性黒色腫と確認された。被験者はヒドロコルチゾン、濃厚赤血球及び鎮痛薬により治療された。Day 91、ダカルバジンによる化学療法が開始された。Day 94、被験者は退院し四肢痛は消失したと報告された。治験責任医師は、無力症及び発疹（skin rash）は治験薬投与と関連ありと判断した。四肢痛（pain in right lower limb）は治験薬投与と関連なしと判断された。その後被験者はインターフェロンによる免疫薬投与を受けた。Day 438、疾患進行により被験者は死亡した。

併用薬：OXYCOCET、OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS、HYDROCORTISONE、METAMIZOLE SODIUM、CHLORPHENAMINE MALEATE、PROMETHAZINE、KETOPROFEN、AMITRIPTYLINE、CEFALEXIN、VITAMINS

**被験者 M20-526-0869**

- 治験薬と関連のある重篤な有害事象：下垂体機能低下症（Grade 3）
- 重篤な irAE：下垂体機能低下症（Grade 3）
- 重篤な IERC：下垂体機能低下症（Grade 3）
- 非重篤な重度の irAE：血中コルチゾール減少（Grade 3）
- 非重篤な重度の IERC：血中コルチゾール減少（Grade 3）

臨床概要 : 被験者は肝臓、肺及びリンパ節への転移を伴う悪性黒色腫（ベースライン時点でステージ IV、M1c）を有する 4[redacted] 歳ヒスパニック系女性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Day 1、26、44 及び 65 に ipilimumab（3 mg/kg）及び gp100 ワクチンの投与を受けた。Day 68、頭痛（Grade 2）が発現した。頭痛は Day 69 に Grade 1、Day 70 に回復した。Day 79、被験者は中等度から重度の頭痛（Grade 2）を再度報告した。また疲労、以前より頻回な休息の必要性及び睡眠障害も報告した。同日の臨床検査結果では、甲状腺刺激ホルモンが 0.221 µIU/mL（基準範囲：0.40～4.00）、遊離 T4 が 0.67 ng/dL（基準範囲：0.8～1.9）、T3 が 57 ng/dL（基準範囲：70～170）であった。他の臨床検査異常値は、抗核抗体 1:160（ベースライン時の抗核抗体は 1:80）（基準範囲：1:40 未満）; 抗カルジオリピン IgG 30 GPL U/mL（ベースライン時の抗カルジオリピン IgG は 25 GPL U/mL）（基準範囲：15 未満）; 抗カルジオリピン IgM 13 MPL U/mL（ベースライン時の抗カルジオリピン IgM は 11 MPL U/mL）（基準範囲：13 未満）であった。Day 98、フォローアップ検査では、コルチゾール 1.6 µg/dL（基準範囲：7～22）、副腎皮質刺激ホルモン 9.9 pg/mL（基準範囲 : 10～46）で、甲状腺刺激ホルモンは 2.7 µIU/mL と正常、T3 は 179 ng/dL であった。被験者は内分泌専門医を紹介され、専門医は副腎皮質刺激ホルモン刺激試験などの追加検査を依頼し、副腎皮質刺激ホルモン刺激試験の結果では 0 分時コルチゾールが 1.0 µg/dL、30 分時コルチゾールが 4.14 µg/dL（基準範囲：15 超）であった。遊離 T4 は境界値で 0.8 ng/dL、プロラクチンは正常で 21.7 ng/dL（基準範囲：25 未満）、IGF-1 は低値で 48.7 ng/dL（基準範囲：81～358）であった。治験責任医師は、甲状腺と副腎の機能低下は下垂体機能低下症（Grade 3）と一致すると判断した。しかし、地域の検査室で実施された甲状腺の再検査は正常と報告があり（結果は入手されず）被験者はほとんどの期間無症状であったため、ホルモン補充療法は開始されなかった。Day 134、下垂体の MRI 検査結果では異常は認められなかった。Day 139、被験者は著しい疲労を感じ始め、ヒドロコルチゾン（20 mg/日）及びレボチロキシン（50 µg/日）が開始された。治療導入後直ちに被験者は改善し無力症及び疲労は回復した。Day 184、被験者は内分泌専門医の診察を受け、性腺ホルモン機能は維持されつつ（月経整順）、部分的下垂体機能低下症の徴候を呈しており、安定していると判断された。Day 239 のフォローアップ検査結果では、血中コルチゾール減少（decrease in blood cortisol）を認め、副腎皮質刺激ホルモン投与後 0 分時コルチゾールは低値で 1.0 µg/dL 未満、30 分時は 3.68 µg/dL、IGF-1 は低値で 20 ng/dL 未満、遊離 T4 は 1.4 ng/dL、プロラクチンは 7.0 ng/mL、卵胞刺激ホルモンは 1.8 IU/mL（3～12 IU/L）、エストラジオールは 75.1 ng/mL であった。被験者はレボチロキシン 50 µg/日及びヒドロコルチゾン 20 mg/日の投与を継続し、下垂体機能低下症関連の徴候及び症状を認めず安定していた。下垂体機能低下症は Day 247 に回復し、最終報告時点で血中コルチゾール減少（decreased blood cortisol）は継続していた。治験責任医師は、下垂体機能低下症は治験薬投与と関連あり、血中コルチゾール減少（decreased blood cortisol）は治験薬投与とたぶん関連ありと判断した。被験者は安定を示して本治験を完了し、Day 436 まで安定が確認された。

併用薬 : DESOGESTREL、ETHINYLESTRADIOL、IBUPROFEN、BETAMETHASONE、PREDNISONE、HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE 、 TACROLIMUS 、 CHLORPHENAMINE 、 DICLOFENAC

SODIUM、 ERGOTAMINE、 METAMIZOLE、 CAFFEINE、 KETOROLAC TROMETHAMINE、 CYCLOBENZAPRINE、KETOPROFEN

### 2.7.6.9 MDX010-08 試験（評価資料）

**試験の標題**：化学療法未治療の転移性悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab の単独療法とダカルバジンとの併用療法を比較したランダム化、多施設共同、オープンラベル、第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：米国の 12 施設

**試験期間**：試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 2 相

## 目的

### 主要目的

化学療法未治療の転移性悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 反復投与の安全性及び有効性を確認すること、並びにダカルバジン（DTIC）との併用により Ipilimumab の効果が耐容可能な毒性プロファイルの範囲内で増大するかどうかを確認すること。

### 副次目的

腫瘍生検に基づき、腫瘍免疫反応誘導を評価すること。Ipilimumab を単独又は DTIC との併用で反復投与した際の薬物動態プロファイルを評価すること。

## 試験デザイン

本試験は、抗 CTLA-4 ヒトモノクローナル抗体（Ipilimumab）の単独投与（Ipilimumab 単独療法群）又は承認された化学療法レジメンである DTIC との併用投与（Ipilimumab+DTIC 群）を行った、ランダム化、多施設共同、オープンラベル、第 2 相試験であった。導入期では、Ipilimumab 単独療法群及び Ipilimumab+DTIC 群共に、Ipilimumab 3 mg/kg を 28 日ごとに計 4 回投与した。すべての被験者に対する導入期の Ipilimumab の投与期間は、4 ヵ月であった。Ipilimumab+DTIC 群の各投与では、Ipilimumab をまず投与し、その後、DTIC を投与した。DTIC は 250 mg/m$^2$ を 5 日間連続で 28 日ごとに投与し、これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与した。被験者は追跡調査のため、28 日ごとに 3 回来院し、その後は初回投与から 25 ヵ月後まで 3 ヵ月ごとに来院した。進行（PD）が認められた際は、Ipilimumab 単独療法群の被験者は、DTIC との併用投与（クロスオーバー期）を選択できることとした。すべての被験者のうちで、クロスオーバー期を除いた試験期間の最長は 2 年であった。

## 被験者数（計画時及び解析時）

本試験では 46 例（各投与群に 23 例）の被験者の登録を計画し、実際には 76 例の被験者がいず

れかの投与群にランダム化された。Ipilimumab の有効性及び安全性プロファイルのさらなる評価を目的として、当初の計画よりも登録被験者数を増やした。治験実施計画書の規定外でコンパッショネートユースとして、追加で 2 例の被験者に Ipilimumab が投与された。この 2 例の被験者は安全性データベースに含めた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

組織学的に確定診断された切除不能又は転移性並びに化学療法及びワクチン療法未治療の悪性黒色腫患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab 3 mg/kg を 28 日ごとに計 4 回、90 分かけて静脈内投与した。

DTIC 250 mg/m$^2$ を 5 日間連続で 28 日ごとに投与し、これを 1 サイクルとし、耐容できない毒性若しくは PD の発現又は最大 6 サイクルまで静脈内投与した。

Ipilimumab のロット番号は、[redacted]001、[redacted]002、[redacted]003、[redacted]004、[redacted]002、[redacted]003 及び[redacted]004 であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

## 評価項目

### 有効性

有効性の主要評価項目は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）並びに試験期間を通した治験責任医師による標的病変及び非標的病変の評価に基づく奏効率であった。

新病変の評価に関わらず標的病変のみに基づき評価する免疫関連効果は、治験実施計画書が最終化された後に、有効性の主要評価項目に追加された。有効性の副次評価項目は無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、奏効までの期間及び安定期間であった。すべての有効性パラメーターは画像診断法により測定された。

### 安全性

安全性の評価項目は、治療下で発現した有害事象の頻度及び重症度、臨床検査値、バイタルサイン、免疫原性の評価、身体所見、心電図（ECG）、胸部 X 線、眼科的検査及び Karnofsky Performance Status（KPS）であった。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 10.0 に基づきコーディングした。

治療下で発現した有害事象は、投与開始日からクロスオーバー期を含めた治験薬最終投与後 70 日目までに発現した症候のうち、治験薬投与前には認められなかった又は治験薬投与前と比較し

悪化したものと定義した。

薬物動態

血漿中薬物濃度は、規定された時点の血漿中薬物濃度を測定し、一部の薬物動態パラメーターをノンコンパートメント解析により算出した。

その他

フローサイトメトリーのために、規定された時点で末梢血サンプルの採取を行った。

## 統計手法

主要目的である Ipilimumab 単独又は DTIC との併用投与の安全性及び有効性プロファイルの評価が可能な被験者数を設定した。各群 23 例の被験者数では、片側有意水準 0.05 で群間差を 80%の確率で検出可能であった。Ipilimumab の有効性及び安全性プロファイルのさらなる評価を目的として、実際の登録被験者数は計画時と比較して増加した。

すべての解析で要約統計量が算出された。量的パラメーターでは、平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。質的パラメーターでは、頻度及び割合を算出した。各投与群にランダム化され、有効性の評価に用いた 76 例の被験者を intent-to-treat（ITT）集団とした。不適格だった 2 例の追加の被験者が、米国食品医薬品局（FDA）の審査官と協議し承認を得た後に、コンパッショネートユースのため Ipilimumab の投与を受けた。コンパッショネートユースの 2 例は試験に組み入れられなかったが、治験実施計画書に沿った治療がなされ、2 例から得られたデータは安全性データベースに含められた。治験薬の投与を受けた 74 例すべての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団には、コンパッショネートユースの 2 例を含めたが、Ipilimumab 単独療法群及び Ipilimumab+DTIC 群にランダム化された被験者のうち、治験薬の投与を受けなかった 4 例は除外した。人口統計学的及びベースラインの特性の評価として、スクリーニング時の年齢、性別、人種、体重、身長、体表面積、診断日から初回投与までの期間、病歴、癌の病期、既往歴、前治療薬、前治療及び手術歴を記録した。治験薬は曝露量を要約し、併用薬は基本語で要約した。

有効性の主要評価項目では、奏効率を要約した。有効性の主要評価項目には、免疫関連効果が追加された。奏効率及び免疫関連効果の群間比較を目的とする Fisher 検定は実施されなかった。代わりに各群での 95%信頼区間を算出した。有効性の副次評価項目では、標的病変及び非標的病変に対する腫瘍評価のカテゴリーごとの被験者数、PFS、奏効期間、奏効までの期間及び安定期間を要約した。奏効と免疫に関連した有害事象（irAE）、M 分類（M1a、M1b、M1c、又はその他）、ベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）値（基準値上限以下、基準値上限超）及びベースラインの KPS（80 以下、80 超）の関係を Fisher の直接検定を用いて評価した。

安全性の評価では、治療下で発現した有害事象、irAE、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、眼科的検査、KPS、画像診断及び ECG の結果を要約した。

薬物動態のデータについても要約した。

## 結果

### 被験者の内訳

導入期及びクロスオーバー期における被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 及び表 2.7.6.9-2 に示す。ITT 集団は、本試験に登録され、いずれかの投与群にランダム化された 76 例の被験者［Ipilimumab 単独投与群の 40 例（52.6%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 36 例（47.4%）］で構成された。2 例の被験者は本試験に不適格であったためランダム化されなかったが、コンパッショネートユースとして Ipilimumab による治療を受けた。4 例（5.3%）の被験者は投与群にランダム化されたが、治験薬の投与を受けなかった。治験薬の投与を受けた 74 例の被験者を安全性解析対象集団とした。投与群にランダム化され治験薬の投与を受けた 72 例の被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とした。コンパッショネートユースの 2 例を含めた 39 例（52.7%）の被験者が Ipilimumab の単独投与を受け、35 例（47.3%）の被験者が Ipilimumab+DTIC の併用投与を受けた。27 例の被験者が試験を完了した。40 例（51.3%）の被験者において PD が報告された。このうち、4 例（5.1%）の被験者が有害事象、2 例（2.6%）の被験者が同意撤回、3 例の被験者（3.9%）がその他の理由のため試験を中止した。

5 例の被験者が死亡した。4 例は投与群にランダム化された被験者であり、1 例はコンパッショネートユースのため Ipilimumab の投与を受けた被験者であった。死因は 3 例が疾患進行、1 例が肺塞栓及び敗血症、並びに 1 例が多臓器不全であった。

過半数の被験者が男性（50 例、65.8%）及び白人（69 例、90.8%）であった。年齢は平均 60.3 歳（標準偏差 : 13.96、最小値～最大値 : 25～83）であった。初回診断からの期間は平均 4.63 年（標準偏差 : 5.87、最小値～最大値 : 0.1～32.5）であった。すべての被験者（100%）が悪性黒色腫の手術歴を有していた。33 例（43.4%）の被験者が免疫療法、25 例（32.9%）の被験者が放射線療法の治療歴を有していた。また、37 例（48.7%）の被験者が前治療薬の投与を受けており、そのうち 33 例（43.4%）の被験者は免疫療法を受けていた。

導入期で Ipilimumab の単独投与を受けていた被験者 39 例のうち、13 例の被験者で PD が報告され、クロスオーバー期へ移行し DTIC の併用投与を受けた。これらの被験者のうち、11 例（84.6%）の被験者が PD、1 例（7.7%）の被験者が同意撤回、1 例（7.7%）の被験者がその他の理由で試験を中止した。クロスオーバー期では死亡は認められなかった。コンパッショネートユースとして Ipilimumab の投与を受けた 2 例の被験者のうち、1 例の被験者で PD が報告され、この被験者は疾患進行のため死亡した。

表 2.7.6.9-1 被験者の内訳（すべての被験者-導入期）

| | Ipilimumab[a] (N=42) | | Ipilimumab and DTIC (N=36) | | Total (N=78) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Intent-to-treat (ITT) Population (n %) | | | | | | |
| No | 2 | 4.8 | 0 | | 2 | 2.6 |
| Yes | 40 | 95.2 | 36 | 100.0 | 76 | 97.4 |
| Safety Population (n %) | | | | | | |
| No | 3 | 7.1 | 1 | 2.8 | 4 | 5.1 |
| Yes | 39 | 92.9 | 35 | 97.2 | 74 | 94.9 |
| Per Protocol Population (n %) | | | | | | |
| No | 5 | 11.9 | 1 | 2.8 | 6 | 7.7 |
| Yes | 37 | 88.1 | 35 | 97.2 | 72 | 92.3 |
| Subjects Completed Study of Initial Cycle (n %) | | | | | | |
| No | 31 | 73.8 | 20 | 55.6 | 51 | 65.4 |
| Yes | 11 | 26.2 | 16 | 44.4 | 27 | 34.6 |
| Intent-to-treat (ITT) Population (n %) Reason for Discontinuation (ITT population) (n %) | | | | | | |
| Adverse event | 1 | 2.4 | 3 | 8.3 | 4 | 5.1 |
| Protocol violation | 0 | | 0 | | 0 | |
| Disease progression | 25 | 59.5 | 15 | 41.7 | 40 | 51.3 |
| Subject withdrew consent | 2 | 4.8 | 0 | | 2 | 2.6 |
| Lost to follow-up | 0 | | 0 | | 0 | |
| Other | 2 | 4.8 | 1 | 2.8 | 3 | 3.9 |
| Death | 1 | 2.4 | 1 | 2.8 | 2[b] | 2.6 |

[a] Includes the 2 subjects who were given ipilimumab for compassionate use.

[b] A total of 5 subjects died (4 randomized subjects and 1 subject who was not randomized but received ipilimumab for compassionate use). Three (3) of these subjects are included in the Oracle Clinical (OC) database (2 subjects from the end of study listing and 1 from the adverse event listing) and 2 subjects were identified through AERS after the database was locked.

表 2.7.6.9-2 被験者の内訳（クロスオーバー期）

| | | Crossover (N=13) |
|---|---|---|
| Subjects Completed Study of Crossover Cycle (n %) | | |
| No | 13 | 100.0 |
| Yes | 0 | |
| Reason for Discontinuation (n %) | | |
| Adverse event | 0 | |
| Protocol violation | 0 | |
| Disease progression | 11 | 84.6 |
| Subject withdrew consent | 1 | 7.7 |
| Lost to follow-up | 0 | |
| Other | 1 | 7.7 |
| Death | 0 | |

**有効性**

導入期では、ITT 集団で奏効［部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）］が 7 例（奏効率 9.2%）の被験者で認められた（表 2.7.6.9-3）。内訳は、Ipilimumab 単独療法群で 2 例（奏効率 5.0%）、Ipilimumab+DTIC 群で 5 例（奏効率 13.9%）であった。Ipilimumab 単独療法群の 2 例の奏効例は、長期の PR（582 及び 676 日）を達成し、PR は試験終了時点で持続中であった。

Ipilimumab+DTIC 群の 5 例の奏効例のうち 2 例は長期の CR を達成し、CR は試験終了時まで持続した。3 例は PR を達成し、試験終了時に PD が報告された。

この他に Ipilimumab+DTIC 群の 1 例は、RECIST 規準に基づく PD であったが、ポジトロン断層撮影（PET）において腫瘍縮小が認められ、PD 後の奏効例となった。

導入期において、14 例（Ipilimumab 単独療法群の 6 例及び Ipilimumab+DTIC 群の 8 例）に安定（SD）が報告された。安定期間は 28 日から 441 日（試験終了時点で SD を継続中）であった。これらのうち、7 例の被験者はベースラインの M 期評価が M1c であった。病勢コントロール率（最良総合効果が CR、PR 及び SD であった被験者の割合）は、全体で 27.6%（21 例）、Ipilimumab 単独療法群で 20.0%（8 例）及び Ipilimumab+DTIC 群で 36.1%（13 例）であった。2 例の被験者は、クロスオーバー期で SD［安定期間は 92 日（試験終了時点で SD を継続中）及び 163 日］を達成した。

PFS の中央値は、Ipilimumab 単独療法群及び Ipilimumab+DTIC 群でそれぞれ 85 日及び 99 日であり、クロスオーバー期で 76 日であった。腫瘍生検が実施されたのは 1 例のみであったため、腫瘍生検による腫瘍免疫反応の解析は実施されなかった。

ITT 集団及び治験実施計画書に適合した対象集団において、導入期及びクロスオーバー期で、奏効例と irAE、ベースラインの M 分類、ベースラインの LDH 値、KPS に統計学的な関係は認められなかった。

表 2.7.6.9-3 奏効例の要約（ITT集団-導入期）

| | Ipilimumab (N=40) | | Ipilimumab and DTIC (N=36) | | Total (N=76) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Response | n | % | n | % | n | % |
| CR | 0 | | 2 | 5.6 | 2 | 2.6 |
| PR | 2 | 5.0 | 3 | 8.3 | 5 | 6.6 |
| SD | 6 | 15.0 | 8 | 22.2 | 14 | 18.4 |
| PD | 28 | 70.0 | 20 | 55.6 | 48 | 63.2 |

Key: CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = disease progression

## 安全性

導入期における治療下で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.9-4 に示す。導入期において、両投与群のすべての被験者で 1 件以上の有害事象が報告された。これらのうち、Ipilimumab 単独療法群の 29 例（74.4%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 31 例（88.6%）では 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が報告された。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象（10%以上の被験者で発現）は、Ipilimumab 単独療法群で悪心（11 例、28.2%）、疲労（10 例、25.6%）、発疹（11 例、28.2%）、悪寒（9 例、23.1%）、そう痒症（9 例、23.1%）、食欲不振（5 例、12.8%）、下痢（8 例、20.5%）及び発熱（4 例、10.3%）、Ipilimumab+DTIC 群で悪心（20、57.1%）、疲労（17 例、48.6%）、発疹（8 例、22.9%）、悪寒（8 例、22.9%）、そう痒症（16 例、21.6%）、食欲不振（10 例、28.6%）、下痢（6 例、17.1%）及び発熱（7 例、20.0%）であった。

Ipilimumab 単独療法群の 19 例（48.7%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 15 例（42.9%）で 1 件以上の重度の有害事象（Grade 3 以上）が報告された。Ipilimumab 単独療法群の 11 例（28.2%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 13 例（37.1%）で 1 件以上の重篤な有害事象が報告された。導入期において、Ipilimumab 単独療法群の 21 例（53.8%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 23 例（65.7%）で irAE が報告された。これらのうち、Ipilimumab 単独療法群の 3 例（7.7%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 6 例（17.1%）で重度の irAE が報告され、Ipilimumab 単独療法群の 4 例（10.3%）及び Ipilimumab+DTIC 群の 5 例（14.3%）で重篤な irAE が報告された。

クロスオーバー期における有害事象の要約を表 2.7.6.9-5 に示す。クロスオーバー期において、13 例すべての被験者で 1 件以上の治療下で発現した有害事象が報告された。これらのうち、9 例（69.2%）で 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象（10%以上の被験者で発現）は、疲労（6 例、46.2%）、悪心（3 例、23.1%）、嘔吐（3 例、23.1%）、寝汗（2 例、15.4%）及び発疹（2 例、15.4%）であり、導入期と同様であった。6 例（46.2%）の被験者で 1 件以上の重度の有害事象、6 例（46.2%）の被験者で 1 件以上の重篤な有害事象、4 例（30.8%）の被験者で 1 件以上の irAE が報告された。重度又は重篤な irAE は報告されなかった。

本試験で最もよくみられた irAE は、発疹、下痢及び大腸炎であり、Ipilimumab を投与した過去の試験と同様であった。本試験でみられた irAE は、導入期において Ipilimumab+DTIC 群で発現した大腸炎の 1 件を除き、医学的に管理可能及び可逆的であった。大腸炎は Ipilimumab と関連あ

りと判断され、ステロイド耐性、重度であり、結腸切除を要した。

Ipilimumab+DTIC 群の 1 例が、導入期において、多臓器不全を発現し死亡し、多臓器不全は治験責任医師により Ipilimumab 及び DTIC と関連あるかもしれないと判断された。また、Ipilimumab 単独療法群の 1 例が、肺塞栓症及び敗血症を発現し死亡し、肺塞栓症及び敗血症は治験責任医師により Ipilimumab との関連ありと判断された。

合計 5 例の死亡（4 例はランダム化例、1 例はコンパッショネートユースによる投与例）が報告された。3 例の死亡は、治験責任医師により治験薬との関連性が否定され、2 例の死亡（Ipilimumab 単独療法群 1 例、Ipilimumab+DTIC 群 1 例）は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。

バイタルサイン、身体所見、KPS、ECG、胸部 X 線検査及び臨床検査値において臨床的に問題となる異常は認められなかった。2 例の被験者で抗 Ipilimumab 抗体が検出された。

すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、並びに疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

**表 2.7.6.9-4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団－導入期）**

| | Ipilimumab (N=39) | | Ipilimumab and DTIC (N=35) | | Total (N=74) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| Subject with any AE | | | | | | |
| No | 0 | | 0 | | 0 | |
| Yes | 39 | 100.0 | 35 | 100.0 | 74 | 100.0 |
| Subject with any severe AE[a] | | | | | | |
| No | 20 | 51.3 | 20 | 57.1 | 40 | 54.1 |
| Yes | 19 | 48.7 | 15 | 42.9 | 34 | 46.0 |
| Subject with any serious adverse event | | | | | | |
| No | 28 | 71.8 | 22 | 62.9 | 50 | 67.6 |
| Yes | 11 | 28.2 | 13 | 37.1 | 24 | 32.4 |
| Subject with any study drugs related AE[b] | | | | | | |
| No | 10 | 25.6 | 4 | 11.4 | 14 | 18.9 |
| Yes | 29 | 74.4 | 31 | 88.6 | 60 | 81.1 |
| Death[c] (n %) | | | | | | |
| No | 37 | 94.9 | 34 | 97.1 | 71 | 96.0 |
| Yes | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| Withdraw due to AE | | | | | | |
| No | 38 | 97.4 | 32 | 91.4 | 70 | 94.6 |
| Yes | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |

[a] Any adverse event of severe Grade 3 or 4 (severe or life threatening).

[b] Any adverse event of relationship to study drug as suspected.

[c] A total of 5 subjects (4 randomized and 1 not randomized) died. Three (3) subjects (2 randomized and 1 non-randomized subject) were included in the OC database; and 2 subjects were identified through AERS after the database was locked.

Key: AE = adverse event

Note: Percentages are based on the total number of subjects administrated study medication in the treatment group. A subject

is counted once with the highest grade in each of the body system and preferred term.

表 2.7.6.9-5 有害事象の要約（クロスオーバー期）

| | Crossover (N=13) | |
|---|---|---|
| | n | % |
| Subject with any AE | | |
| No | 0 | |
| Yes | 13 | 100.0 |
| Subject with any severe AE[a] | | |
| No | 7 | 53.8 |
| Yes | 6 | 46.2 |
| Subject with any serious AE | | |
| No | 7 | 53.8 |
| Yes | 6 | 46.2 |
| Subject with any study drugs related AE[b] | | |
| No | 4 | 30.8 |
| Yes | 9 | 69.2 |
| Death | | |
| No | 13 | 100.0 |
| Yes | 0 | |
| Withdraw due to AE | | |
| No | 13 | 100.0 |
| Yes | 0 | |

[a] Any adverse event of severe grade 3 or 4 (severe or life threatening).

[b] Any adverse event of relationship to study drug as suspected.

Note: Percentages are based on the total number of subjects administrated study medication in the treatment group. A subject is counted once with the highest grade in each of the body system and preferred term.

Key: AE = adverse event

### 薬物動態

Ipilimumab 単独療法群と Ipilimumab+DTIC 群における最高血中濃度及びトラフ濃度は類似していた。

### フローサイトメトリー

治験薬投与開始後に、両投与群の被験者で HLA-DR を発現している $CD4^+$及び $CD8^+$T 細胞の割合が増加した。

### 結論

転移性悪性黒色腫患者を対象として、Ipilimumab 3 mg/kg を 4 週ごと計 4 回にわたり単独投与又は DTIC と併用投与により、長期の抗腫瘍効果及び概ね良好な耐容性が確認された。1 件を除き、irAE は医学的に管理可能及び可逆的であった。Infusion reaction は認められず、導入期における Ipilimumab 単独療法群の 2 例のみで抗 Ipilimumab 抗体が検出された。Ipilimumab 単独療法群の奏

効率は 2/40（5.0%）、Ipilimumab+DTIC 群の奏効率は 5/36（13.9%）であり、試験計画時に予測された奏効率 40%の差（Ipilimumab 単独療法群 20%、Ipilimumab+DTIC 群 60%）は認められなかった。Ipilimumab+DTIC 群の 1 例は、RECIST 規準に基づく PD であったが、PET において腫瘍縮小が認められた。奏効例の 50%以上で、長期の奏効が認められた。これらのうち、Ipilimumab+DTIC 群の CR 2 例は、完全奏効期間は 676 日及び 582 日であり、試験終了時点で持続中であった。14 例の被験者が SD を達成した。これらのうち、Ipilimumab 単独療法群の 1 例は、安定期間が 15 ヵ月以上であった。いずれかの投与群にランダム化された 76 例のうち 21 例（27.6%）の被験者で病勢安定又は奏効が認められた。PFS の中央値は、Ipilimumab 単独療法群及び Ipilimumab+DTIC 群でそれぞれ 85 日及び 99 日であった。また、これらの結果は、現行の進行期悪性黒色腫の治療法と比較し同様であり、DTIC との併用投与により、一部の被験者においては Ipilimumab を介した腫瘍免疫反応が増強され、臨床的に意義のある長期の腫瘍縮小効果が得られる可能性が示唆された。

# 付録

## すべての有害事象（MDX010-08 試験：治験薬投与例）

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any adverse event | 39 | 100.0 | 35 | 100.0 | 74 | 100.0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 6 | 15.4 | 6 | 17.1 | 12 | 16.2 |
| 貧血 | 6 | 15.4 | 5 | 14.3 | 11 | 14.9 |
| 血小板減少症 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 白血球増加症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 白血球減少症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 汎血球減少症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 心臓障害 | 3 | 7.7 | 5 | 14.3 | 8 | 10.8 |
| 頻脈 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 心房細動 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 徐脈 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 動悸 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 洞性頻脈 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 耳垢栓塞 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 内分泌障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 副腎機能不全 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼障害 | 6 | 15.4 | 9 | 25.7 | 15 | 20.3 |
| 霧視 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 眼痛 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 流涙増加 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 視覚障害 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 眼瞼炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 結膜障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 複視 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼乾燥 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼脂 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 眼瞼機能障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼瞼浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 虹彩血管障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼充血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 視神経乳頭障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 瞼裂斑 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 偽水晶体 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| ブドウ膜炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胃腸障害 | 25 | 64.1 | 31 | 88.6 | 56 | 75.7 |
| 悪心 | 14 | 35.9 | 25 | 71.4 | 39 | 52.7 |
| 下痢 | 12 | 30.8 | 14 | 40.0 | 26 | 35.1 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 便秘 | 5 | 12.8 | 13 | 37.1 | 18 | 24.3 |
| 嘔吐 | 7 | 17.9 | 9 | 25.7 | 16 | 21.6 |
| 腹痛 | 7 | 17.9 | 7 | 20.0 | 14 | 18.9 |
| 腹部膨満 | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |
| 大腸炎 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 腹部圧痛 | 3 | 7.7 | 0 | | 3 | 4.1 |
| 口内乾燥 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 消化不良 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 鼓腸 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 血便排泄 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| レッチング | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 痔核 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 口内炎 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 腹部不快感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 腹部膨満 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 上腹部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| アフタ性口内炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 口唇のひび割れ | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 結腸ポリープ | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 憩室 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 嚥下障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| おくび | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胃腸出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 舌痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 胃排出不全 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 大腸潰瘍 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 食道炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 口腔内痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 消化性潰瘍 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 直腸出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 胃不快感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 全身障害および投与局所様態 | 31 | 79.5 | 33 | 94.3 | 64 | 86.5 |
| 疲労 | 19 | 48.7 | 23 | 65.7 | 42 | 56.8 |
| 悪寒 | 11 | 28.2 | 10 | 28.6 | 21 | 28.4 |
| 発熱 | 6 | 15.4 | 11 | 31.4 | 17 | 23.0 |
| 無力症 | 6 | 15.4 | 4 | 11.4 | 10 | 13.5 |
| 疼痛 | 5 | 12.8 | 5 | 14.3 | 10 | 13.5 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 | 5.1 | 7 | 20.0 | 9 | 12.2 |
| 胸痛 | 7 | 17.9 | 1 | 2.9 | 8 | 10.8 |
| 末梢性浮腫 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| 胸部不快感 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 医薬品副作用 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 疾患進行 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 注射部位刺激感 | 0 | | 4 | 11.4 | 4 | 5.4 |
| 非心臓性胸痛 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 顔面浮腫 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 注入部位疼痛 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 小結節 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 浮腫 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| カテーテル合併症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 死亡 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 熱感および冷感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| びくびく感 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 歩行障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 全身性浮腫 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 炎症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 注入部位反応 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 注入部位腫脹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 注射部位疼痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 注射部位反応 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 易刺激性 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 局所腫脹 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 倦怠感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 粘膜の炎症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 多臓器不全 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 圧痕浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 乾燥症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 免疫系障害 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 薬物過敏症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 過敏症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | 25.6 | 9 | 25.7 | 19 | 25.7 |
| 上気道感染 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 単純ヘルペス | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 感染 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| インフルエンザ | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 下気道感染 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 鼻炎 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 皮膚感染 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 菌血症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 蜂巣炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 中心静脈カテーテル感染 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| クロストリジウム感染 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 膀胱炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 憩室炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 真菌感染 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 感染性嚢腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 肺炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 副鼻腔炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 尿路感染 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 尿路性敗血症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 2.6 | 4 | 11.4 | 5 | 6.8 |
| 脳挫傷 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 挫傷 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 処置による疼痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| サンバーン | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 臨床検査 | 11 | 28.2 | 9 | 25.7 | 20 | 27.0 |
| ヘモグロビン減少 | 3 | 7.7 | 2 | 5.7 | 5 | 6.8 |
| 体重減少 | 3 | 7.7 | 2 | 5.7 | 5 | 6.8 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 呼吸音異常 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| ヘマトクリット減少 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 抗核抗体陽性 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血中クレアチン増加 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 血中リン減少 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 起立血圧 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血中尿素増加 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| INR 増加 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血小板数減少 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 代謝および栄養障害 | 15 | 38.5 | 16 | 45.7 | 31 | 41.9 |
| 食欲不振 | 13 | 33.3 | 12 | 34.3 | 25 | 33.8 |
| 脱水 | 2 | 5.1 | 5 | 14.3 | 7 | 9.5 |
| 低カリウム血症 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | | 4 | 11.4 | 4 | 5.4 |
| 食欲減退 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 高血糖 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 低アルブミン血症 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 低リン酸血症 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 成長障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 高カルシウム血症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 高コレステロール血症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 代謝性アシドーシス | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 22 | 56.4 | 21 | 60.0 | 43 | 58.1 |
| 四肢痛 | 7 | 17.9 | 7 | 20.0 | 14 | 18.9 |
| 背部痛 | 4 | 10.3 | 8 | 22.9 | 12 | 16.2 |
| 関節痛 | 4 | 10.3 | 7 | 20.0 | 11 | 14.9 |
| 筋痛 | 1 | 2.6 | 5 | 14.3 | 6 | 8.1 |
| 肩部痛 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| 末梢部痛 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 筋痙縮 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 骨痛 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 殿部痛 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 骨関節炎 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 側腹部痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 関節運動範囲減少 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 関節硬直 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 関節腫脹 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 四肢不快感 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 筋緊張 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 筋攣縮 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 筋力低下 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 筋骨格不快感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 筋骨格硬直 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 頚部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 四肢の結節 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 顎痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 癌疼痛 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 鼻新生物 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 神経系障害 | 16 | 41.0 | 17 | 48.6 | 33 | 44.6 |
| 浮動性めまい | 4 | 10.3 | 8 | 22.9 | 12 | 16.2 |
| 頭痛 | 5 | 12.8 | 7 | 20.0 | 12 | 16.2 |
| 味覚異常 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 感覚鈍麻 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 錯感覚 | 3 | 7.7 | 0 | | 3 | 4.1 |
| 協調運動異常 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 体位性めまい | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 嗜眠 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 神経痛 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 失神 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 健忘 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 脳浮腫 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 認知障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 痙攣 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 顔面神経麻痺 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 反射亢進 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 記憶障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 片頭痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| ニューロパシー | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 神経根障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 傾眠 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 会話障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 精神障害 | 10 | 25.6 | 16 | 45.7 | 26 | 35.1 |
| 不眠症 | 4 | 10.3 | 7 | 20.0 | 11 | 14.9 |
| うつ病 | 3 | 7.7 | 4 | 11.4 | 7 | 9.5 |
| 不安 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 錯乱状態 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 神経過敏 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 情動鈍麻 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 精神状態変化 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 精神病性障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 睡眠障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 腎および尿路障害 | 6 | 15.4 | 6 | 17.1 | 12 | 16.2 |
| 急性腎不全 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 夜間頻尿 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 頻尿 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 尿閉 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 排尿困難 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血尿 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 水腎症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 失禁 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 尿失禁 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 生殖系および乳房障害 | 7 | 17.9 | 3 | 8.6 | 10 | 13.5 |
| 乳房痛 | 3 | 7.7 | 0 | | 3 | 4.1 |
| 無月経 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 勃起不全 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 生殖器病変 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 乳頭痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 骨盤痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 前立腺圧痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 前立腺炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 陰嚢腫脹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 精巣痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14 | 35.9 | 18 | 51.4 | 32 | 43.2 |
| 咳嗽 | 5 | 12.8 | 13 | 37.1 | 18 | 24.3 |
| 呼吸困難 | 5 | 12.8 | 7 | 20.0 | 12 | 16.2 |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | | 6 | 17.1 | 6 | 8.1 |
| 喀血 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 鼻漏 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 発声障害 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| しゃっくり | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 低酸素症 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 胸水 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 労作性呼吸困難 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 鼻出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 肺硬化 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 鼻閉 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 呼吸時疼痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胸膜痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 湿性咳嗽 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 肺動脈血栓症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 呼吸窮迫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 気道うっ血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 副鼻腔うっ血 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 頻呼吸 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 喘鳴 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 21 | 53.8 | 25 | 71.4 | 46 | 62.2 |
| 発疹 | 13 | 33.3 | 11 | 31.4 | 24 | 32.4 |
| そう痒症 | 11 | 28.2 | 8 | 22.9 | 19 | 25.7 |
| 多汗症 | 3 | 7.7 | 5 | 14.3 | 8 | 10.8 |
| 寝汗 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| そう痒性皮疹 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 尋常性白斑 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 脱毛症 | 3 | 7.7 | 0 | | 3 | 4.1 |
| 皮膚乾燥 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 紅斑 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 全身性そう痒症 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 顔面腫脹 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 皮下出血 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 光線過敏性反応 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 斑状出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 挫傷発生の増加傾向 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 爪破損 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 全身性皮疹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚刺激 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚小結節 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚のつっぱり感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 蕁麻疹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血管障害 | 8 | 20.5 | 8 | 22.9 | 16 | 21.6 |
| 低血圧 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 高血圧 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 潮紅 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| リンパ浮腫 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 血管障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 深部静脈血栓症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ほてり | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 下大静脈閉塞 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ショック | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 血管炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |

Note: Percentages based on the total number of patients administrated study medication in the treatment group.
Source: Appendix 6.1
Program: S:\project\mdx-010\mdx010-08\program\taebp.sas 11:50 Wednesday, [redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（MDX010-08 試験：治験薬投与例）

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Any study drugs related adverse event | 29 | 74.4 | 31 | 88.6 | 60 | 81.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | 5.1 | 5 | 14.3 | 7 | 9.5 |
| 貧血 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血小板減少症 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 心臓障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 頻脈 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 内分泌障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 副腎機能不全 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼障害 | 4 | 10.3 | 4 | 11.4 | 8 | 10.8 |
| 眼痛 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 結膜障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼乾燥 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼脂 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 虹彩血管障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 流涙増加 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼充血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 視神経乳頭障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 瞼裂斑 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ブドウ膜炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 霧視 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 視覚障害 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胃腸障害 | 15 | 38.5 | 26 | 74.3 | 41 | 55.4 |
| 悪心 | 11 | 28.2 | 20 | 57.1 | 31 | 41.9 |
| 下痢 | 8 | 20.5 | 9 | 25.7 | 17 | 23.0 |
| 嘔吐 | 2 | 5.1 | 5 | 14.3 | 7 | 9.5 |
| 便秘 | 1 | 2.6 | 5 | 14.3 | 6 | 8.1 |
| 腹痛 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 大腸炎 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 血便排泄 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 腹部膨満 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 上腹部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 腹部圧痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| アフタ性口内炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 口唇のひび割れ | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 憩室 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 口内乾燥 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 鼓腸 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胃腸出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 舌痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 痔核 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 大腸潰瘍 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 食道炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 直腸出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| レッチング | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胃不快感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 全身障害および投与局所様態 | 18 | 46.2 | 22 | 62.9 | 40 | 54.1 |
| 疲労 | 10 | 25.6 | 17 | 48.6 | 27 | 36.5 |
| 悪寒 | 9 | 23.1 | 8 | 22.9 | 17 | 23.0 |
| 発熱 | 4 | 10.3 | 7 | 20.0 | 11 | 14.9 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | 2.6 | 6 | 17.1 | 7 | 9.5 |
| 疼痛 | 4 | 10.3 | 3 | 8.6 | 7 | 9.5 |
| 無力症 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 医薬品副作用 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 胸部不快感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 胸痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 死亡 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 顔面浮腫 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 熱感および冷感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 炎症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 注入部位疼痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 注射部位反応 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 易刺激性 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 粘膜の炎症 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 多臓器不全 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 末梢性浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 憩室炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| インフルエンザ | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 下気道感染 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 臨床検査 | 6 | 15.4 | 7 | 20.0 | 13 | 17.6 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.6 | 3 | 8.6 | 4 | 5.4 |
| ヘモグロビン減少 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 体重減少 | 3 | 7.7 | 1 | 2.9 | 4 | 5.4 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 抗核抗体陽性 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ヘマトクリット減少 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血小板数減少 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 代謝および栄養障害 | 7 | 17.9 | 10 | 28.6 | 17 | 23.0 |
| 食欲不振 | 5 | 12.8 | 10 | 28.6 | 15 | 20.3 |
| 食欲減退 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 脱水 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 高血糖 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 代謝性アシドーシス | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | 7.7 | 9 | 25.7 | 12 | 16.2 |
| 関節痛 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| 背部痛 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 筋痛 | 1 | 2.6 | 2 | 5.7 | 3 | 4.1 |
| 末梢部痛 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 四肢痛 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 殿部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 関節硬直 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 筋痙縮 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 頚部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 顎痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 肩部痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 癌疼痛 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 鼻新生物 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 神経系障害 | 7 | 17.9 | 7 | 20.0 | 14 | 18.9 |
| 頭痛 | 3 | 7.7 | 2 | 5.7 | 5 | 6.8 |
| 浮動性めまい | 0 | | 4 | 11.4 | 4 | 5.4 |
| 感覚鈍麻 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 味覚異常 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 嗜眠 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 体位性めまい | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 反射亢進 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| ニューロパシー | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 精神障害 | 3 | 7.7 | 2 | 5.7 | 5 | 6.8 |
| うつ病 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 不眠症 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 不安 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 精神状態変化 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 神経過敏 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 腎および尿路障害 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 急性腎不全 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 夜間頻尿 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 尿失禁 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 無月経 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 乳房痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 精巣痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | 10.3 | 7 | 20.0 | 11 | 14.9 |
| 呼吸困難 | 2 | 5.1 | 4 | 11.4 | 6 | 8.1 |
| 咳嗽 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 発声障害 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |

| System Organ Class/Preferred Term | MDX-010 (N=39) n | % | MDX-010 and DTIC (N=35) n | % | Total (N=74) n | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 鼻出血 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 肺硬化 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 胸膜痛 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 呼吸窮迫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 鼻漏 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 | 48.7 | 20 | 57.1 | 39 | 52.7 |
| 発疹 | 11 | 28.2 | 8 | 22.9 | 19 | 25.7 |
| そう痒症 | 9 | 23.1 | 7 | 20.0 | 16 | 21.6 |
| 多汗症 | 2 | 5.1 | 3 | 8.6 | 5 | 6.8 |
| 寝汗 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| そう痒性皮疹 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 尋常性白斑 | 2 | 5.1 | 2 | 5.7 | 4 | 5.4 |
| 皮膚乾燥 | 0 | | 3 | 8.6 | 3 | 4.1 |
| 全身性そう痒症 | 2 | 5.1 | 1 | 2.9 | 3 | 4.1 |
| 脱毛症 | 2 | 5.1 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 紅斑 | 0 | | 2 | 5.7 | 2 | 2.7 |
| 皮膚炎 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 爪破損 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 全身性皮疹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚色素過剰 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 皮膚のつっぱり感 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 顔面腫脹 | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 蕁麻疹 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 血管障害 | 3 | 7.7 | 5 | 14.3 | 8 | 10.8 |
| 潮紅 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| 高血圧 | 1 | 2.6 | 1 | 2.9 | 2 | 2.7 |
| ほてり | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| 低血圧 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |
| ショック | 1 | 2.6 | 0 | | 1 | 1.4 |
| 血管炎 | 0 | | 1 | 2.9 | 1 | 1.4 |

Note: Percentages based on the total number of patients administrated study medication in the treatment group.
Source: Appendix 6.1
Program: S:¥project¥mdx-010¥mdx010-08¥program¥taebpr.sas 11:50 Wednesday, [redacted]

## 被験者の詳細

疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.6.1】を参照のこと。

**被験者 M08-002-0036（死因：肺塞栓症、敗血症又は Ipilimumab）**は転移性悪性黒色腫、高血圧及び消化性潰瘍疾患の既往がある 6[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1 に Ipilimumab 223.5 mg、Day 29 及び 57 に 220 mg、Day 85 に 222 mg の投与を受けた（Day 85 の腫瘍評価で PR が確認された）。Day 30 以降、被験者は過去 3 週間にわたる下痢（Grade 2）、悪心（Grade 1）及び嘔吐（Grade 1）、4 日間にわたる両くるぶし腫脹（Grade 2）、1 日間の喀血（Grade 2）並びに車を長時間運転した後の左側胸痛及び胸部圧迫感（Grade 2）を訴え、精密検査のため入院した。主たる診断は肺塞栓症であった。軽度腎機能不全が認められたため、造影剤の使用が必要な検査の実施に担当医師は消極的であった。下肢のドップラー検査の結果、深部静脈血栓症は認められなかった。標準用量の抗凝固薬（ヘパリン）と抗生物質の投与が開始された。Day 108 の午前 7 時に被験者は自室の床で倒れているところを発見され、トイレに行こうとして倒れたと考えられた。被験者に反応はなく、呼吸窮迫がみられた。被験者は ICU に搬送され、挿管が行われた。重炭酸塩 10.8、pH 6.9、二酸化炭素 52.7、酸素 133（100%酸素投与下）であった。同日、被験者は死亡した。血液培養の結果、緑膿菌が陽性であった。治験責任医師は、死因が肺塞栓症又は敗血症である可能性を示唆した。被験者の家族は、剖検の実施に同意しなかった。治験責任医師は、下痢、悪心、嘔吐及び死亡は、Ipilimumab に関連あるかもしれないと判断した。

併用薬 : methadone hydrochloride、omeprazole、enalapril maleate、combivent、fluticasone propionate、quinine sulfate、lorazepam、ibuprofen、celecoxib、loperamide hydrochloride、cefotaxime、azithromycin、oxygen、zolpidem tartrate、heparin、vancomycin、piperacillin/tazobactam

**被験者 M08-008-0219［死因：多臓器不全（Grade 4)］**は転移性悪性黒色腫、右上葉肺小結節及び静脈血栓症の既往がある 6[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab +ダカルバジン（DTIC）併用療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1、29 及び 57 に Ipilimumab 302 mg、Day 1、2、3、4、5、29、30、31 及び 57 に DTIC 540 mg の投与を受けた。ベースライン時では、被験者の肝機能検査の結果は正常であった。しかしながら、治験薬の 3 回目の投与前にアルカリホスファターゼ（ALP）（Grade 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（Grade 3）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）（Grade 2）の上昇が認められた。Day 57、被験者は頭部ふらふら感及び嗜眠を訴え、低血圧が確認された。被験者は入院し、顕著な肝酵素値上昇及び腎機能不全が認められた。Day 58、

浮動性めまい（Grade 2）、嗜眠（Grade 3）及び急性腎不全（Grade 2）が認められた。これらの 3 つの事象はすべて治験責任医師により治験薬との因果関係が疑われると判断された。多臓器不全（Grade 4）が急激に発現し、バンコマイシン、レボフロキサシン、ヒドロコルチゾン、炭酸水素ナトリウム、norepinephrine bitartrate、フェニレフリン塩酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、イミペネム・シラスタチン、メトロニダゾール及びドパミンの投与並びに生命維持治療を実施したが、被験者は Day 58 に死亡した。剖検報告書によると、被験者の死因は、直近の化学療法によって引き起こされた可能性のある過敏症反応又は血管虚脱を伴った疾患進行であると結論付けられた。ダカルバジンによる多臓器不全に関する文献で報告されているように、静脈閉塞性疾患の剖検所見は認められなかった。治験責任医師は、多臓器不全の重症度は生命を脅かすもので、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬：ascorbic acid、tocopherol、acetylsalicylic acid、multivitamins、fish oil、herbal preparation、pseudoephedrine、granisetron、paracetamol、prochlorperazine edisylate、rofecoxib、vancomycin、levofloxacin、hydrocortisone、sodium bicarbonate、norepinephrine bitartrate、phenylephrine hydrochloride、methylprednisolone sodium succinate、sodium polystyrene sulfonate、insulin、glucose injection、primaxin、phytomenadione、metronidazole、dopamine、sodium chloride、ranitidine hydrochloride、oxygen

**被験者 M08-006-0162［ブドウ膜炎（Grade 3）、大腸炎（Grade 3）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 2[redacted] 歳白人女性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1、29 及び 57 にそれぞれ Ipilimumab 197.4、198.9 及び 196.5 mg の投与を受けた。ブドウ膜炎及び大腸炎のため Ipilimumab の投与は中止された。Day 67、Grade 3 のブドウ膜炎が発現し、副腎皮質ステロイド及び糖質コルチコイドが投与され、8 日後に回復した。Day 85、Grade 3 の大腸炎が発現し、糖質コルチコイドが投与され、2 日後に回復した。治験責任医師は、両事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬：naproxen、cefepime、prednefrin forte、prochlorperazine edisylate、methylprednisolone sodium succinate、metronidazole、tetracycline、esomeprazole magnesium、paracetamol、lomotil、prochlorperazine、stomatologicals, mouth preparations、hydrocortisone、amphotericin b、prednisone、fleet enema、levofloxacin、blood cells, packed human、diphenhydramine hydrochloride、midazolam hydrochloride、fentanyl

**被験者 M08-008-0214［下痢（Grade 2）、大腸炎（Grade 2）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 7[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1、29 及び 54 に Ipilimumab

274 mg の投与を受けた。Day 72、Grade 2 の下痢が発現し、5 日後に回復した。Day 73、Grade 2 の大腸炎が発現し（これにより被験者は試験を中止した）、16 日後に回復した。両事象には、糖質コルチコイドによる治療が行われた。治験責任医師は、両事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

また、Day 73 に Grade 2 の憩室炎が発現し、4 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬：ibuprofen、multivitamins、glucosamine、chondroitin sulfate sodium、herbal preparation、calcium、ascorbic acid、folic acid、tocopherol、ginkgo biloba、paracetamol、bimatoprost、loratadine、loperamide hydrochloride、lomotil、prednisone

**被験者 M08-008-0222［大腸炎（Grade 3）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 8[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられた。被験者は、Day 1、29、57 及び 85 に Ipilimumab 180 mg の投与を受けた。Day 87、Grade 3 の大腸炎が発現し、メチルプレドニゾロン、メトロニダゾール、ertapenem sodium 及びセフェピムが投与された。本事象は 9 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬：levothyroxine sodium、tamsulosin hydrochloride、cefalexin、loperamide hydrochloride、lomotil、levofloxacin、methylprednisolone sodium succinate、metronidazole、ertapenem sodium、cefepime、prednisone、dutasteride、megestrol acetate、antidepressants、dexamethasone、prochlorperazine edisylate、lidocaine hydrochloride、paracetamol

**被験者 M08-006-0154［そう痒性皮疹（Grade 3）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 7[redacted] 歳白人女性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab + DTIC 併用療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1 に Ipilimumab 204 mg の投与を受け、Day 1～5 に DTIC 423 mg、Day 29～33 に 418 mg、Day 57～61 に 415 mg、Day 85～89 に 418 mg、Day 113～117 に 418 mg の投与を受けた。Day 19、Grade 3 のそう痒性皮疹が発現し（これにより治験薬の投与は中止された）、calamine lotion、ジフェンヒドラミン塩酸塩、アルプラゾラム及び caladryl が投与され、15 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬：metoprolol、paroxetine hydrochloride、levothyroxine sodium、acetylsalicylic acid、dolasetron mesilate、calamine lotion、diphenhydramine hydrochloride、alprazolam、caladryl、ciprofloxacin

**被験者 M08-007-0181［下痢（Grade 2）、大腸炎（Grade 4）、直腸出血（Grade 3）及び血管炎（Grade 4）］**は転移性悪性黒色腫、リウマチ熱、心房細動、高血圧、良性前立腺肥大、骨関節炎及びペニシリン・サルファアレルギーの既往がある[redacted]歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab + DTIC 併用療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1、29 及び 57 に Ipilimumab 241.2 mg、Day 85 に 234 mg の投与を受け、Day 1～5 に DTIC 498 mg、Day 29～33 に 490 mg、Day 57～61 及び Day 85～89 に 498 mg の投与を受けた。Day 111、Grade 2 の下痢が発現し、ロペラミド塩酸塩、diphenoxylate/atropine 及びメチルプレドニゾロンが投与され、5 日後に回復した。治験責任医師は、下痢と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

被験者は直腸出血（Grade 3）及び自己免疫性大腸炎（Grade 4）のため試験を中止した。大腸炎は Day 121 に発現し（持続期間 53 日）、メサラジン、メトロニダゾール及び副腎皮質ステロイドが投与された。S 状結腸鏡検査及び直腸内視鏡検査が 2 回に分けて実施され、深い結腸潰瘍が認められた。また、生検では、活動性大腸炎が認められた。クロストリジウム・ディフィシルの毒素検査は当初陰性であったが、その後の検査では陽性であった。積極的な治療にもかかわらず、出血の持続、汎血球減少症の悪化及び輸血依存が認められたため、回腸瘻造設を含む結腸切除が実施された。顕微鏡的に結腸粘膜及び粘膜下潰瘍の複数の病巣が認められた。病理報告書によると、これらの所見は虚血による病因が最も関連性が高く、活動性血管炎の病巣と関連があるとされた。結腸切除標本では大腸炎又は悪性疾患の所見は認められなかった。治験責任医師は、直腸出血の重症度を中等度とし、本事象と治験薬投与との因果関係が疑われると判断した。また、大腸炎の重症度を生命を脅かすものとし、本事象と治験薬投与との因果関係が疑われると判断した。

併用薬：warfarin、biselect、terazosin、finasteride、nicotinic acid、levobunolol、pantoprazole sodium、acetylsalicylic acid、B-komplex "leciva"、ondansetron hydrochloride、laxatives、paracetamol、valaciclovir、loperamide hydrochloride、lomotil、sodium chloride、methylprednisolone sodium succinate、diltiazem、levofloxacin、clindamycin、dexamethasone、gatifloxacin、prednisone、phytomenadione、plasma protein fraction (human)、blood cells, packed human、mesalazine、metronidazole、insulin glargine、vancomycin、platelets, human blood、paroxetine hydrochloride、methylphenidate hydrochloride、epoetin alfa、norepinephrine、octreotide、insulin、potassium chloride、aztreonam、granulocyte colony stimulating factor、solutions for parenteral nutrition、heparin-fraction, sodium salt、digoxin、diltiazem hydrochloride、pamidronate disodium、dextrose and sodium chloride injection

**被験者 M08-007-0185［下痢（Grade 1）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある[redacted]歳白人女性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられ、Ipilimumab 279、274.7、261 及び 270 mg の投与をそれぞれ Day 1、29、57 及び 85 に受けた。Day 59、Grade 1 の下痢が発現し、ロペラミド塩酸塩が投与された。

下痢は 2 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬 : hyzaar、acetylsalicylic acid、verapamil、terazosin hydrochloride、centrum silver、tocopherol、pyridoxine hydrochloride、cyanocobalamin、calcium、folic acid、quinapril hydrochloride、ondansetron hydrochloride、chlorpromazine hydrochloride、temazepam、levofloxacin、sodium chloride、loperamide hydrochloride、lomotil

**被験者 M08-002-0033［精神状態変化（Grade 3）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 7[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab 単独療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1 に Ipilimumab 282 mg の投与を受けた。Day 2、Grade 3 の精神状態変化が認められ、2 日後に回復した。Day 2 の早い時間に被験者は浮動性めまいの主訴で治験実施施設に来院し、2L の静脈内輸液を受けた。その後、被験者は気分の改善を報告し、めまいは消失した。被験者は帰宅後すぐに 1 時間半ほど昼寝をした。目覚めたときに被験者は人、場所及び時間に関する見当識が失われ、指示に従うことができないことに被験者の妻が気づいた。妻は救急車を要請し、被験者は救急治療室に搬送された。救急治療室での検査実施時に 38.9°C の発熱が認められ、被験者の精神状態は元の状態に戻っていた。感染の所見は認められなかったが、発熱があったことから、救急治療室ではセフトリアキソンナトリウム水和物が 1 回投与された。尿検査の結果は陰性で、白血球数及び分画は正常であった。アルカリホスファターゼ（ALP）上昇（224）が認められ、カルシウムは正常上限の 9.8 であった。脳脊髄液の検査結果は、グルコース 71、タンパク 71、白血球<1 で、赤血球は認められなかった。微生物は認められず、脳脊髄液及び血液培養の結果は陰性であった。頭部 CT 検査の結果は正常と報告された。胸部 X 線検査（正面像及び側面像）の結果は正常であった。毒物検査は実施されなかった。被験者は Day 2 に入院し Day 3 に退院する予定であったが、カルシウムの軽度上昇が認められ、精神状態の変化が高カルシウム血症によるものである可能性が懸念されたため、予定どおりに退院しなかった。パミドロン酸二ナトリウム水和物 60 mg が一晩かけて静脈内投与され、Day 4 に被験者は退院した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。

併用薬 : vicodin、fleet enema、oxycodone hydrochloride、oxycocet、promethazine hydrochloride、docusate sodium、magnesium hydroxide、prochlorperazine edisylate、paracetamol、potassium chloride、ceftriaxone sodium、metoclopramide、megestrol acetate、methylphenidate hydrochloride

**被験者 M08-006-0159［発熱（Grade 3）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 3[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab + DTIC

併用療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1 に Ipilimumab 270 mg、Day 29 に 258 mg の投与を受け、Day 1～5 及び Day 29～33 に DTIC 500 mg の投与を受けた。Grade 3 の発熱が認められ、イブプロフェン、セフェピム、インドメタシン、バンコマイシン及びメトロニダゾールが投与され、5 日後に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬投与との因果関係が疑われると判断した。

併用薬:propacet、vitamins、ibuprofen、dolasetron mesilate、vicodin、cefepime、paracetamol、esomeprazole magnesium、indometacin、vancomycin、metronidazole、oxycodone、droperidol、prochlorperazine edisylate、metoclopramide、paroxetine hydrochloride、epoetin alfa、potassium chloride、fentanyl、blood cells, packed human、granisetron、lorazepam、sodium chloride、hydromorphone hydrochloride、magnesium sulfate、pentoxifylline、diphenhydramine hydrochloride、oxacillin、pethidine hydrochloride、mupirocin、aldesleukin、cimetidine、interferon alfa-2b、cisplatin、paclitaxel、furosemide、olanzapine、lomotil、sargramostim、loperamide hydrochloride

**被験者 M08-008-0218［副腎機能不全（Grade 2）］**は転移性悪性黒色腫の既往がある 5[redacted] 歳白人男性であった。事象発現（終了）までに使用した併用薬は下記のとおりであった。被験者は Ipilimumab + DTIC 併用療法群にランダムに割り付けられた。被験者は Day 1、29、57 及び 85 に Ipilimumab 258 mg、Day 1～5、Day 29～33、Day 57～61 及び 85 に DTIC 505 mg の投与を受けた。Day 207、Grade 2 の副腎機能不全が認められ、prednisone 及びヒドロコルチゾンが投与された。被験者は試験を中止した。疲労、倦怠感、発汗及び筋力低下を含む低度の全身症状が認められた。prednisone 及びヒドロコルチゾンが投与された。治験責任医師は、副腎機能不全と治験薬投与の因果関係が疑われると判断した。本事象は本試験の終了時点で継続していた。

Grade 2 の発疹及び Grade 2 のそう痒症が認められ、トリアムシノロンアセトニドが投与された。両事象は Day 29 に発現し、いずれも 29 日後に回復した。治験責任医師は、両事象と治験薬投与との因果関係は疑わしくないと判断した。

併用薬：omeprazole、percogesic、phenobarbital sodium、dihydrostreptomycin sulfate、granisetron、paracetamol、acetylsalicylic acid、lorazepam、triamcinolone acetonide、cetirizine hydrochloride、sunscreen、diphenhydramine hydrochloride、cimetidine、prednisone

### 2.7.6.10 CA184024 試験（参考資料）

**試験の標題**：未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、ダカルバジンと Ipilimumab 10 mg/kg 又はプラセボを併用投与した、多施設共同、ランダム化、二重盲検、2 群間比較、第 3 相試験

**治験実施施設及び地域**：アフリカ、オーストラリア、欧州、北米及び南米の 111 施設

**試験期間**：試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（主要評価項目）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 3 相

## 目的

### 主要目的

- 未治療の切除不能なステージ IIIc N3 又は IV の悪性黒色腫患者を対象として、ダカルバジン（DTIC）と Ipilimumab 10 mg/kg の併用投与時と DTIC とプラセボの併用投与時の全生存期間（OS）を比較すること。

### 副次目的

- 無増悪生存期間（PFS）を 2 群間で比較すること。
- 病勢コントロール率［最良総合効果が完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）であった被験者の割合］を 2 群間で比較すること。
- 奏効率（最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合）を 2 群間で比較すること。
- 1 年生存率、18 ヵ月生存率及び 2 年生存率を投与群別に推定すること。
- 奏効期間を投与群別に推定すること。
- 奏効までの期間を投与群別に推定すること。
- 安全性を投与群別に評価すること。
- 健康関連 QOL を投与群別に評価すること。
- 母集団薬物動態解析のための血清サンプルを得ること。

主要解析のデータベースロック後に治験実施計画書が改訂され、本試験は延長調査期へ移行して継続されることとなった。延長調査期の目的を以下に示す。

- Ipilimumab 投与時の 3 年生存率、4 年生存率及び 5 年生存率を推定すること。
- 延長調査期における Ipilimumab の安全性を評価すること。

## 試験デザイン

本試験は未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者を対象とした、第 3 相、多

施設共同、ランダム化、二重盲検、2 群間比較試験であった。試験結果に影響を及ぼす可能性のある因子を均等に割り付けるため、登録された被験者をベースライン時の M 分類（M0、M1a、M1b 又は M1c）及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（0 又は 1）、並びに治験実施施設により層別化した。

本試験はスクリーニング期、導入期、維持期及び追跡調査期の 4 期から構成された。選択基準を満たした被験者を二重盲検下で Ipilimumab + DTIC 群又はプラセボ + DTIC 群（以下、DTIC 単独療法群）に 1：1 の比率でランダムに割り付け、腫瘍評価を行った。導入期では、Ipilimumab 又はプラセボを Week 1、4、7、10 に計 4 回投与し、オープンラベル下で DTIC を Week 1 から Week 22 まで 3 週ごとに投与した。放射線画像及び写真による腫瘍評価は、Week 12、16、20、24 に計 4 回行った。

導入期で腫瘍評価の結果が進行（PD）以外であり、Ipilimumab 又はプラセボに耐容可能であった被験者は、維持期へ移行可能とした。維持期では、PD、耐容できない毒性の発現、同意撤回又は本試験の終了まで、Ipilimumab 又はプラセボを 12 週ごとに投与した。

導入期又は維持期で PD が認められたか、同意を撤回した被験者は、追跡調査期へ移行した。追跡調査期では治験薬の投与は行わず、OS の評価と PD、現在行っている抗がん剤治療及び有害事象に関する情報を収集するため、電話調査を 12 週ごとに行った。電話調査で PD が認められた被験者には、より包括的な評価を行うため、追加の腫瘍評価を行うこととした。

治験薬最終投与後 70 日目までに発現したすべての有害事象を収集し、事象が回復するか、安定するまで追跡することとした。治験責任医師により治験薬と「たぶん関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象は、治験薬最終投与後 71 日目以降に発現した事象も収集することとした。

治験薬と関連のある有害事象によって Week 12 より前に治験薬の投与を中止した被験者（PD ではない場合）には、Week 12 を含むすべての来院及び試験手順を実施し、必要に応じて追加の腫瘍評価を行うこととした。治験薬と関連のある有害事象のため投与を中止した、SD、PR 又は CR の被験者には、治験実施計画書に基づくすべての来院及び試験手順を実施することとした。Week 12 までに PD が認められた被験者は、Week 12 の腫瘍評価による PD の確認まで、試験参加を継続することとした。

被験者の安全性を確保するため、独立データモニタリング委員会を設置し、安全性を継続的に評価した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

本試験の当初の主要評価項目は PFS であった。両側有意水準 0.05 の log-rank 検定で PFS の改善（ハザード比 0.727）を 90%の確率で検出するためには、被験者 500 例及び 416 件のイベントが必要であった。この条件下では、両側有意水準 0.05 の log-rank 検定で OS の改善（ハザード比 0.727、OS 中央値の 8 ヵ月から 11 ヵ月への延長に相当）を 90%の確率で検出可能であった。第 2 相試験のデータから OS の方がより適切な有効性の評価項目であると考えられたため、米国食品医薬品局（FDA）と協議し、本試験の開鍵前の 20[redacted] 年[redacted] 月に主要評価項目を PFS から OS へ変更した。当初の計画で OS の検出力も確保されていたため、統計解析に関する変更は行わなかった。416

件の PFS のイベントで 90%の検出力が得られることから、独立レビュー委員会（IRC）の評価による PFS のイベントが 416 件以上認められた後にデータベースロックを行うこととした。

計 502 例（Ipilimumab + DTIC 群 250 例、DTIC 単独療法群 252 例）がランダム化され、計 498 例（Ipilimumab + DTIC 群 247 例、DTIC 単独療法群 251 例）が治験薬を投与された。DTIC 単独療法群の 2 例で、過誤により Ipilimumab の実薬が各 1 回投与された。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者で、測定可能病変を有する患者。乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限を超えている患者も参加可能とした。脳転移を有する患者は除外した。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

導入期では、Ipilimumab 10 mg/kg 又はプラセボを Week 1、4、7、10 に計 4 回、90 分かけて静脈内投与した。維持期では、PD、耐容できない毒性の発現、同意撤回又は本試験の終了まで、Ipilimumab 又はプラセボを 12 週ごとに投与した。

Ipilimumab のロット番号は [redacted]822 [redacted]821 [redacted]737 [redacted]044 [redacted]544 [redacted]599 [redacted]359、[redacted]406 [redacted]407 [redacted]207 [redacted]952 [redacted]553 [redacted]954 [redacted]841 [redacted]093 [redacted]973 [redacted]975、[redacted]439、[redacted]717、[redacted]044 であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

DTIC 850 mg/m$^2$ をオープンラベル下で Week 22 まで［又は PD（Week 12 以降）、耐容できない毒性の発現、Ipilimumab の投与中止、投与に対する又は試験そのものに対する同意撤回まで］、30～60 分かけて 3 週ごとに静脈内投与した。DTIC 単独療法群では、Ipilimumab のプラセボとして、治験実施施設から提供された塩化ナトリウム 2 mL/kg を 90 分かけて静脈内投与した。

DTIC のロット番号は、[redacted]173、[redacted]957、[redacted]781、[redacted]465、[redacted]885、[redacted]770、[redacted]704、[redacted]802 であった。この他に市販の DTIC も使用された。

## 評価項目

PFS 及び腫瘍縮小効果は、modified World Health Organization（mWHO）規準に基づき IRC 又は治験責任医師が評価した。IRC による評価を主要な評価として扱った。また、PD の前後における Ipilimumab の臨床効果を体系的に分類するため、mWHO 規準を基に免疫関連効果判定規準を作成し、免疫関連効果を評価した。免疫関連効果についても IRC による評価を行った。

安全性の評価では、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いて有害事象、身体所見及び臨床検査値の評価を行った。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 13.1 を使用した。

Ipilimumab の作用機序に基づく免疫の活性化による炎症性の事象を以下の 3 つの分類で解析した。

- 治験薬との因果関係を問わない炎症性の有害事象：治験責任医師により治験薬と関連あり又は関連なしと判断されたすべての炎症性の有害事象。
- 免疫に関連した有害事象（irAE）: 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された炎症性の有害事象。

上記の 2 つの分類については、あらかじめ規定した MedDRA の高位グループ用語、高位語、及び基本語を用いて、消化管、肝臓、皮膚、内分泌系、神経系及びその他の 6 項目に分類して解析した。

- 免疫性副作用（imAR）：炎症に関連した特定の有害事象（腸炎、肝炎、皮膚炎、神経障害、内分泌障害、その他）のうち、治験依頼者の医学専門家による盲検下の評価で非免疫性の病因（感染症や PD など）が認められず、腫瘍生検の結果やステロイド治療に対する効果などにより炎症が確認できた事象。治験責任医師の判断による治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。imAR は、治験依頼者と FDA の協議の下、探索的かつレトロスペクティブな解析を行った。

安全性、治験実施状況及びリスク／ベネフィット比については、独立データモニタリング委員会を設置し、継続的に評価した。

Ipilimumab の薬物動態は、血清中濃度時間データより評価した。

健康関連 QOL は、European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 質問票を用いてベースライン時及び規定された時点に評価した。

## 統計手法

本試験の当初の主要評価項目は PFS であった。両側有意水準 0.05 の log-rank 検定で PFS の改善（ハザード比 0.727）を 90%の確率で検出するため、目標被験者数を 500 例とした。この条件下では、両側有意水準 0.05 の log-rank 検定、検出力 90%で OS の改善（ハザード比 0.727、OS 中央値の 8 ヵ月から 11 ヵ月への延長に相当）を検出可能であった。第 2 相試験のデータから OS の方がより適切な有効性の評価項目であると考えられたため、FDA と協議し、20[redacted] 年[redacted] 月に主要評価項目を PFS から OS へ変更した。当初の計画で OS の検出力も確保されていたため、統計解析に関する変更は行わなかった。

有効性の主要解析では、投与群間の OS の差について、ランダム化時の層別因子であるベースライン時の M 分類（M0、M1a、M1b、又は M1c）及び ECOG performance status（0 又は 1）で層別した両側有意水準 0.05 の log-rank 検定を行った。また、投与群を単一の共変量とし、ランダム化時の層別因子であるベースライン時の M 分類（M0、M1a、M1b、又は M1c）及び ECOG performance status（0 又は 1）で層別した Cox 比例ハザードモデルにより、DTIC 単独療法群に対する Ipilimumab + DTIC 群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した。

有効性の副次解析では、Kaplan-Meier 法により 1 年生存率、18 ヵ月生存率、2 年生存率及び 3 年生存率を投与群別に算出し、その両側 95%信頼区間をブートストラップ法により算出した。主

要解析である OS について Ipilimumab + DTIC 群の優越性が示された場合、閉手順により、IRC 評価による PFS、病勢コントロール率及び奏効率の順に副次評価項目の優越性検定を行うこととした。IRC 評価による PFS の群間差は、OS と同様の方法で解析した。奏効率及び病勢コントロール率の群間差については、ベースライン時の M 分類及び ECOG performance status で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行い、オッズ比及び正確な 95%信頼区間を算出した。奏効期間については Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。奏効までの期間については投与群別に要約統計量を算出した。

安全性の解析では、有害事象、重篤な有害事象、irAE、imAR、死亡、バイタルサイン、身体所見、臨床検査値及び治験薬の曝露状況について、要約統計量を用いて解析した。

健康関連 QOL については、ランダム化例を対象にベースライン時の各項目の要約統計量を算出し、Wilcoxon 順位和検定により投与群間を比較した。また、ランダム化例を対象に各項目のベースラインからの変化量の要約統計量を来院日別に算出し、推移を図に示した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験へ登録され、スクリーニング検査を受けた 681 例のうち、計 502 例（73.7%）が Ipilimumab + DTIC 群（250 例）又は DTIC 単独療法群（252 例）に割り付けられた（表 2.7.6.10-1）。ランダム化例のほとんど（99.2%）が治験薬の投与を受けたが、4 例は治験薬の投与を受けなかった［Ipilimumab + DTIC 群の 3 例（1.2%）は選択基準を満たさなくなったため、DTIC 単独療法群の 1 例（0.4%）は追跡不能のため］。

表 2.7.6.10-1 被験者の内訳：登録例

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **10 MG/KG IPILIMUMAB + DACARBAZINE N = 250** | **PLACEBO + DACARBAZINE N = 252** | **NOT RANDOMIZED N = 179** | **TOTAL N = 681** |
| ENROLLED | 250 | 252 | 179 | 681 |
| RANDOMIZED | 250 (100.0) | 252 (100.0) | 0 | 502 (73.7) |
| NOT RANDOMIZED | 0 | 0 | 179 (100.0) | 179 (26.3) |
| TREATED | 247 (98.8) | 251 (99.6) | 0 | 498 (73.1) |
| RESPONSE-EVALUABLE | 186 (74.4) | 193 (76.6) | 0 | 379 (55.7) |
| NOT TREATED | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 179 (100.0) | 183 (26.9) |
| REASONS FOR NOT TREATED | | | | |
| SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA | 3 (1.2) | 0 | 144 (80.4) | 147 (21.6) |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT | 0 | 0 | 25 (14.0) | 25 (3.7) |
| DEATH | 0 | 0 | 3 (1.7) | 3 (0.4) |
| ADVERSE EVENT | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.3) |
| LOST TO FOLLOW-UP | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.6) | 2 (0.3) |
| POOR/NON-COMPLIANCE | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.3) |
| NOT REPORTED | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| OTHER | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |

Includes 1 subject who was erroneously consented. Data for this subject was removed from the clinical database. However, the Interactive Voice Response System data contains the randomization information for this subject. For analysis purposes, this subject is excluded from the randomized population. This subject is counted under the 'NOT RANDOMIZED' column in this table.

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は投与群間で同様であった（表 2.7.6.10-2）。年齢の中央値は 58.0 歳であった。被験者の半数以上が男性（60.0%）、65 歳未満（68.1%）であり、ほとんどが白人（99.6%）であった。被験者の半数以上の M 分類が M1c（56.2%）であり、40.4%の被験者で LDH が基準値上限を超えていた。ECOG performance status は、多くの被験者（70.9%）で 0 であった。

表 2.7.6.10-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性：ランダム化例

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) | | |
|---|---|---|---|
| **CHARACTERISTIC** | **10 MG/KG IPILIMUMAB + DACARBAZINE N = 250** | **PLACEBO + DACARBAZINE N = 252** | **TOTAL N = 502** |
| Gender | | | |
| FEMALE | 98 (39.2) | 103 (40.9) | 201 (40.0) |
| MALE | 152 (60.8) | 149 (59.1) | 301 (60.0) |
| Race | | | |
| BLACK/AFRICAN AMERICAN | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| NATIVE HAWAIIAN/OTHER PACIFIC ISLANDER | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| WHITE | 249 (99.6) | 251 (99.6) | 500 (99.6) |
| Age (Years) | | | |
| N | 250 | 252 | 502 |
| Mean (SD) | 57.5 (13.51) | 56.4 (13.71) | 57.0 (13.61) |
| Median | 58.5 | 57.0 | 58.0 |
| Min - Max | 24.0 - 87.0 | 23.0 - 88.0 | 23.0 - 88.0 |
| < 65 | 165 (66.0) | 177 (70.2) | 342 (68.1) |
| >= 65 | 85 (34.0) | 75 (29.8) | 160 (31.9) |
| M-Stage at Study Entry | | | |
| M0 | 6 (2.4) | 8 (3.2) | 14 (2.8) |
| M1A | 37 (14.8) | 43 (17.1) | 80 (15.9) |
| M1B | 64 (25.6) | 62 (24.6) | 126 (25.1) |
| M1C | 143 (57.2) | 139 (55.2) | 282 (56.2) |
| ECOG Performance Status | | | |
| 0 | 177 (70.8) | 179 (71.0) | 356 (70.9) |
| 1 | 73 (29.2) | 73 (29.0) | 146 (29.1) |
| Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit) | | | |
| ELEVATED | 93 (37.2) | 110 (43.7) | 203 (40.4) |
| NORMAL | 157 (62.8) | 140 (55.6) | 297 (59.2) |
| NOT REPORTED | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |
| Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > 2 Times Upper Normal Limit) | | | |
| ELEVATED | 34 (13.6) | 35 (13.9) | 69 (13.7) |
| NORMAL | 216 (86.4) | 215 (85.3) | 431 (85.9) |
| NOT REPORTED | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.4) |

**曝露の状況**

導入期では、Ipilimumab は 248 例、Ipilimumab のプラセボは 251 例に投与された。導入期の投与回数の中央値は、Ipilimumab が 3 回、Ipilimumab のプラセボが 4 回であった。導入期に予定された 4 回の投与を受けた被験者の割合は、Ipilimumab + DTIC 群で 37.2%、DTIC 単独療法群で 66.0%であった。維持期の投与を受けた被験者は、Ipilimumab + DTIC 群で 43 例（17.4%）、DTIC 単独療法群で 53 例（21.1%）であった。

DTIC の投与を受けた被験者は、Ipilimumab + DTIC 群で 246 例、DTIC 単独療法群で 251 例であった。治験実施計画書の規定では、導入期では耐容できるかぎり最大で Ipilimumab を 4 回、DTIC

を 8 回の投与が可能であった。毒性のため Ipilimumab 又は DTIC のいずれかの投与を中止した場合、もう一方の投与も中止することとした。DTIC の 8 回の投与を受けた被験者の割合は、Ipilimumab + DTIC 群で 12.2%、DTIC 単独療法群で 21.5%であった。導入期の DTIC の投与回数の中央値は、Ipilimumab + DTIC 群で 3 回、DTIC 単独療法群で 4 回であった。DTIC 単独療法群の 2 例は、過誤により Ipilimumab の実薬を 1 回投与された。

### 有効性

#### OS

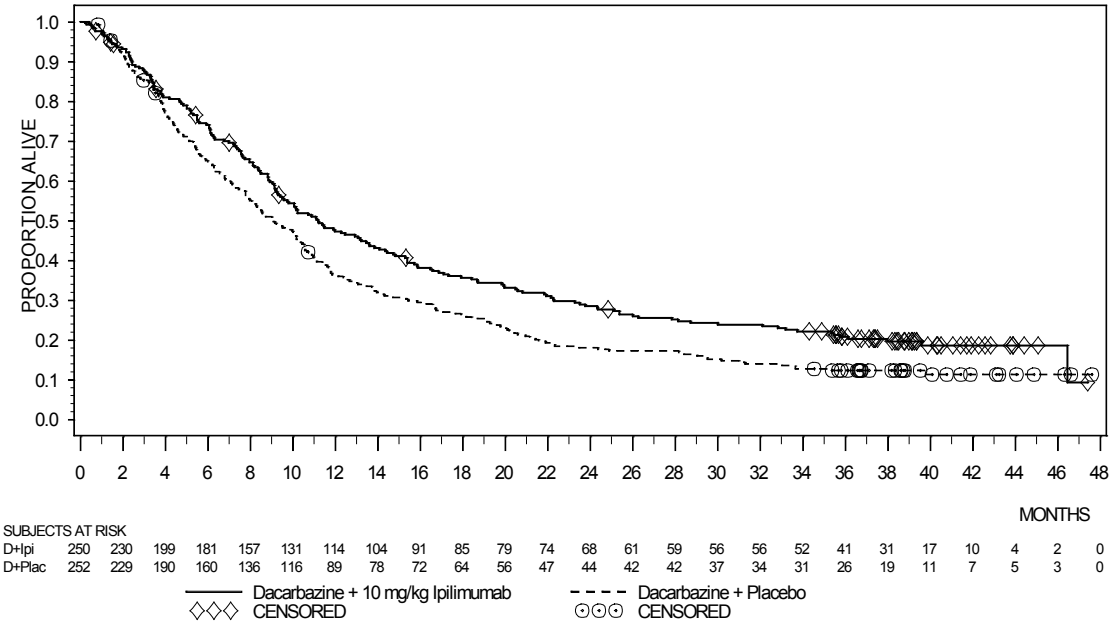
生存情報が更新されていた（死亡又はデータカットオフ日以降に生存を確認）被験者の割合は Ipilimumab + DTIC 群で 79.6%、DTIC 単独療法群で 87.3%、最終生存確認日からカットオフ日までの期間が 2 ヵ月以内であった被験者の割合は Ipilimumab + DTIC 群で 16.8%、DTIC 単独療法群で 10.3%、最終生存確認日からカットオフ日までの期間が 2 ヵ月を超えていた被験者の割合は Ipilimumab + DTIC 群で 3.6%、DTIC 単独療法群で 2.4%であった。OS のデータカットオフは最後の被験者のランダム化日の 37 ヵ月後に実施した。生存例の追跡期間の中央値は、Ipilimumab + DTIC 群で 10.5 ヵ月（範囲 : 0.4～47.4 ヵ月）、DTIC 単独療法群で 8.9 ヵ月（範囲 : 0.1～47.6 ヵ月）であった。

本試験の主要目的は Ipilimumab + DTIC 群と DTIC 単独療法群の OS の比較であった。OS の中央値は、Ipilimumab + DTIC 群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間 : 9.4～13.6 ヵ月）、DTIC 単独療法群で 9.1 ヵ月（95%信頼区間 : 7.8～10.5 ヵ月）であった。OS のハザード比は 0.72（95%信頼区間 : 0.59～0.87、p = 0.0009）であり、Ipilimumab + DTIC 群では DTIC 単独療法群と比べて死亡のリスクが 28%低下した（表 2.7.6.10-3）。Kaplan-Meier 生存曲線は、投与開始から約 4 ヵ月間は両群で類似していたが、その後は差が認められ、DTIC 単独療法群と比べて Ipilimumab + DTIC 群で OS が改善していることが示された（図 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-3 OS : ランダム化例

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

図 2.7.6.10-1 OS：ランダム化例




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Dacarbazine + 10 mg/kg Ipilimumab | 196/250 | 11.17 (9.40 - 13.60) |
| Dacarbazine + Placebo | 218/252 | 9.07 (7.75 - 10.51) |

1 年生存率（Ipilimumab + DTIC 群 47.3%、DTIC 単独療法群 36.3%、以下同順）、18 ヵ月生存率（35.6%、26.1%）、2 年生存率（28.5%、17.9%）及び 3 年生存率（20.8%、12.2%）は、DTIC 単独療法群と比べて Ipilimumab + DTIC 群で一貫して高かった。

M 分類、ベースライン時の LDH、年齢、ECOG performance status、前治療、人種及び性別によるサブグループ解析の結果、OS のハザード比は Ipilimumab + DTIC 群で一貫して良好であった。M 分類及びベースライン時の LDH は進行期悪性黒色腫の転帰不良に関する予後因子であり、ECOG performance status 及び M 分類は、本試験のランダム化時の層別因子であった。OS のサブグループ解析の結果は被験者全体の結果と整合しており、Ipilimumab + DTIC 群で良好な OS を示した。

PFS、病勢コントロール率、奏効率、奏効期間、奏効までの期間

その他の有効性評価項目である PFS、病勢コントロール率、奏効率、奏効期間及び奏効までの期間を表 2.7.6.10-4 に示した。Ipilimumab + DTIC 群と DTIC 単独療法群の PFS の中央値はそれぞれ 2.8 ヵ月及び 2.6 ヵ月、ハザード比は 0.76（95%信頼区間：0.63～0.93）であり、疾患進行のリスクは 24%低下した。Ipilimumab + DTIC 群では長期の奏効が認められた。Ipilimumab + DTIC 群の奏効率は 15.2%、奏効期間の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：12.1～26.1 ヵ月）であったが、DTIC 単独療法群の奏効率は 10.3%、奏効期間の中央値は 8.1 ヵ月（95%信頼区間：5.2～19.8 ヵ月）

であった。

表 2.7.6.10-4 その他の主な有効性評価項目（mWHO規準に基づくIRC評価）：ランダム化例

| | Ipi+DTIC (N = 250) | DTIC (N = 252) |
|---|---|---|
| **Progression-free Survival**[a] | | |
| Number of Events | 203 | 223 |
| Median (months) | 2.76 | 2.60 |
| 95% CI for median | (2.63, 3.29) | (2.56, 2.66) |
| HR (95% CI) | 0.76 (0.63, 0.93) | |
| P-value | 0.0064 | |
| **Disease Control Rate** (n[%])[b] | 83 (33.2) | 76 (30.2) |
| 95% CI | (27.4, 39.4) | (24.6, 36.2) |
| P-value | 0.4067 | |
| **Best Overall Response** (n[%])[c] | | |
| CR | 4 (1.6) | 2 (0.8) |
| PR | 34 (13.6) | 24 (9.5) |
| SD | 45 (18.0) | 50 (19.8) |
| PD | 111 (44.4) | 131 (52.0) |
| Unknown | 56 (22.4) | 45 (17.9) |
| **Best Overall Response Rate** (n[%])[d] | 38 (15.2) | 26 (10.3) |
| 95% CI | (11.0, 20.3) | (6.9, 14.8) |
| **Duration of Response** (median, months) | 19.3 | 8.1 |
| **Time to Response** (median, months) | 2.6 | 2.7 |

[a] Cox model for hazard ratios (HR) and log-rank test p-values were stratified by M-stage at randomization (M0, M1a, M1b vs. M1c) and ECOG performance status (0 vs 1). 95% confidence intervals (CI) for median were computed using Brookmeyer and Crowley method.

[b] Disease control is defined as CR/PR/SD.

[c] Based on the pre-specified hierarchical testing procedure, the non-significant P-value for DCR meant that statistical significance for BORR was not formally tested.

[d] Response is defined as a confirmed CR/PR.

## 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を投与されたすべての被験者とした。特に記載しない限り、本項では試験期間中（導入期の投与開始日から維持期を含む治験薬最終投与後 70 日目まで）の安全性の結果を示した。有害事象の要約を表 2.7.6.10-5 に示す。

いずれの投与群でも、死亡理由のほとんどは疾患進行であった（Ipilimumab + DTIC 群では治験薬投与例の 73.3%、死亡例の 94%、DTIC 単独療法群では治験薬投与例の 80.5%、死亡例の 93%）。死亡に至った有害事象の発現割合は、Ipilimumab + DTIC 群で 18.2%、DTIC 単独療法群で 25.5%であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は DTIC 単独療法群で 1 例に認められ、Ipilimumab + DTIC 群では認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、DTIC 単独療法群と比べて Ipilimumab + DTIC 群で高かった。

Ipilimumab + DTIC 群で最もよくみられた毒性は、Ipilimumab 又は DTIC の単独投与時に報告さ

れている結果と同様であり、新たな種類の有害事象は認められなかった。DTIC でよくみられる毒性（悪心、嘔吐、骨髄抑制など）の発現割合は、DTIC 単独療法群の方が Ipilimumab + DTIC 群より高かった。Ipilimumab の免疫介在性の作用機序を反映した炎症性の事象の発現割合は Ipilimumab + DTIC 群で高かった（主に皮膚、肝臓、消化管）。消化管穿孔は認められなかった。肝機能検査値上昇の発現割合は、DTIC 単独療法群と比べて Ipilimumab + DTIC 群で高く、Grade 3 又は 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）の発現割合は Ipilimumab + DTIC 群で 33%、DTIC 単独療法群で 1.6%、Grade 3 又は 4 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）の発現割合は Ipilimumab + DTIC 群で 27.2%、DTIC 単独療法群で 1.2%であった。これらの肝機能検査値上昇はほとんどが回復し、死亡に至った事象は認められなかった。

炎症性の事象を 3 つの分類（炎症性の有害事象、irAE、imAR）で解析したところ、それぞれの結果は類似していた。irAE 及び imAR の結果をそれぞれ表 2.7.6.10-6 及び表 2.7.6.10-7 に示す。

これまでの試験と同様に、炎症性の事象の管理には、早期の発見と副腎皮質ステロイドによる治療が重要であった。Grade 3 以上の炎症性の事象が疑われた場合には、副腎皮質ステロイドの全身投与の早期開始が推奨され、ステロイドにより改善がみられない場合には、インフリキシマブなどの免疫抑制剤を投与することが有効であった。ステロイドの全身投与を受けた被験者の割合は、Ipilimumab + DTIC 群で約 59%、DTIC 単独療法群で約 31%であった。

**表 2.7.6.10-5　有害事象の要約：治験薬投与例**

| | **Ipi+DTIC (N = 247)** | **DTIC (N = 251)** |
|---|---|---|
| Subjects with any on-study AE[a] (n %) | 244 (98.8) | 236 (94.0) |
| Severe (Grade 3/4) | 139 (56.3) | 69 (27.5) |
| Serious | 170 (68.8) | 121 (48.2) |
| Related | 221 (89.5) | 192 (76.5) |
| AEs leading to study drug discontinuation | 114 (46.2) | 46 (18.3) |
| AE with outcome of death | 45 (18.2) | 64 (25.5) |
| Related AE with outcome of death[b] | 0 | 1 (0.4) |

[a] AEs reported between the first dose and 70 days after the last dose of study drug.

[b] One subject in the ipilimumab plus DTIC group had 2 Grade 5 AEs. “Systemic inflammatory response syndrome” was considered a Grade 5 possibly related AE, and was considered ongoing at the time of death; an accompanying Grade 5 “pneumonia” was considered unlikely to be drug related, but was the precipitating event with an outcome of death. This death was classified by the investigator as “other-pneumonia”.

AE = adverse event

表 2.7.6.10-6 irAEの要約：治験薬投与例

| | Ipi+DTIC (N = 247) | DTIC (N = 251) |
|---|---|---|
| **Subjects with any on-study irAE (n, %)** | **187 (75.7)** | **77 (30.7)**[a] |
| Grade 3/4 irAE | 92 (37.2) | 5 (2.0) |
| Serious irAE | 91 (36.8) | 3 (1.2) |
| Death due to irAE (n %) | 0 | 1 (0.4) |
| Gastrointestinal irAEs | 88 (35.6) | 42 (16.7)[a] |
| Grade 3/4 | 14 (5.7) | 0 |
| Liver irAEs | 91 (36.8) | 15 (6.0) |
| Grade 3/4 | 69 (27.9) | 5 (2.0) |
| Endocrine irAEs | 7 (2.8) | 2 (0.8) |
| Grade 3/4 | 0 | 0 |
| Skin irAEs | 106 (42.9) | 26 (10.4) |
| Grade 3/4 | 8 (3.2) | 0 |
| Other irAEs[b] | 36 (14.6) | 12 (4.8) |

[a] One Grade 5 (fatal) event was reported in the DTIC group (GI hemorrhage).

[b] Includes blood, eye, immune system, infections, renal, and respiratory systems

irAE = immune-related adverse event

表 2.7.6.10-7 Grade 2 以上のimARの要約：治験薬投与例

| | Ipi+DTIC (N = 247) | DTIC (N = 251) |
|---|---|---|
| **imARs** | | |
| Enterocolitis | 25 (10.1) | 3 (1.2) |
| Grade 3/4 | 12 (4.9) | 0 |
| Dermatitis | 47 (19.0) | 2 (< 1) |
| Grade 3/4 | 8 (3.2) | 0 |
| Hepatitis | 108 (43.7) | 19 (7.6) |
| Grade 3/4 | 78 (31.6) | 6 (2.4) |
| Endocrinopathy | 5 (2.0) | 1 (< 1) |
| Grade 3/4 | 0 | 0 |
| Neuropathies | 6 (2.4) | 8 (3.2) |
| Grade 3/4 | 2 (< 1) | 3 (1) |
| Other[a] | 10 (4.0) | 2 (<1) |
| Grade 3/4 | 1 (< 1) | 2 (< 1) |

[a] Includes blood, eye, immune system, infections, renal, and respiratory systems

Isolated grade 1 events were not analyzed. One Grade 5 imAR was reported (systemic inflammatory response syndrome in CA184024-115-24072 in the ipilimumab plus DTIC group, in the “other” category)

imAR: immune-mediated adverse reaction

### 健康関連 QOL

いずれの群でもベースライン時の健康関連 QOL 調査の実施率は 93%以上であり、すべての評価時点で回答率が 98%を超えていた。ベースライン時の健康関連 QOL は両群でおおむね同様であった。12 週間の導入期における健康関連 QOL のベースラインからの変化量は、いずれの群で

もすべての項目で「変化なし」（平均変化量が 0～5）～「中程度」（平均変化量が 10～20）であった。導入期ではいずれの群でも健康関連 QOL スコアが軽度～中程度に悪化し、その後ベースラインからの変化量は減少した。試験期間全体では、EORTC QLQ-C30 のいずれの項目でも投与群間で有意差は認められなかった。

## 結論

- 主要評価項目である OS は、DTIC 単独療法群に比べて Ipilimumab + DTIC 群で良好であり、死亡のリスクは 28%低下した（ハザード比：0.72、p = 0.0009）。
- M 分類、ECOG performance status、前治療、年齢及びベースライン時の LDH によるサブグループ解析の結果、OS は一貫して Ipilimumab + DTIC 群で良好であった。
- 1 年生存率、18 ヵ月生存率、2 年生存率及び 3 年生存率は、DTIC 単独療法群（それぞれ 36.3%、26.1%、17.9%、12.2%）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（それぞれ 47.3%、35.6%、28.5%、20.8%）で一貫して高かった。
- Ipilimumab + DTIC 群では疾患進行のリスクが 24%低下した（ハザード比：0.76、p = 0.006）。
- IRC 評価による mWHO 規準に基づく奏効率は、DTIC 単独療法群（10.3%）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（15.2%）で高かった。サブグループ解析及び治験責任医師による評価の結果もおおむね一致していた。
- Ipilimumab + DTIC 群では長期の奏効が認められ、奏効期間は DTIC 単独療法群（中央値：8.1 ヵ月、95%信頼区間：5.2～19.8 ヵ月）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（中央値：19.3 ヵ月、95%信頼区間：12.1～26.1 ヵ月）で長かった。
- Ipilimumab + DTIC 群で最もよくみられた毒性は、Ipilimumab 又は DTIC の単独投与時に報告されている結果と同様であり、新たな種類の有害事象は認められなかった。DTIC でよくみられる毒性（悪心、嘔吐、骨髄抑制など）の発現割合は、DTIC 単独療法群の方が Ipilimumab + DTIC 群より高かった。
- 治験薬と関連のある死亡は Ipilimumab + DTIC 群では認められず、DTIC 単独療法群で 1 例（0.4%、胃腸出血）に認められた。
- 治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は、DTIC 単独療法群（5%）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（36%）で高かった。Ipilimumab + DTIC 群で最も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、AST 増加及び ALT 増加であった。
- irAE の発現割合は Ipilimumab + DTIC 群で 76%、DTIC 単独療法群で 31%、Grade 3 又は 4 の irAE の発現割合は Ipilimumab + DTIC 群で 37%、DTIC 単独療法群で 2%であった。これまでの試験と同様に、irAE の管理には、早期の発見と副腎皮質ステロイドによる治療が重要であった。
- Grade 3 又は 4 の肝臓の irAE の発現割合は、DTIC 単独療法群（2%）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（28%）で高かった。肝臓の irAE のほとんどは肝機能検査値上昇であり、死亡に至った事象は認められなかった。AST 増加及び ALT 増加は 70 日以内におおむね回

復した。

- Grade 3 又は 4 の消化管の irAE の発現割合は、Ipilimumab + DTIC 群で 5.7%、DTIC 単独療法群で 0%であった。消化管の irAE は 3 週以内におおむね回復した。消化管穿孔は認められなかった。
- 維持期では、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値上昇は認められなかった。Ipilimumab + DTIC 群では、Grade 3 又は 4 の事象として大腸炎及び下痢（N = 1）、発疹又はそう痒症（N = 3）などが認められた。DTIC 単独療法群では、Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。
- 登録時からの生存期間が 2 年を超えた被験者では、治験薬最終投与後 71 日目以降の irAE の新規発現は少なく、ほとんどの事象は軽度であった。
- 治験薬の投与回数の中央値は、DTIC 単独療法群（4 回）と比べて Ipilimumab + DTIC 群（3 回）で少なかった。
- いずれの群でも導入期で健康関連 QOL スコアが軽度～中程度に悪化し、その後ベースラインからの変化量は減少した。試験期間全体では、EORTC QLQ-C30 のいずれの項目でも投与群間で有意差は認められなかった。

## 2.7.6.11 CA184396 試験（評価資料）

**治験の標題**：進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の第 2 相臨床試験

**治験責任医師、治験実施医療機関数及び地域**：日本の 6 施設

**治験期間**：　**試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験終了日**：実施中（本解析時の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

**治験の相**：第 2 相

### 目的

#### 主要目的

日本人進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性を評価する。

#### 副次目的

modified WHO（以下、mWHO）規準を用いて、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の抗腫瘍効果［完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、PR）に基づく奏効率)］を推定する。

### 試験デザイン

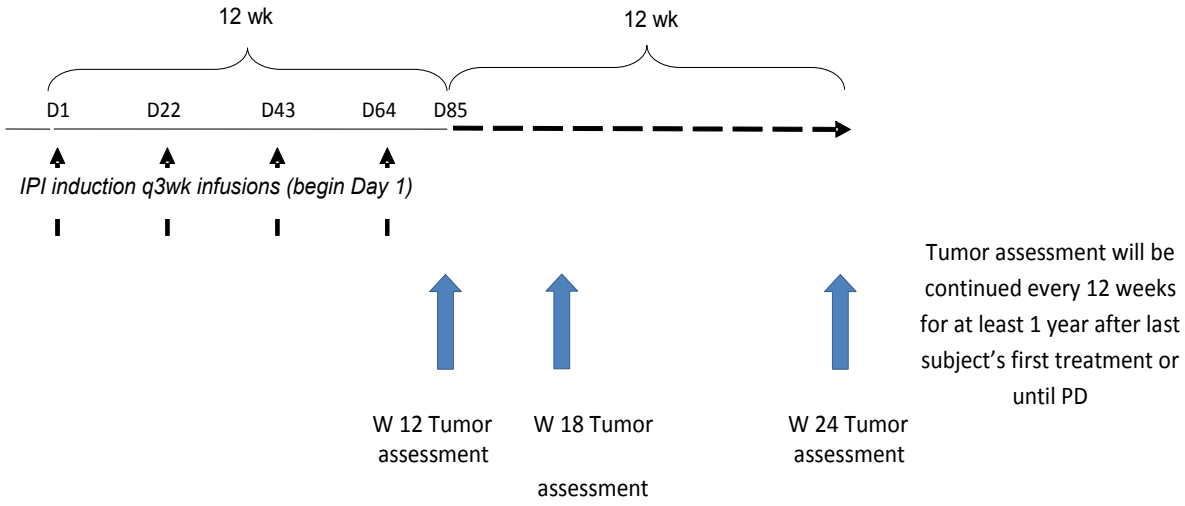
本試験は、切除不能なステージ III 又はステージ IV の化学療法未治療又は既治療の悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab 3 mg/kg の単群オープンラベル第 2 相臨床試験である。化学療法未治療とは、進行期悪性黒色種に対する化学療法治療歴を有しない被験者とし、術後補助化学療法の有無は問わないこととした。

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。本資料中の評価は、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。

同意取得後、スクリーニング期において、適格性基準を評価し、基準を満たすことを確認した後、導入期に移行し、Ipilimumab を単独投与した（3 mg/kg の Ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与）。腫瘍評価は、スクリーニング時、Week 12、18、24 及びそれ以降は 12 週間隔で実施した。進行（以下、PD）、耐容できない毒性の発現、あるいは導入期での治験薬投与の継続を希望しない被験者は追跡調査期に移行した。いずれの被験者においても、少なくとも最終被験者の投与開始後 1 年間は追跡調査を実施することとした。目標被験者数は、約 18 例とした。

試験デザインを図 2.7.6.11-1 に示す。

図 2.7.6.11-1 試験デザイン




## 被験者数（計画時及び解析時）

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、被験者数は約 18 名とした。18 名の被験者では、免疫に関連した有害事象（全 Grade、以下 irAE）の発現割合が 67%の場合、その 95%信頼区間は 41%～87%であった。

切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色種患者 26 例が登録され、20 例が治験薬の投与を受け、有効性及び安全性の解析対象とされた。6 例は登録されたが治験薬の投与を受けなかった（5 例は適格性基準に合致せず、1 例は同意撤回）。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

病理組織学的又は細胞学的診断により悪性黒色種と診断された日本人患者で、化学療法未治療又は既治療の切除不能なステージ III 又はステージ IV であり、選択基準／除外基準を満たす患者。

## 治験薬及び投与方法

### 治験薬、用法及び用量、投与期間、製造番号

導入期において、Ipilimumab 3 mg/kg を 3 週間隔で 4 回投与した。Ipilimumab 注射液 200 mg バイアルのロット番号は、[redacted]946 であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、製造番号

該当せず。

## 評価項目

### 有効性

腫瘍縮小効果（奏効率）は、治験責任医師等が mWHO 規準を用いて評価した。

### 安全性

有害事象共通用語規準（以下、NCI CTCAE）第 3.0 版を用いて安全性を評価した。

## 統計手法

### 有効性

有効性の評価は、治験薬投与被験者を対象に実施した。奏効率、及び病勢コントロール率をその正確な両側 95%信頼区間と共に推定した。全生存期間、無増悪生存期間（以下、PFS）は、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、中央値はその両側 95%信頼区間と共に推定した。

### 安全性

安全性の評価を、治験薬投与被験者を対象に NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて実施した。MedDRA バージョン 17.0 により記録された有害事象をコード化し、一覧表並びに器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとの要約表を作成した。irAE 及び免疫性副作用（以下、imAR）についても要約表を作成した。臨床検査値の一覧表及び要約表を作成した。また、バイタルサインの一覧表を作成した。心電図は治験責任医師等が評価し、その異常の一覧表を作成した。

## 結果

### 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン時の特性

切除不能なステージ III 又はステージ IV の悪性黒色種患者 26 例が登録され、20 例が治験薬の投与を受けた。15 例（75%）の被験者が、導入期における Ipilimumab 3 mg/kg の 4 回の投与を完遂した。5 例の被験者は、PD により 4 回投与完了前に治験薬の投与を中止した（1 例が 3 回投与、2 例が 2 回投与、2 例が 1 回投与）。被験者の内訳を表 2.7.6.11-1、人口統計学的及びベースライン時の特性を表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-1 被験者の内訳：登録例

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) | | |
|---|---|---|---|
| | 3 MG/KG IPILIMUMAB N = 20 | NOT TREATED N = 6 | TOTAL N = 26 |
| TREATED | 20 (100.0) | 0 | 20 ( 76.9) |
| NOT TREATED | 0 | 6 (100.0) | 6 ( 23.1) |
| REASONS FOR NOT TREATED | | | |
| SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA | 0 | 5 ( 83.3) | 5 ( 19.2) |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT | 0 | 1 ( 16.7) | 1 ( 3.8) |

表 2.7.6.11-2　人口統計学的特性及びベースライン時の特性：治験薬投与例

| CHARACTERISTIC | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>N = 20 |
|---|---|
| Gender | |
| FEMALE | 10 ( 50.0) |
| MALE | 10 ( 50.0) |
| Race | |
| JAPANESE | 20 (100.0) |
| Age (Years) | |
| N | 20 |
| Mean (SD) | 56.9 (14.04) |
| Median | 62.5 |
| Min - Max | 29.0 - 76.0 |
| < 65 | 13 ( 65.0) |
| >= 65 | 7 ( 35.0) |

| CHARACTERISTIC | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>N = 20 |
|---|---|
| Female Age (Years) | |
| N | 10 |
| Mean (SD) | 58.9 (14.29) |
| Median | 63.5 |
| Min - Max | 29.0 - 76.0 |
| < 50 | 3 ( 15.0) |
| >= 50 | 7 ( 35.0) |
| M-Stage at Study Entry | |
| M0 | 1 ( 5.0) |
| M1A | 1 ( 5.0) |
| M1B | 4 ( 20.0) |
| M1C | 14 ( 70.0) |

| CHARACTERISTIC | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>N = 20 |
|---|---|
| ECOG Performance Status | |
| 0 | 14 ( 70.0) |
| 1 | 6 ( 30.0) |
| Height (cm) | |
| N | 20 |
| Mean (SD) | 159.0 (9.91) |
| Median | 161.7 |
| Min - Max | 144.0 - 184.6 |
| Baseline Weight (kg) | |
| N | 20 |
| Mean (SD) | 63.2 (16.66) |
| Median | 64.0 |
| Min - Max | 40.8 - 109.0 |

| CHARACTERISTIC | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>N = 20 |
|---|---|
| Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > Upper Normal Limit) | |
| ELEVATED | 12 ( 60.0) |
| NORMAL | 8 ( 40.0) |
| Baseline Lactate Dehydrogenase (Elevation Defined As > 2 Times Upper Normal Limit) | |
| ELEVATED | 7 ( 35.0) |
| NORMAL | 13 ( 65.0) |
| Prior Systemic Anti-Cancer Therapy | |
| YES | 16 ( 80.0) |
| NO | 4 ( 20.0) |

### 有効性

PR が 2 例（未治療の被験者で 1 例、既治療の被験者で 1 例）、安定（以下、SD）が既治療の被験者で 2 例確認され、進行期悪性黒色種の日本人被験者に対する奏効及び腫瘍縮小が確認された。残る被験者は、13 例が PD、3 例が 12 週以前に死亡したため評価不能であった。病勢コントロール率は 20%（95%信頼区間：5.7～43.7）（4/20 例）、奏効率は 10%（95%信頼区間：1.2～31.7）（2/20 例）であった。

本解析のデータベースロック時点において、12 例が生存しており、死亡例が 8 例確認された。PFS イベントは 17 例で確認され、PFS の中央値とその 95%信頼区間は、2.74 ヵ月（1.25～2.83）であった。

### 安全性

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。そのうち 5 例は、最終投与後 90 日以内に死亡が確認され、3 例は、最終投与後 90 日超に死亡が確認された。

重篤な有害事象は 11 例（55%）に認められた。そのうち 3 例に治験責任医師等により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象（Grade 3 の ALT 増加／Grade 2 の AST 増加／Grade 2 の CRP 増加、Grade 2 の AST／ALT 増加、Grade 3 の糖尿病）が発現した。

治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬と関連のない投与中止に至った有害事象は、1 例で認められた Grade 3 の髄膜転移であった。なお、疾患進行に伴い治験薬の投与を中止した被験者は、上述の 1 例を含む計 5 例（25%）であった。

irAE は 12 例（60%）に認められた。ほとんどの irAE は、Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の irAE が 3 例（15%、AST 増加、ALT 増加及び糖尿病）に発現し、Grade 4 以上の irAE は発現しなかった。最も発現頻度が高かった irAE は、皮膚 irAE で、9 例（45%）に発現した。肝臓 irAE は 3 例（15%）、消化器 irAE は 2 例（10%）に発現した。消化管穿孔は発現しなかった。また、神経系 irAE は認められなかった。内分泌 irAE は 1 例（5%）に発現し、Grade 3 の糖尿病であった（本事象は、新たに改訂された irAE リストに基づき内分泌 irAE に分類された）。irAE を発現した 12 例中 11 例において、irAE 治療のためにステロイドが使用された。Grade 2 以上のすべての irAE は、糖尿病を除き、対症療法又はステロイド使用により、Grade 1 以下に回復した。重篤な有害事象として報告された irAE は、Grade 3 の ALT 増加／Grade 2 の AST 増加が 1 例、Grade 2 の ALT 増加／AST 増加が 1 例、Grade 3 の糖尿病が 1 例であった。

Grade 4 の imAR は認められなかった。Grade 3 の imAR は 3 例（15%）に認められ、その内訳は、ALT 増加、AST 増加、糖尿病（各 1 例）であった。Grade 2 の imAR は、7 例（35%）の被験者に発現し、最も発現頻度が高かったのは、発疹で 3 例（15%）に発現した。

1 件以上の有害事象が 20 例（100%）に認められた。そのうち、治験薬と関連のある有害事象は、12 例（60%）に認められた。最も発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象は発疹で、7 例（35%）に発現した。2 例（10%）以上に発現したその他の治験薬と関連がある有害事象は、発熱（3 例、15%）、ALT 増加（3 例、15%）、AST 増加（3 例、15%）、そう痒症（2 例、10%）、食欲減退（2 例、10%）及び下痢（2 例、10%）であった。治験薬と関連のある Grade 3 以上の有

害事象は、ALT 増加、AST 増加及び糖尿病（各 1 例）であった。治験薬と関連のある Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。

また、治験薬の最終投与後 90 日超に発現した治験薬と関連がある有害事象は、内分泌 irAE が 2 件［Grade 1 の甲状腺機能低下症及び Grade 2 の下垂体機能低下症（重篤な有害事象としても報告された）］、皮膚 irAE が 1 件（Grade 1 の尋常性白斑）であった。

有害事象の要約を表 2.7.6.11-3 に示す。

すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、及び治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

**表 2.7.6.11-3　　有害事象の要約：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 of Study Therapy | 1 ( 5.0) |
| Related AEs leading to Discontinuation | 0 |
| 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.

### 免疫原性

20 例中 2 例の被験者における 3 サンプルで、抗薬物抗体（以下、ADA）陽性が確認された。これら 2 例の被験者は、投与延期することなく、治験実施計画書に規定された Ipilimumab 3 mg/kg の 4 回の投与を受けた。2 例の ADA 陽性例において、注入部位周囲の過敏症及びアナフィラキシー反応は認められなかった。また、2 例における有効性は、1 例は PD、1 例は SD であった。

### 結論

- Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法は、日本人において耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。
- 日本人被験者における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルは、海外試験の安全性プロファイルと同程度であり、新たな安全性シグナルは確認されなかった。
- 進行期悪性黒色種の日本人被験者において、前治療歴の有無に関わらず、奏効及び腫瘍縮小が認められた。
- Ipilimumab 3 mg/kg 投与後の ADA 発現は、Ipilimumab の安全性又は有効性に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

付録

すべての有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| ANY ADVERSE EVENT | 4 ( 20.0) | 5 ( 25.0) | 7 ( 35.0) | 2 ( 10.0) | 2 ( 10.0) | 0 | 20 (100.0) |
| 胃腸障害 | 6 ( 30.0) | 5 ( 25.0) | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 13 ( 65.0) |
| 下痢 | 3 ( 15.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 20.0) |
| 便秘 | 1 ( 5.0) | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 腹痛 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 上腹部痛 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 嘔吐 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 腹水 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 口内乾燥 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 痔核 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| イレウス | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 悪心 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 ( 40.0) | 1 ( 5.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 12 ( 60.0) |
| 発熱 | 4 ( 20.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 6 ( 30.0) |
| 倦怠感 | 2 ( 10.0) | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 粘膜の炎症 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 疲労 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 多臓器不全 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 ( 30.0) | 5 ( 25.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 12 ( 60.0) |
| 発疹 | 5 ( 25.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 ( 40.0) |
| 脱毛症 | 2 ( 10.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| そう痒症 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| ざ瘡 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 皮膚乾燥 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 中毒性皮疹 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 ( 15.0) | 1 ( 5.0) | 4 ( 20.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 9 ( 45.0) |
| 食欲減退 | 2 ( 10.0) | 2 ( 10.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 25.0) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 脱水 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 高脂血症 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 腫瘍崩壊症候群 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 臨床検査 | 1 ( 5.0) | 3 ( 15.0) | 4 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 8 ( 40.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 10.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 4 ( 20.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 4 ( 20.0) |
| 体重減少 | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| C－反応性蛋白増加 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 ( 20.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 ( 35.0) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 結膜炎 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 丹毒 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 鼻咽頭炎 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 外耳炎 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 上気道感染 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 精神障害 | 3 ( 15.0) | 3 ( 15.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 7 ( 35.0) |
| 不眠症 | 2 ( 10.0) | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 錯乱状態 | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 不安 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 譫妄 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 2 ( 10.0) | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 6 ( 30.0) |
| 腫瘍疼痛 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 悪性新生物進行 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 2 ( 10.0) |
| 癌疼痛 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 悪性黒色腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 1 ( 5.0) |
| 髄膜転移 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 転移痛 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 神経系障害 | 3 ( 15.0) | 0 | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 6 ( 30.0) |
| 傾眠 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 脳浮腫 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 味覚異常 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 頭痛 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 水頭症 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 ( 10.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 25.0) |
| 筋力低下 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 骨痛 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 鼠径部痛 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 筋骨格不快感 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 筋肉痛 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 病的骨折 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 ( 10.0) | 0 | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 25.0) |
| 呼吸困難 | 1 ( 5.0) | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 肺気腫 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 口腔咽頭痛 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 胸水 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血管障害 | 1 ( 5.0) | 3 ( 15.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 25.0) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 2 ( 10.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| ほてり | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| リンパ浮腫 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 眼障害 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 眼運動障害 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 免疫系障害 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| アナフィラキシーショック | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 過敏症 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 放射線皮膚損傷 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 尿閉 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas RUN DATE: [redacted]

治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184396 試験：治験薬投与例）

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| ANY DRUG RELATED ADVERSE EVENT | 5 ( 25.0) | 4 ( 20.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 12 ( 60.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 ( 25.0) | 4 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 ( 45.0) |
| 発疹 | 4 ( 20.0) | 3 ( 15.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 ( 35.0) |
| そう痒症 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 脱毛症 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 皮膚乾燥 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 ( 20.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 25.0) |
| 発熱 | 2 ( 10.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 疲労 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 倦怠感 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 粘膜の炎症 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 臨床検査 | 1 ( 5.0) | 0 | 2 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| C一反応性蛋白増加 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 15.0) |
| 食欲減退 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 胃腸障害 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 下痢 | 1 ( 5.0) | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 10.0) |
| 免疫系障害 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |

| SYSTEM ORGAN CLASS<br>PREFERRED TERM | NUMBER OF SUBJECTS (%)<br>WORST CTC GRADE<br>3 MG/KG IPILIMUMAB<br>( N = 20 ) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 | Unknown | Any Grade |
| 過敏症 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 神経系障害 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 味覚異常 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 傾眠 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 呼吸困難 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| 血管障害 | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |
| ほてり | 1 ( 5.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.0) |

MedDRA Version 17.0

Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Related' or missing.
On-study events are events reported between first dose and 90 days after last dose of ipilimumab.
Unknown intensities are included in "Any Grade" column.

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/396/fa02a/blinded/analysis EXTRACT DATE: [redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/iss01/val/cpp/programs/rtl-ae-aesum-v10.sas RU[redacted]

## 被験者の詳細

治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.2-1、Table S.6A】を参照のこと。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184396-5-39601 | | | |
| Event: 血中ビリルビン増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 8)<br>C-反応性蛋白増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 8)<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 9)<br>C-反応性蛋白増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 9)<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 3, RELATED, DAY 10)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 10) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[X] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION): 3 MG/KG (4 DOSES) | | Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: 3 MG/KG IPILIMUMAB | | | |
| Age: 2[redacted] | Gender: FEMALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: N/A |
| Disease History: MALIGNANT MELANOMA; INITIAL DIAGNOSIS DATE: 22NOV2013, STAGE IV; ADVANCED DIAGNOSIS DATE: 22NOV2013, STAGE IV | | | |
| General Medical History: NONE | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: NONE | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): ACETAMINOPHEN ([redacted] 20[redacted]-C), ALENDRONATE ([redacted] 20[redacted]-C), BEPOTASTINE ([redacted] 20[redacted]-C), BETAMETHASONE [redacted] 20[redacted]-C), CEFEPIME ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]), CLINDAMYCIN ([redacted] 20[redacted]-C), ELDECALCITOL ([redacted] 20[redacted]-C), ESOMEPRAZOLE ([redacted] 20[redacted]-C), GLYCYRRHIZIC ACID ([redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted], HYDROCORTISONE [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted]), KETOCONAZOLE [redacted] 20[redacted]-C), LEVOFLOXACIN ([redacted] 20[redacted]), METHYLPREDNISOLONE ([redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]), PREDNISOLONE ([redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]-C), URSODEOXYCHOLIC ACID [redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted], WHITE PETROLATUM ([redacted] 20[redacted]-C), ZOLPIDEM ([redacted] 20[redacted]-C) | | | |
| 臨床概要：<br>被験者（CA184396-5-39601）は 2[redacted] 歳の日本人女性で、Day 1 に Ipilimumab 3 mg/kg の静脈内投与を開始した。ベースライン時の ECOG PS は 0、ベースライン時の LDH は 831 U/L（基準範囲：112～213 U/L）であった。<br>Day 7、被験者に軽度の発熱が認められたと報告された。Day 8、臨床検査にて AST、総ビリルビン（TBILI）、C-反応性蛋白（CRP）、LDH 及び白血球数の増加が認められた（臨床検査値について下表を参照）。胸部 X 線は正常であった。治験責任医師は有害事象として Grade 1 の AST 増加及び Grade 2 の血中 TBILI 増加及び CRP 増加を報告し、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。レボフロキサシンの経口投与が開始された。治験薬に対する処置は実施されなかった。軽度の発熱は継続していた。<br>Day 9、TBILI 値及び LDH 値は改善したが、AST 値及び CRP 値が悪化し、ALT も上昇していた（下表参照）。被験者は検査のため入院し、治験責任医師は重篤な有害事象として Grade 1 の AST 増加（報告用語：AST 増加）、Grade 2 の ALT 増加（報告用語：ALT 増加）及び Grade 2 の CRP 増加（報告用語：CRP 増加）を報告した。治験責任医師はこれらのすべての事象を治 | | | |

験薬と関連ありと判断した。全身の CT スキャンにより異常な所見は認められなかった。被験者はセフェピムの静脈内投与及びプレドニゾロン 20 mg の経口投与による治療を受けた。治験薬に対する処置は実施されなかった。
Day 10、AST 増加が Grade 2、ALT 増加が Grade 3 に悪化した（下表参照）。セフェピムの静脈内投与は継続され、メチルプレドニゾロン 80 mg/日の静脈内投与が開始された。治験薬に対する処置は実施されなかった。Day 13、治験責任医師は AST 増加が回復し、ALT 増加が Grade 1 に改善したと報告した。
Day 15、治験責任医師は重篤な有害事象として AST 増加（報告用語：AST 増加）を再度報告した。治験責任医師は重症度を Grade 1、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸の投与が開始された。治験薬に対する処置は実施されなかった。AST 増加は Day 17 に回復した。メチルプレドニゾロンの静脈内投与は、Day 18 に 70 mg/日、Day 20 に 60 mg/日に漸減された。ALT 増加は Day 22 に回復したと報告された。
Day 22、治験実施計画書に従って治験薬の 2 回目の投与が行われた。
CRP 増加は Day 31 に回復したと報告された。Day 34、経口プレドニゾロンの漸減投与に切り替えられた。被験者は Day 70 に退院した。
Day 72、脳のスパイラル CT スキャンにより、新規の病変が認められ、疾患進行により治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は Day 64 であった。
被験者は脳への放射線療法を受けた後、vemurafenib、デノスマブ、trametinib、dabrafenib 及びニボルマブによる治療を受けた。被験者は Day 214 に疾患進行により死亡した。剖検は報告されなかった。

| Study Day | Date | Laboratory parameter (normal range) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | ALT (7-37 U/L) | AST (13-34 U/L) | Total Bilirubin (0.0-1.1 mg/dL) | C-reactive Protein (<0.3 mg/dL) |
| **1** | [redacted] | 35 | 38 | 0.8 | 0.09 |
| **8** | [redacted] | NA | 38 | 1.8 | 9.94 |
| **9** | [redacted] | 111 | 69 | 1.1 | 13.49 |
| **10** | [redacted] | 213 | 146 | NA | 10.68 |
| **13** | [redacted] | 78 | 22 | NA | 1.24 |
| **15** | [redacted] | 89 | 39 | NA | 0.58 |
| **17** | [redacted] | 72 | 23 | NA | 0.27 |
| **22** | [redacted] | 33 | 15 | 0.8 | 0.06 |
| **26** | [redacted] | 50 | NA | NA | 0.39 |
| **29** | [redacted] | 76 | NA | NA | NA |
| **31** | [redacted] | NA | NA | NA | 0.20 |
| **43** | [redacted] | 20 | 12 | 1.1 | <0.01 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184396-3-39606 | | | |
| Event: そう痒症 (GRADE 2, RELATED, DAY 41)<br>糖尿病 (GRADE 3, RELATED, DAY 95) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[X] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION): 3 MG/KG (4 DOSES) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: 3 MG/KG IPILIMUMAB | | | |
| Age: [redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: N/A |
| Disease History: MALIGNANT MELANOMA; INITIAL DIAGNOSIS DATE: 06SEP2005, STAGE II; ADVANCED DIAGNOSIS DATE: 20MAY2009, STAGE IV | | | |

General Medical History: CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; HEPATOBILIARY: FATTY LIVER; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: ALLERGIC REACTION TRIGGERED BY PACLITAXEL; NEUROLOGIC: DYSGEUSIA, PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY; TOBACCO USE: 15 CIGARETTES PER DAY UNTIL 38 YEARS OLD

Prior Radiotherapy: BRAIN ([redacted])

Prior Systemic Therapy: CARBOPLATIN ([redacted]), CISPLATIN ([redacted]), DACARBAZINE ([redacted]), INTERFERON BETA ([redacted]), NIMUSTINE ([redacted]), PACLITAXEL ([redacted]), VINCRISTINE ([redacted])

Relevant Concomitant Medication(s): AMLODIPINE ([redacted]), BEPOTASTINE ([redacted]), DIFLUPREDNATE ([redacted]), ELECTROLYTE SOLUTION ([redacted]), GLUCOSE ([redacted]), HEPARINOID ([redacted]), INSULIN ([redacted]), LOXOPROFEN ([redacted]), NATEGLINIDE ([redacted]), PARENTERAL NUTRITION ([redacted]), POTASSIUM ([redacted]), POTASSIUM ASPARTATE ([redacted]), REBAMIPIDE ([redacted]), SODIUM CHLORIDE ([redacted]), TENELIGLIPTIN ([redacted]), VOGLIBOSE ([redacted])

臨床概要：

被験者（CA184396-3-39606）は7[redacted]歳の日本人男性で、Day 1 に Ipilimumab 3 mg/kg の静脈内投与を開始した。被験者にはパクリタキセルに対するアレルギー反応の病歴があった。ベースライン時の ECOG PS は 0、ベースライン時の LDH は 233 U/L（基準範囲：115～245 U/L）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）は 1.63 μU/mL（基準範囲：0.5～5 μU/mL）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）は 11.2 pg/mL（基準範囲：7～63 pg/mL）であった。

Day 41（治験薬の 3 回目の投与日）に、治験責任医師は有害事象としてそう痒症（報告用語：そう痒症）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。治験薬に対する処置は実施されなかった。被験者はベポタスチン及び局所ジフルプレドナートの投与を受けた。そう痒症は未回復であった。

Day 83（治験薬の 4 回目の投与から 21 日後）、脳 MRI により新病変が 4 ヵ所に認められた。Day 84、胸部のスパイラル CT スキャンにより、肺多発病変の明らかな進行が認められた。疾患進行により治験薬の投与は中止された（治験薬の最終投与日：Day 62）。

その後、被験者の家族は、被験者に食欲がなく、被験者の体重が減少していることに気づいた。Day 95（治験薬の最終投与から 33 日後）、被験者はクリニックで診察を受け、食欲不振、悪心及び嘔吐が認められたと報告された。被験者は脱水状態と指摘され、入院した。顕著な臨床検査値異常として、ナトリウム 132 mEq/L（基準範囲：136～147 mEq/L）、カリウム 5.9 mEq/L（基準範囲：3.6～5.0 mEq/L）、クロール 94 mEq/L（基準範囲：98～109 mEq/L）、血中尿素窒素 43.7 mg/dL（基準範囲：8.0～22.0 mg/dL）及びクレアチニン 1.12 mg/dL（ベースライン：1.13 mg/dL、基準範囲：0.61～1.04 mg/dL）が認められた。Day 96 に尿検査ではブドウ糖 4+及びケトン 3+、血液ガスでは pH 7.34（基準範囲：7.35～7.45）であり、空腹時血糖値は 376 mg/dL（ベースライン：93 mg/dL、基準範囲：70～109 mg/dL）及び HbA1C は 9.2%（基準範囲：4.6～6.2%）であった。被験者に糖尿病の病歴はなかった。治験責任医師は重篤な有害事象として糖尿病（報告用語：糖尿病）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 3、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。治験薬の投与は既に中止されており、治験薬に対する処置は実施されなかった。Day 98、抗 GAD 抗体は 8.6 U/mL（基準範囲：1.5 U/mL 未満）であった。被験者は静脈内補液、電解質、インスリン、ナテグリニド、ボグリボース及びテネリグリプチンによる治療を受け、状態が改善し、Day 104 に血糖値は 159 mg/dL であった。同日、TSH は 0.008 μU/mL 及び ACTH は 14.7 pg/mL であった。Day 105、被験者は退院した。最終報告時に糖尿病は未回復であり、Day 118 に HbA1C は 9.1%であった。Day 138、HbA1C は 7.7%であった。

Day 138（治験薬の最終投与から 76 日後）、治験責任医師はそう痒症が Grade 2 から Grade 1 に

改善したと報告した。治験責任医師は引き続き、そう痒症を治験薬の投与に関連ありと判断した。治験薬の投与は既に中止されており、治験薬に対する処置は実施されなかった。
Day 166、経口血糖降下薬の投与は中止され、糖尿病はインスリンによりコントロールされた。
Day 202、そう痒症は回復したと報告され、ベポタスチン及び局所ジフルプレドナートの投与は中止された。
治験薬の最終投与日は Day 62 であった。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184396-6-39615 | | | |
| Event: 食欲減退 (GRADE 2, RELATED, DAY 26)<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 57)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 3, RELATED, DAY 57)<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 58)<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (GRADE 2, RELATED, DAY 58)<br>悪性新生物進行 (GRADE 5, NOT RELATED, DAY 110) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [X] Death<br>[X] SAE<br>[ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[X] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION): 3 MG/KG (4 DOSES) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: 3 MG/KG IPILIMUMAB | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: N/A |
| Disease History: MALIGNANT MELANOMA; INITIAL DIAGNOSIS DATE: 03JUN2013, STAGE IV; ADVANCED DIAGNOSIS DATE: 03JUN2013, STAGE IV | | | |
| General Medical History: CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; ENDOCRINE-METABOLIC: HYPERLIPIDEMIA; HEPATOBILIARY: FATTY LIVER; RESPIRATORY: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE; TOBACCO USE: 15 CIGARETTES PER DAY FROM 20 YEARS OLD TO 70 YEARS OLD. | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: DACARBAZINE [redacted] | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): ACETAMINOPHEN [redacted], AMLODIPINE [redacted], ATORVASTATIN [redacted], CALCIUM POLYSTYRENE SULPHONATE [redacted], CANDESARTAN [redacted], ESOMEPRAZOLE [redacted], FENTANYL [redacted], FLURBIPROFEN [redacted], HEPARIN [redacted], LOXOPROFEN [redacted], MAGNESIUM [redacted], METHYLPREDNISOLONE [redacted], OMEPRAZOLE [redacted], OXYCODONE [redacted], PREDNISOLONE [redacted], PREGABALIN [redacted], PROCHLORPERAZINE [redacted], REBAMIPIDE [redacted], RISPERIDONE [redacted], SENNA [redacted], SMX/TMP [redacted] | | | |
| 臨床概要：<br>被験者（CA184396-6-39615）は 7[redacted] 歳の日本人男性で、Day 1 に Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した。被験者には脂肪肝の病歴があり、ベースライン時の肝機能検査は正常であった（臨床検査値について下表を参照）。ベースライン時の ECOG PS は 0、LDH は 233 U/L（基準範囲：120～230 U/L）であった。<br>Day 26（治験薬の 2 回目の投与から 4 日後）、被験者は中等度（Grade 2）の食欲減退を発現し、治験責任医師により治験薬の投与と関連ありと判断された。治療の必要はなく、治験薬に対す | | | |

る処置は実施されなかった。Day 31、被験者に左鼡径部不快感が認められ、Day 44 にアセトアミノフェンの投与が開始された。Day 50、治験責任医師は Grade 1 の倦怠感及び Grade 1 の AST 増加を報告した（下表参照）。これらの事象に対する治療の必要はなく、治験薬に対する処置は実施されなかった。Day 57、治験責任医師は AST 増加が Grade 3 に悪化し、Grade 2 の ALT 増加が認められたと報告した（下表参照）。アセトアミノフェンの投与は中止され、被験者はロキソプロフェンの投与を受けた。
Day 58（治験薬の 3 回目の投与から 15 日後）、トランスアミナーゼは引き続き高値のままであった（下表参照）。このため被験者は入院し、治験責任医師は重篤な有害事象として AST 増加（報告用語：AST 増加）及び ALT 増加（報告用語：ALT 増加）を報告した。治験責任医師は両事象の重症度を Grade 2、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。ビリルビンは正常と報告された（臨床検査値は入手されていない）。ウイルス血清学的検査、画像検査又は病理組織学的検査は実施されなかった。治験薬の投与は延期された。被験者はエソメプラゾール及び静注メチルプレドニゾロン 130 mg/日による治療を受け、被験者の状態は改善した。食欲減退は Day 60 に Grade 1 に改善した。AST 増加及び ALT 増加は Day 61 に Grade 1 に改善した。
治験実施計画書に従って Day 68 に治験薬の投与が再開された。メチルプレドニゾロンが漸減され、Day 69 に経口プレドニゾロンに切り替えられた。AST 増加及び ALT 増加は未回復と報告され、AST 値は正常化したが、ALT は軽度の増加が継続していた（下表参照）。
Day 85、脳 MRI により、新規の脳病変が認められ、疾患進行により治験薬の投与は中止された（治験薬の最終投与日：Day 68）。Day 89、LDH は 747 U/L であった。Day 92、被験者は脳への放射線療法を受けた。その後、被験者に下肢浮腫が認められ、Day 97 の胸部、腹部及び下肢の CT はニューモシスティスカリニ肺炎、肺気腫及び左胸水が認められ、Day 99 にスルファメトキサゾール・トリメトプリムが追加された。Day 101 の CT により肺塞栓症及び左下肢深部静脈血栓症が認められた。被験者は抗生物質、ステロイド、ヘパリン及び鎮痛剤による治療を受けたが、被験者の状態は悪化し、被験者は心停止に至って Day 110 に死亡した。死因は疾患進行であった。死亡時に ALT 増加及び AST 増加の重篤な有害事象は未回復と報告された。剖検は報告されなかった。
治験薬の最終投与日は Day 68 であった。

| Study Day | Date | Laboratory parameter (normal range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ALT (0-35 U/L) | AST (0-28 U/L) | Total Bilirubin (0.0-1.4 mg/dL) | Alkaline Phosphatase (0-330 U/L) | CRP (0-1 mg/dL) |
| **1** | [redacted]-20[redacted] | 19 | 21 | 0.7 | 287 | 1.28 |
| **22** | [redacted]-20[redacted] | 28 | 28 | 1.1 | 300 | 0.74 |
| **43** | [redacted]-20[redacted] | 14 | 21 | 0.9 | 268 | 8.18 |
| **50** | [redacted] 20[redacted] | 26 | 30 | NA | NA | NA |
| **57** | [redacted] 20[redacted] | 130 | 143 | NA | NA | NA |
| **58** | [redacted] 20[redacted] | 122 | 124 | NA | NA | NA |
| **61** | [redacted] 20[redacted] | 77 | 46 | NA | NA | NA |
| **68** | [redacted] 20[redacted] | 38 | 19 | 0.9 | 239 | 7.19 |
| **89** | [redacted] 20[redacted] | 38 | 28 | 0.6 | 314 | 17.73 |

| Patient Identifier: CA184396-6-39617 | |
|---|---|
| Event: 下垂体機能低下症 (GRADE 2,RELATED, DAY 169 AND DAY 184) | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[X] Other significant medical event |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION): 3 MG/KG (4 DOSES) | | Date of First Dose: [redacted] | |
| Treatment Group: 3 MG/KG IPILIMUMAB | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: N/A |
| Disease History: MALIGNANT MELANOMA; INITIAL DIAGNOSIS DATE: 12MAR2012, STAGE II; ADVANCED DIAGNOSIS DATE: 19MAR2012, STAGE IV | | | |
| General Medical History: NEOPLASIA: RECTAL CARCINOMA: MUSCULOSKELETAL: BONE FRACTURE OF LEFT ELBOW, BONE FRACTURE OF RIGHT FEMURAL; DERMATOLOGIC: PRURITUS; HEPATOBILIARY: FATTY LIVER; TOBACCO USE: 10 CIGARETTES PER DAY FROM 20 YEARS OLD TO 40 YEARS OLD; HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: EYE STRAIN; CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: DACARBAZINE ([redacted]) | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): AMLODIPINE ([redacted]), OLMESARTAN ([redacted]), SANTE MEDICAL 10 OPHTHALMIC ([redacted]), MAGNESIUM ([redacted]), BIFIDOBACTERIUM ([redacted]), BENTOP/CAMPHR/GLYCY/ISMET/ MENTHL ([redacted]), CEFCAPENE PIVOXIL ([redacted]), DIFLUPREDNATE ([redacted]), DOMPERIDONE ([redacted]), CLOBETASOL ([redacted]), HYDROCORTISONE ([redacted]), LANSOPRAZOLE ([redacted]), PREDNISOLONE ([redacted]), ALENDRONATE ([redacted]), LEVOTHYROXINE ([redacted]) | | | |

臨床概要：

被験者（CA184396-6-39617）は7[redacted]歳の日本人男性で、Day 1 に Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した。ベースライン時の ECOG PS は 0、LDH は 149 U/L（基準範囲：120～230 U/L）であった。ベースライン時に甲状腺機能異常が認められ、遊離サイロキシン（fT4）0.86 ng/mL（基準範囲：1.00～2.00 ng/mL）、遊離トリヨードサイロニン（fT3）2.56 pg/mL（基準範囲：2.30～4.00 pg/mL）及び TSH 5.01 μIU/mL（基準範囲：0.20～4.00 μIU/mL）であった。ベースライン時の副腎機能は正常で、コルチゾール 14.1 μg/dL（基準範囲：5.0～15.0 μg/dL）及び ACTH 32.4 pg/mL（基準範囲：7.2～63.3 pg/mL）であった。

被験者は導入期を終了し、Day 64 に治験薬の最終投与を受けた。同日の臨床検査にて TSH は 1.04 μIU/mL であった。

Day 67 に軽度（Grade 1）の食欲不振及び倦怠感、Day 78 に軽度の発疹、Day 103 に軽度の脱毛症、Day 138 に軽度のほてり及び眠気、Day 141 に軽度の味覚変化が認められたと報告された。これらの事象はすべて治験責任医師により治験薬の投与と関連ありと判断された。被験者は Day 92 よりジフルプレドナート及び Day 127 よりクロベタゾールによるステロイドの局所投与を受けた。

Day 169、治験責任医師は非重篤な有害事象として体重減少及び下垂体機能低下症を報告し、いずれも重症度を Grade 2、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。同日の臨床検査にて、fT4 0.51 ng/mL、fT3 2.09 pg/mL、TSH 6.94 μIU/mL、コルチゾール 0.2 μg/dL 未満及び ACTH 1.0 pg/mL 未満であった。被験者は内分泌科の診察を受けた。Day 176、下垂体機能低下症の疑いと診断され、経口ヒドロコルチゾン 5 mg/日の投与が開始された。Day 182 の脳 MRI は正常であった。

Day 184、被験者はプレドニゾロンの投与を開始するために入院し、治験責任医師は重篤な有害事象として下垂体機能低下症（報告用語：下垂体機能低下症）を報告した。治験責任医師は重症度を Grade 2、治験薬との因果関係を関連ありと判断した。治験薬の投与は既に終了しており、治験薬に対する処置は実施されなかった。プレドニゾロン 30 mg/日の経口投与が開始された。Day 191、倦怠感及び食欲不振がわずかに改善し、レボチロキシン 25 μg/日の投与が開始された。Day 195、被験者の状態は良好で、プレドニゾロンは 20 mg/日に減量された。退院日は不明である。本報告時に下垂体機能低下症は未回復であった。

## 2.7.6.12 CA184113 試験（評価資料）

**試験の標題**：日本人の非小細胞肺癌患者を対象とした、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用療法のオープンラベル、群間増量、第 1 相試験

**治験実施施設及び地域**：日本の 1 施設

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 1 相

### 目的

#### 主要目的

日本人の進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象として、パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の推奨用量を決定すること。

#### 副次目的

- パクリタキセル／カルボプラチンと併用して Ipilimumab を反復投与した際の安全性及び耐容性を評価すること。
- パクリタキセル／カルボプラチンと併用して Ipilimumab を反復投与した際の腫瘍縮小効果を評価すること。
- パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の血清中薬物動態を評価すること。

### 試験デザイン

本試験は日本人の進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用療法のオープンラベル、群間増量、第 1 相試験であった。本試験の投与期間は導入期及び維持期の 2 期から構成された。

導入期の最初の 2 サイクルでは 3 週ごとにパクリタキセル／カルボプラチンを投与し、残りの 4 サイクルでは 3 週ごとに Ipilimumab 投与後にパクリタキセル／カルボプラチンを投与した。被験者は 3 サイクル目の間は入院した。

導入期に進行（PD）及び投与中止に至る毒性が認められなかった被験者は、維持期へ移行可能とした。維持期では、PD、投与中止に至る毒性の発現、同意撤回又は本試験の終了まで、Ipilimumab を 12 週ごとに投与した。追跡調査期では、少なくとも 4 週間に 1 回毒性の評価を行い、治験薬と関連のある毒性が回復又は安定するか、ベースラインの状態に戻るか、これ以上回復しないと判断されるまで追跡した。

被験者は用量レベル 1（Ipilimumab 3 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC6）

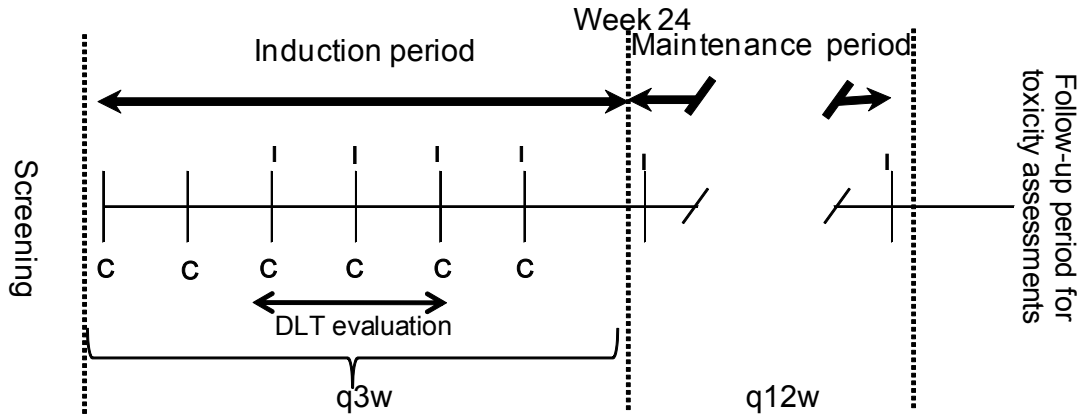
又は用量レベル 2（Ipilimumab 10 mg/kg＋パクリタキセル 175 mg/m$^2$／カルボプラチン AUC6）のいずれかの投与を受けた。

導入期の Ipilimumab 投与開始後の 2 サイクル（3 サイクル目の Day 1～4 サイクル目の Day 21）で用量制限毒性（DLT）の評価を行った。

各用量に 3～6 例を登録することとし、最初に 3 例の投与を行った。用量レベル 1 の最初の 3 例に DLT が認められなかった場合、用量レベル 2 に 3 例を登録して投与を行うこととした。各用量の最初の 3 例中 1～2 例に DLT が認められた場合、当該用量に 3 例を追加して投与を行うこととした。用量レベル 1 に 3 例を追加した後の DLT の発現が 6 例中 1～2 例であった場合、用量レベル 2 の投与を行うこととした。DLT の評価では、3 サイクル目の前に被験者が試験を中止した場合は新たな被験者を追加することとした。推奨用量は DLT の発現が 6 例中 2 例以下であった最高の用量と定義し、DLT の発現状況並びに DLT 評価期間後の毒性の発現割合及び重症度を考慮して治験依頼者と治験責任医師の協議により決定することとした。

試験デザインを図 2.7.6.12-1 に示した。

**図 2.7.6.12-1　　試験デザイン**




I: ipilimumab
C: paclitaxel/carboplatin

## 被験者数（計画時及び解析時）

目標被験者数として、各用量に DLT 評価可能例として 3～6 例を登録することとした。

15 例の進行性又は転移性非小細胞肺癌患者が登録され、治験薬の投与を受けた（用量レベル 1 で 8 例、用量レベル 2 で 7 例）。12 例（用量レベル 1 で 6 例、用量レベル 2 で 6 例）が 3 サイクル目以降の投与を受け、DLT の評価対象とされた。用量レベル 1 の 2 例及び用量レベル 2 の 1 例は 1 又は 2 サイクル目に試験を中止し、Ipilimumab の投与を受けなかった。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

病理組織学的又は細胞学的診断により非小細胞肺癌と確認された患者で、根治的放射線療法の

適応外のステージ IIIb の患者、ステージ IV の患者又は手術／放射線療法の後に再発が認められた患者であり、癌に対する全身療法を施行されていない患者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Ipilimumab 3 mg/kg（用量レベル 1）又は 10 mg/kg（用量レベル 2）を導入期では 3 週ごと、維持期では 12 週ごとに 90 分かけて静脈内投与した。

Ipilimumabの50 mgバイアルのロット番号は[redacted]425、200 mgバイアルのロット番号は[redacted]041であった。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間

パクリタキセルは 175 mg/m$^2$ を 3 週ごとに（最大 6 回）3 時間かけて静脈内投与した。

カルボプラチンは AUC6 を 3 週ごとに（最大 6 回）30～60 分かけて静脈内投与した。

## 評価項目

### 安全性

パクリタキセル／カルボプラチンと併用して Ipilimumab を反復投与した際の安全性及び耐容性を評価した。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いて判定した。

### 有効性

パクリタキセル／カルボプラチンと併用して Ipilimumab を反復投与した際の腫瘍縮小効果を評価した。腫瘍縮小効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）バージョン 1.1 を用いて評価した。

### 薬物動態

パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の血清中薬物動態を評価した。

## 統計手法

### 被験者数の設定

本試験は第 1 相群間増量試験であり、被験者数の厳密な設定は行わず、毒性の発現状況に応じて各用量に DLT 評価可能例として 3～6 例を登録することとした。

### 安全性

安全性はすべての投与例を対象に NCI CTCAE バージョン 3.0 を用いて評価した。有害事象は

MedDRA バージョン 16.0 を用いて分類し、器官別大分類及び基本語別に一覧表及び要約表を作成した。臨床検査値は一覧表及び要約表を作成した。バイタルサインは一覧表を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、心電図異常の一覧表を作成した。免疫に関連した有害事象（irAE）以外の安全性データの収集期間は、治験薬の投与開始日から最終投与後 30 日目までであった。irAE の収集期間は Ipilimumab の投与開始日から最終投与後 30 日目までであり、Ipilimumab の投与を受けた被験者を対象に一覧表及び要約表を作成した。

### 有効性

投与期間中の最良総合効果及び病変部位の一覧表を作成した。

### 薬物動態

Ipilimumab の血清中濃度について、用量別及び評価時点別に一覧表及び要約表を作成し、被験者ごとの推移及び各用量の平均値の推移を図示した。

Ipilimumab の薬物動態パラメータについて、用量別に要約統計量を算出した。Cmin は用量別及びサイクル別に要約統計量を算出した。Cmax、Cmin、AUC(0-21d)、CLT 及び Vss については幾何平均値及び変動係数を示した。Tmax については中央値、最小値及び最高値を示した。T-HALF については平均値及び標準偏差を示した。

Cmin について、用量別に幾何平均値の推移を図示した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 2.7.6.12-1 に、人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.12-2 に示した。15 例の進行性又は転移性非小細胞肺癌患者が登録され、治験薬の投与を受けた（用量レベル 1 で 8 例、用量レベル 2 で 7 例)。ただし、用量レベル 1 の 8 例中 2 例はパクリタキセル／カルボプラチンの毒性のため、用量レベル 2 の 7 例中 1 例は同意撤回のため、Ipilimumab の初回投与（3 サイクル目）前に試験を中止した。Ipilimumab の投与を受けた被験者は各用量で 6 例であった。

表 2.7.6.12-1 被験者の内訳

| | DOSE LEVEL 1 N = 8 | DOSE LEVEL 2 N = 7 | Total N = 15 |
|---|---|---|---|
| SUBJECTS TREATED | 8 | 7 | 15 |
| STILL ON TREATMENT | 0 | 0 | 0 |
| OFF TREATMENT | 8 (100.0) | 7 (100.0) | 15 (100.0) |
| REASON OFF TREATMENT | | | |
| ADVERSE EVENT* | 0 | 0 | 0 |
| ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR | 0 | 0 | 0 |
| DEATH | 0 | 0 | 0 |
| STUDY DRUG TOXICITY | 6 (75.0) | 3 (42.9) | 9 (60.0) |
| SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT | 1 (12.5) | 1 (14.3) | 2 (13.3) |
| SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA | 0 | 0 | 0 |
| POOR/NON-COMPLIANCE | 0 | 0 | 0 |
| ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG | 0 | 0 | 0 |
| DISEASE PROGRESSION | 1 (12.5) | 3 (42.9) | 4 (26.7) |
| SUBJECT WITHDREW CONSENT | 0 | 0 | 0 |
| MAXIMUM CLINICAL BENEFIT | 0 | 0 | 0 |
| PREGNANCY | 0 | 0 | 0 |
| LOST TO FOLLOW-UP | 0 | 0 | 0 |
| OTHER | 0 | 0 | 0 |

DOSE LEVEL 1 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

DOSE LEVEL 2 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

*: Subjects who had AEs as the primary reason for discontinuation of all study drugs.

表 2.7.6.12-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

| | DOSE LEVEL 1 N = 8 | DOSE LEVEL 2 N = 7 | Total N = 15 |
|---|---|---|---|
| AGE | | | |
| N | 8 | 7 | 15 |
| MEAN | 56.0 | 58.9 | 57.3 |
| MEDIAN | 61.5 | 61.0 | 61.0 |
| MIN , MAX | 27 , 65 | 40 , 70 | 27 , 70 |
| Q1 , Q3 | 53.0 , 63.5 | 53.0 , 67.0 | 53.0 , 65.0 |
| STANDARD DEVIATION | 12.62 | 10.25 | 11.26 |
| AGE CATEGORIZATION (%) | | | |
| < 65 | 7 (87.5) | 4 (57.1) | 11 (73.3) |
| >= 65 | 1 (12.5) | 3 (42.9) | 4 (26.7) |
| NOT REPORTED | 0 | 0 | 0 |
| GENDER (%) | | | |
| MALE | 6 (75.0) | 6 (85.7) | 12 (80.0) |
| FEMALE | 2 (25.0) | 1 (14.3) | 3 (20.0) |
| NOT REPORTED | 0 | 0 | 0 |
| RACE (%) | | | |
| JAPANESE | 8 (100.0) | 7 (100.0) | 15 (100.0) |
| NOT REPORTED | 0 | 0 | 0 |

DOSE LEVEL 1 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

DOSE LEVEL 2 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

### 有効性

Ipilimumab の投与を受けた 12 例全例が RECIST に基づく腫瘍評価を実施し、このうち測定可能病変を有した被験者は 10 例（用量レベル 1 で 5 例、用量レベル 2 で 5 例）であった。部分奏効（PR）が用量レベル 1 で 3 例、用量レベル 2 で 3 例に認められた。安定（SD）は用量レベル 1 で 3 例、用量レベル 2 で 4 例に認められたが、用量レベル 2 の 1 例は SD と評価されたものの、Ipilimumab の初回投与前に試験が中止され、6 ヵ月後の確認は行われなかった。なお、用量レベル 1 の 2 例は 1 サイクル目の後に中止したため腫瘍評価は行われなかった。

### 安全性

DLT の評価では、いずれの Ipilimumab の用量も耐容可能（DLT の発現が 6 例中 2 例以下）と判定された。Ipilimumab の投与を受けた 12 例のうち、DLT は用量レベル 1 で 2 例（Grade 3 の発熱性好中球減少症及び Grade 4 のアミラーゼ増加が 1 例、Grade 4 の血小板減少症が 1 例）、用量レベル 2 で 1 例（Grade 3 の腸炎、Grade 3 の総ビリルビン増加、Grade 4 のリパーゼ増加）に認められた。

本試験では死亡は認められなかった。全投与例 15 例において、治験薬と関連のある重篤な有害事象は用量レベル 1 で 3 例（Grade 3 の副腎機能不全、Grade 2 の副甲状腺機能低下症、Grade 3 の低ナトリウム血症及び Grade 1 の労作性呼吸困難）、用量レベル 2 で 1 例（Grade 2 の肺臓炎）に認められた。

投与中止に至った有害事象は用量レベル 1 で 6 例（Ipilimumab の投与を受けなかった 2 例を含む）、用量レベル 2 で 3 例に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

治験薬投与下ですべての被験者に有害事象が認められた。最もよくみられた有害事象は悪心、関節痛、筋肉痛、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、発疹、好中球減少症、食欲減退、便秘及び疲労であった。最もよくみられた（15 例中 3 例以上）Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、白血球減少症及びヘモグロビン減少であった。

Ipilimumab の投与を受けた 12 例において、irAE は用量レベル 1 で 6 例（100%）、用量レベル 2 で 6 例（100%）に認められた。最もよくみられた irAE は、「皮膚および皮下組織障害」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。Grade 3 又は 4 の irAE は用量レベル 1 で 2 例（Grade 3 の副腎機能不全、Grade 4 のアミラーゼ増加）、用量レベル 2 で 2 例（Grade 3 の血中ビリルビン増加及び Grade 4 のリパーゼ増加［同一症例］、Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められた。重篤な irAE は用量レベル 1 で 2 例（Grade 3 の副腎機能不全が 1 例、Grade 2 の副甲状腺機能低下症が 1 例）、用量レベル 2 で 1 例（Grade 2 の肺臓炎）に認められた。

すべての有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象の集計表、並びに治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を付録に示す。

### 薬物動態

Ipilimumab の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に示した。Ipilimumab の血清中濃度から求めた

Tmax の中央値は 2.75～3.98 時間であった。T-HALF の平均値は約 11～13 日であった。CLT の幾何平均値は 12.0～14.4 mL/h、Vss の幾何平均値は約 5 L であった。Vss は小さく、Ipilimumab は主に細胞外液腔に分布することが示唆された。

表 2.7.6.12-3　3 サイクル目（初回投与時）におけるIpilimumabの薬物動態パラメータ

| Treatment Group | Cmax (µg/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | AUC(0-21D) (µg.h/mL) Geo. Mean [N] (%CV) | Tmax (h) Median [N] (Min-Max) | T-HALF (day) Mean [N] (SD) | CLT (mL/h) Geo. Mean [N] (%CV) | Vss (L) Geo. Mean [N] (%CV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ipi_3 | 72.8 [6] (12) | 12632 [6] (12) | 2.75 [6] (1.37-4.08) | 13.3 [6] (3.64) | 12 [6] (17) | 4.97 [6] (17) |
| Ipi_10 | 201 [6] (21) | 36489 [6] (21) | 3.98 [6] (1.45-23.8) | 11.3 [6] (2.83) | 14.4 [6] (25) | 5.35 [6] (22) |

Ipi_3 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

Ipi_10 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin

Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/184/113/csr01/rpt/rt-pk-paramsumm-v03.sas

## 結論

- 日本人の非小細胞肺癌患者において、パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の推奨用量は 10 mg/kg に決定された。
- パクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の安全性は、これまでの海外試験の結果と同様であった。
- Ipilimumab の投与を受けた 12 例のうち、RECIST に基づく PR は 6 例、SD は 6 例に認められた。また、Ipilimumab の投与を受けなかった 1 例で SD が認められた。
- 日本人におけるパクリタキセル／カルボプラチンとの併用時の Ipilimumab の薬物動態は、これまでの海外試験の結果と同様であった。

## 付録

### すべての有害事象（CA184113 試験：治験薬投与例）

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment Group: DOSE LEVEL 1 N = 6 | | | | | | | |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リンパ節症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃腸障害 | 2 ( 33.3) | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 悪心 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 下痢 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 便秘 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 齲歯 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口内炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 舌苔 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 嘔吐 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 臨床検査 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 心電図 QT 延長 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 体重減少 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 代謝および栄養障害 | 2 ( 33.3) | 0 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 食欲減退 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 33.3) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 発疹 | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 脱毛症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮下出血 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 色素沈着障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 神経系障害 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 味覚異常 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 感覚鈍麻 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 頭痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 副腎機能不全 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 副甲状腺機能低下症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 結膜炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 網膜出血 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 硝子体浮遊物 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 疲労 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 注射部位紅斑 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 発熱 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 関節痛 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 筋肉痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 口腔咽頭痛 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 咳嗽 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 呼吸困難 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 労作性呼吸困難 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 精神障害 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 不眠症 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 心臓障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 動悸 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 免疫系障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 季節性アレルギー | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 足部白癬 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 2 N = 6 | | | | | | | |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血小板減少症 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃腸障害 | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 悪心 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 便秘 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 下痢 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 嘔吐 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口唇炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 憩室 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 十二指腸炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 腸炎 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口内炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 臨床検査 | 0 | 1 ( 16.7) | 4 ( 66.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 体重減少 | 1 ( 16.7) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 心電図 QT 延長 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中コルチゾール減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中マグネシウム減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血圧低下 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| C－反応性蛋白増加 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リパーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 体重増加 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 代謝および栄養障害 | 4 ( 66.7) | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 食欲減退 | 4 ( 66.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 脱水 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低血糖症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低カリウム血症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 33.3) | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 発疹 | 1 ( 16.7) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 脱毛症 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 皮膚乾燥 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| そう痒症 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 疲労 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 発熱 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 関節痛 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 筋肉痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 神経系障害 | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 味覚異常 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| しゃっくり | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 口腔咽頭痛 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 鼻出血 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 肺臓炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 気管支炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 鼻咽頭炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 心臓障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 上室性期外収縮 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 頻脈 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 内分泌障害 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| クッシング様 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 精神障害 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 不眠症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

DOSE LEVEL 1 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin
DOSE LEVEL 2 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin
Subjects may have more than one event.
On-study events are events reported between first Ipilimumab dose and 90 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 16.0
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/184/113/csr01/rpt/rt-ae-tx007sub-v01.sas [redacted]

## 治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA184113 試験：治験薬投与例）

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment Group: DOSE LEVEL 1 N = 6 | | | | | | | |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リンパ節症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃腸障害 | 2 ( 33.3) | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 悪心 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 下痢 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 便秘 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 齲歯 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口内炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 舌苔 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 嘔吐 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 臨床検査 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 心電図 QT 延長 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 体重減少 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 代謝および栄養障害 | 3 ( 50.0) | 0 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 食欲減退 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 33.3) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 発疹 | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 脱毛症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮下出血 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 色素沈着障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 神経系障害 | 3 ( 50.0) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 味覚異常 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 感覚鈍麻 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 頭痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 内分泌障害 | 0 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 副腎機能不全 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 副甲状腺機能低下症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 結膜炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 網膜出血 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 硝子体浮遊物 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 疲労 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 発熱 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 関節痛 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 筋肉痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 口腔咽頭痛 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 労作性呼吸困難 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 心臓障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 動悸 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 精神障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 不眠症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 2 N = 6 | | | | | | | |
| TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 血小板減少症 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 代謝および栄養障害 | 4 ( 66.7) | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 食欲減退 | 4 ( 66.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 脱水 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低カリウム血症 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 33.3) | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (100.0) |
| 発疹 | 1 ( 16.7) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 脱毛症 | 0 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 皮膚乾燥 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| そう痒症 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 胃腸障害 | 2 ( 33.3) | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 悪心 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 便秘 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 嘔吐 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口唇炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 下痢 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 腸炎 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 口内炎 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 疲労 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 発熱 | 3 ( 50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) | 0 | 0 | 0 | 4 ( 66.7) |
| 心電図 QT 延長 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 体重減少 | 1 ( 16.7) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中コルチコトロピン減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中コルチゾール減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中マグネシウム減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血圧低下 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン減少 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| C－反応性蛋白増加 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| リパーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 関節痛 | 5 ( 83.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 筋肉痛 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 神経系障害 | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 50.0) | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 83.3) |
| 味覚異常 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

| System Organ Class (%)<br>Preferred Term (%) | I | II | III | IV | V | Unknown | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 ( 33.3) | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 ( 50.0) |
| しゃっくり | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 口腔咽頭痛 | 2 ( 33.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 33.3) |
| 鼻出血 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 肺臓炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 心臓障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 上室性期外収縮 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 頻脈 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼障害 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 眼瞼浮腫 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |
| 気管支炎 | 0 | 1 ( 16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 16.7) |

DOSE LEVEL 1 = Ipilimumab 3 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin
DOSE LEVEL 2 = Ipilimumab 10 mg/kg + Paclitaxel + Carboplatin
Subjects may have more than one event.
Drug related events are events with a relationship to study drug reported as 'Related' or missing.
On-study events are events reported between first Ipilimumab dose and 90 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 16.0
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/184/113/csr01/rpt/rt-ae-tx007subr-v01.sas [redacted]

## 被験者の詳細

治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細を下記に示す。なお、治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.5.2-2、Table S.6A】を参照のこと。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184113-1-104 | | | |
| Event:<br>低ナトリウム血症 (GRADE 3, RELATED, CYCLE 6, DAY 125)<br>労作性呼吸困難 (GRADE 1, RELATED, CYCLE 6, DAY 125) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[ ] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[ ] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION) 3 MG/KG (4 DOSES), PACLITAXEL 175 MG/M$^2$ (6 DOSES), CARBOPLATIN AUC = 6 (6 DOSES) | | Date of First Dose: PACLITAXEL AND CARBOPLATIN ([redacted]-20[redacted] , IPILIMUMAB ([redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 1, IPILIMUMAB (3 MG/KG) + PACLITAXEL + CARBOPLATIN | | | |
| Age: 5[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: NA |
| Disease History: NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STAGE IV, ADENOCARCINOMA | | | |
| General Medical History: RESPIRATORY: BULLAE IN THE BILATERAL LUNGS; HEPATOBILIARY: FATTY LIVER; CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION, CARIDAC HYPERTROPHY; ENDOCRINE-METABOLIC: GOUT; TOBACCO USE: 50 CIGARETTES FOR 29 YEARS; ALCOHOL USE 540 ML SAKE A DAY; GASTROINTESTINAL: REFLUX ESOPHAGITIS | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: NONE | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): OMEPRAZOLE (20[redacted] - C); GRANISETRON ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); METOCLOPRAMIDE [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; MAGNESIUM SULFATE ([redacted] 20[redacted] ; FILGRASTIM [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; HEPARINOID ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - C); SODIUM CHLORIDE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; ELECTROLYTE SOLUTION ([redacted] 20[redacted]); LISINOPRIL (U - C); BETAXOLOL (U - C); AMLODIPINE (U - C); TRICHLORMETHIAZIDE (20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); ACLOMETASONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; CLOBETASOL ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); CEFDINIR [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); ALLOPURINOL (U - C); IBUPROFEN ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; KETOPROFEN ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; CLONAZEPAM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] - C); BROTIZOLAM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); ZOLPIDEM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; OLOPATADINE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]) | | | |
| 臨床概要：<br>Day 80（4 サイクル目の投与から 10 日後）、被験者は Grade 3 の低マグネシウム血症と診断され、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。臨床検査結果は、マグネシウム値 0.33 mmol/L（ベースライン時：0.74 mmol/L、基準範囲：0.62～1.03 mmol/L）、ナトリウム値 135 mmol/L（ベースライン時：140 mmol/L、基準範囲：138～146 mmol/L）、カリウム値 4.4 mmol/L（ベースライン時：4.3 mmol/L、基準範囲：3.6～4.9 mmol/L）、カルシウム値 2.4 mmol/L（ベースライン時：2.38 mmol/L、基準範囲：2.18～2.58 mmol/L）及びクロール値 100 mmol/L（ベースライン時：103 mmol/L、基準範囲：99～109 mmol/L）であった。<br>Day 83、低マグネシウム血症が Grade 4（0.25 mmol/L）に悪化したが、Day 85 に Grade 3 に改善した。<br>Day 100（5 サイクル目の投与から 9 日後）、Grade 1 の疲労が発現し、治験薬（Ipilimumab／パ | | | |

クリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。Day 120、Grade 4 の好中球減少症が 7 日以上続いていたため、パクリタキセル及びカルボプラチンをそれぞれ 150 mg/m$^2$ 及び AUC = 5 に減量して、6 サイクル目の投与を開始した。
Day 123（6 サイクル目の投与から 3 日後）、Grade 1 の労作性呼吸困難（exertional dyspnea、報告用語：労作時の息切れ）が発現し、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。
Day 125（6 サイクル目の投与から 5 日後）、被験者は Grade 3 の低ナトリウム血症（123 mmol/L）を発現し、Grade 1 の労作性呼吸困難も続いていたため入院した。入院後、疲労が Grade 2 に悪化し、Grade 1 の不眠症が発現した。同日、X 線検査が実施されたが、間質性の陰影、肺炎及び気胸は認められなかった。
Day 128、抗利尿ホルモン値 3.6 pg/mL（基準範囲：3.1 pg/mL 以下）を認め、治験責任医師は Grade 2 の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone）を疑い、生理食塩水及び塩化ナトリウムの点滴治療を開始した。
Day 136、低ナトリウム血症（135 mmol/L）は Grade 1 に改善した。
Day 137、労作性呼吸困難（exertional dyspnea）は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。
Day 139、不眠症は回復したと判断された。
Day 142、低ナトリウム血症（139 mmol/L）及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は回復したと判断された。
低マグネシウム血症は本報告時に未回復であった。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184113-1-105 | | | |
| Event:<br>副腎機能不全 (GRADE 3, RELATED, CYCLE 6, DAY 159) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[X] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION) 3 MG/KG (4 DOSES), PACLITAXEL 175 MG/M$^2$ (6 DOSES), CARBOPLATIN AUC = 6 (6 DOSES) | | Date of First Dose: PACLITAXEL AND CARBOPLATIN ([redacted]-20[redacted] , IPILIMUMAB ([redacted] 20[redacted] | |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 1, IPILIMUMAB (3 MG/KG) + PACLITAXEL + CARBOPLATIN | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: NA |
| Disease History: NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STAGE IV, ADENOCARCINOMA | | | |
| General Medical History: TOBACCO USE: 40 CIGARETTES A DAY FOR 41 YEARS; GASTROINTESTINAL: HEMORRHOID; ENDOCRINE-METABOLIC: TYPE2 DIABETES; HEPATOBILIARY: FATTY LIVER | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: NONE | | | |
| Relevant Concomitant Medication(s): GRANISETRON ([redacted] 20[redacted]); BETAMETHASONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); HEPARINOID [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); BETAMETHASONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; LIDOCAINE [redacted] 20[redacted] , MAGNESIUM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); PARENTERAL NUTRITION ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); SODIUM CHLORIDE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; PREDNISOLONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - C); LANSOPRAZOLE [redacted] 20[redacted] - C); ZOLPIDEM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); GUAIAZULENE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; INSULIN ([redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); BIFONAZOLE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] ; BROTIZOLAM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]) | | | |

臨床概要：
被験者は導入期を終了し、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）の最終投与日（6 サイクル目）は Day 110 であった。
Day 115（6 サイクル目の投与から 5 日後）、Grade 1 の体重減少（decreased weight、体重の報告なし）が認められ、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。本事象に対して治療は行われなかった。
Day 126（6 サイクル目の投与から 16 日後）、Grade 1 の頭痛が発現し、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。
Day 131（6 サイクル目の投与から 21 日後）、食欲減退が発現した。
Day 138、頭痛は回復したと判断された。
Day 151、脳の磁気共鳴画像（MRI）スキャンが実施されたが、転移は認められなかった。同日の被験者の体重は 65.5 kg であった。
Day 159（6 サイクル目の投与から 49 日後）、被験者は体重減少（decreased weight）のため入院し、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチゾールの検査が行われた。
Day 160、食欲減退が持続していたため非経口栄養及び生理食塩液による治療を開始した。
Day 162、下垂体の MRI にて下垂体肥大は陰性で、異常所見は認められなかった。ホルモン検査の結果は、ACTH 値 1 ng/L（基準範囲：7～56 ng/L）及びコルチゾール値 5.5 nmol/L（基準範囲：74.6～428.1 nmol/L）であった。治験責任医師は、これらの事象が副腎機能不全により発現したと判断し、プレドニゾロン 60 mg/日の経口投与を開始した。
Day 164、体重減少（decreased weight）は Grade 2 に悪化した。
Day 186、プレドニゾロンの用量は 10 mg まで緩やかに漸減された。
Day 190、臨床検査結果は、ACTH 値 1 ng/L 及びコルチゾール値 16.6 nmol/L であった。
Day 197、副腎機能不全は Grade 2 に改善したが、ACTH は依然として低値であった。同日、被験者は退院した。
治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）の投与は副腎機能不全により中止された。本報告時、副腎機能不全及び体重減少（decreased weight）は未回復であった。最終の追跡評価時には、プレドニゾロン 10 mg の経口投与も継続中であった。

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184113-1-106 | | | |
| Event:<br>低カルシウム血症 (GRADE 3, RELATED, CYCLE 4, DAY 84)<br>副甲状腺機能低下症 (GRADE 2, RELATED, CYCLE 4, DAY 86) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment) [ ] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION) 3 MG/KG (2 DOSES), PACLITAXEL 175 MG/M$^2$ (4 DOSES), CARBOPLATIN AUC = 6 (4 DOSES | Date of First Dose: PACLITAXEL AND CARBOPLATIN ([redacted] 20[redacted]), IPILIMUMAB ([redacted]-20[redacted] | | |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 1, IPILIMUMAB (3 MG/KG) + PACLITAXEL + CARBOPLATIN | | | |
| Age: 6[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: NA |
| Disease History: NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STAGE IV, ADENOCARCINOMA | | | |
| General Medical History: TOBACCO USE: 15 CIGARETTES A DAY FOR 20YEARS (FROM 20 TO 40 YEARS OLD); ALCOHOL USE: BEER 350ML A DAY; CARDIOVASCULAR: HYPERTENSION; ENDOCRINE-METABOLIC: HYPERLIPIDEMIA; GASTROINTESTINAL: COLON POLYP, HEMORRHOID, DENTAL CARIES; PSYCHIATRIC: CLAUSTROPHOBIA; GENITOURINARY: RIGHT KIDNEY CYST; HEAD, EYES, EARS, NOSE, THROAT: CATARACT, DEAFNESS OF THE RIGHT EAR; DERMATOLOGIC: TINEA PEDIS; MUSCULOSKELETAL: CERVICAL SPONDYLOSIS | | | |
| Prior Radiotherapy: NONE | | | |
| Prior Systemic Therapy: NONE | | | |

| |
|---|
| Relevant Concomitant Medication(s): ACETAMINOPHEN [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - C); GRANISETRON ([redacted] 20[redacted] ; FILGRASTIM ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); ALFACALCIDOL ([redacted] 20[redacted] - C); CALCIUM LACTATE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); METOCLOPRAMIDE ([redacted] 20[redacted]) |
| 臨床概要：<br>Day 84（4 サイクル目の投与から 20 日後）、被験者の臨床検査結果は、カルシウム値 1.58 mmol/L（ベースライン時：2.33 mmol/L、基準範囲：2.18～2.58 mmol/L）、無機リン酸塩値 1.36 mmol/L（ベースライン時：1.16 mmol/L、基準範囲：0.81～1.52 mmol/L）であり、同日に実施された心電図検査により QTc 間隔延長（465 msec、正常範囲：430 msec 未満）が認められた。インタクト副甲状腺ホルモン（PTH）、コルチゾール、プロラクチン及び ACTH などのホルモン検査のため、血液が採取された。<br>Day 86（4 サイクル目の投与から 22 日後）、MRI スキャンが実施され、下垂体肥大は陰性であり、異常所見は認められなかった。ホルモン検査結果は、インタクト PTH 値 3 pg/mL（基準範囲：10～65 pg/mL、ベースライン値の報告なし）、コルチゾール値 215.4 nmol/L（基準範囲：74.6～418.1 nmol/L、ベースライン値の報告なし）、プロラクチン値 9.0 ng/mL 及び ACTH 値 40 ng/L（基準範囲：7～56 ng/L、ベースライン値の報告なし）であった。被験者は Grade 3 の低カルシウム血症及び Grade 1 の心電図 QT 延長と診断され、両事象とも治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。アルファカルシドール及び乳酸カルシウムの投与を開始した。同日、Grade 2 の副甲状腺機能低下症も診断され、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。アルファカルシドールは 2 μg/日に増量された。<br>治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）の投与は副甲状腺機能低下症及び低カルシウム血症により中止され、最終投与日は Day 64 であった。<br>Day 99、臨床検査結果は、カルシウム値 2.18 mmol/L、無機リン酸塩値 1.52 mmol/L 及びインタクト PTH 値 10 pg/mL であった。同日、低カルシウム血症及び心電図 QT 延長は回復したと判断された。<br>Day 177、臨床検査結果は、インタクト PTH 値 31 pg/mL、カルシウム値 2.38 mmol/L 及び無機リン酸塩値 1.29 mmol/L であった。<br>Day 196、臨床検査結果は、インタクト PTH 値 40 pg/mL、カルシウム値 2.28 mmol/L 及び無機リン酸塩値 1.26 mmol/L であった。<br>Day 198、副甲状腺機能低下症は回復したと判断された。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Subject Identifier: CA184113-1-207 | | | |
| Event:<br>肺臓炎 (GRADE 2, RELATED, CYCLE 5, DAY 126) | | | |
| Reason(s) for Narrative: | [ ] Death<br>[X] SAE<br>[X] AE leading to discontinuation (regardless of relationship to treatment)<br>[ ] Other significant medical event | | |
| Study Medication/Dose: IPILIMUMAB (INDUCTION) 10 MG/KG (3 DOSES), PACLITAXEL 175 MG/M$^2$ (5 DOSES), CARBOPLATIN AUC = 6 (5 DOSES) | | Date of First Dose: PACLITAXEL AND CARBOPLATIN ([redacted] 20[redacted]), IPILIMUMAB ([redacted]-20[redacted]) | |
| Treatment Group: DOSE LEVEL 2: IPILIMUMAB (10 MG/KG) + PACLITAXEL + CARBOPLATIN | | | |
| Age: 7[redacted] | Gender: MALE | Race: JAPANESE | Ethnicity: NA |
| Disease History: NON-SMALL CELL LUNG CANCER, STAGE IV, ADENOCARCINOMA | | | |
| RIGHT OTITIS MEDIA, EMPYEMA, BENIGN PAROTID TUMOR BILATERAL; IMMUNOLOGY/ALLERGIES: POSTVACCINAL URTICARIA JUST ONE TIME; NEUROLOGIC: CERVICAL SPONDYLOSIS WITH PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY (GRADE 1) IN RIGHT HAND AND FEET; RESPIRATORY: COPD, EMPHYSEMA; GASTROINTESTINAL: | | | |

| |
|---|
| INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASM OF PANCREAS; TOBACCO USE: 20 TOBACCOS A DAY BETWEEN 20 TO 70 YEARS OLD; ALCOHOL USE: BEER 350ML ONE TIME, 3 TO 4 TIMES IN A WEEK; OTHER: ASBESTOS EXPOSURE, HYPONATREMIA |
| Prior Radiotherapy: NONE |
| Prior Systemic Therapy: NONE |
| Relevant Concomitant Medication(s): RETINOL (20[redacted] - C); SODIUM CHLORIDE [redacted] 20[redacted] - C); NAPROXEN ([redacted] 20[redacted] - C); TEPRENONE ([redacted] 20[redacted] - C); POVIDONE IODINE ([redacted] 20[redacted] - C); PREGABALIN ([redacted] 20[redacted] - C); SENNA ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]); HEPARINOID ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); LANSOPRAZOLE ([redacted] 20[redacted] - C); IRON ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); LYTESO/PEG ([redacted] 20[redacted]); PICOSULPHATE ([redacted] 20[redacted]); ATROPINE ([redacted] 20[redacted]; HYDROXYZINE ([redacted] 20[redacted]); MAGNESIUM ([redacted] 20[redacted] - C); METHYLPREDNISOLONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted]); PENTOZOCINE ([redacted] 20[redacted]; PREDNISOLONE ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted] - C); RISEDRONATE ([redacted] 20[redacted] - C); SULFAMETHOXAZOLE [redacted] 20[redacted] - C); TRIMETHOPRIM ([redacted] 20[redacted] - C) |
| 臨床概要：<br>Day 125、被験者は呼吸困難及び軽度の喘鳴を発現した。胸部 X 線及び胸部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンが実施され、右肺の中部に肺臓炎が認められた。同日の C-反応性蛋白（CRP）値は 8.27 であった。被験者は Grade 2 の肺臓炎と診断され、治験薬（Ipilimumab／パクリタキセル／カルボプラチン）と関連ありと判断された。<br>Day 126（5 サイクル目の投与から 33 日後）、被験者は Grade 2 の肺臓炎により入院したが、入院時に発熱はなかった。room air での酸素飽和度は 96.2%であった。入院中、気管支肺胞洗浄検査及び経気管支肺生検が実施され、病理学的に好酸球浸潤が認められ、KL-6 値は 514 であり、SP-D 値は報告されなかった。同日、メチルプレドニゾロン 1000 mg の静脈内投与を開始した。<br>Day 129、メチルプレドニゾロン 1000 mg の静脈内投与はプレドニゾロン 30 mg の経口投与に切り替えられた。<br>Day 136、再度実施された CT スキャンにて肺臓炎の軽快が認められ、CRP 値は 1.19 に減少していた。<br>Day 150、プレドニゾロンの経口投与は 20 mg に徐々に漸減された。<br>Day 153、被験者は退院した。プレドニゾロンの経口投与を継続し、漸減した。<br>Day 223、肺臓炎は回復したと判断された。<br>被験者は肺臓炎により治験薬の投与を中止し、最終投与日は Day 93 であった。 |

### 2.7.6.13 CA184041 試験（参考資料）

**試験の標題**：未治療の肺癌患者を対象として、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチン（Taxol®／Paraplatin®）の併用療法の有効性及び安全性をパクリタキセル／カルボプラチンの単独療法と比較した、ランダム化、二重盲検、並行 3 群、多施設共同、第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：米国、欧州、インドの 61 施設

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
**試験終了日**：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 2b 相

## 目的

### 主要目的

ステージ IIIb 又は IV の非小細胞肺癌患者を対象として、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの同時投与時（同時投与群／A 群）及び順次投与時（順次投与群／B 群）の独立レビュー委員会（IRC）が評価した免疫関連効果判定規準による無増悪生存期間（irPFS）を、パクリタキセル／カルボプラチンの単独投与（対照群／C 群）と比較すること。

### 副次目的

- 非小細胞肺癌患者を対象として、同時投与群及び順次投与群の modified World Health Organization（mWHO）規準による無増悪生存期間（PFS）を対照群と比較すること。
- 進展型小細胞肺癌患者を対象として、同時投与群及び順次投与群の irPFS 及び mWHO 規準による PFS を対照群と比較すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、同時投与群及び順次投与群の全生存期間（OS）を対照群と比較すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、同時投与群及び順次投与群の免疫関連効果判定規準及び mWHO 規準による奏効率及び病勢コントロール率を対照群と比較すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、各投与群における安全性を評価すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、安全性と有効性の関係を評価すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、安全性又は有効性のバイオマーカーを評価すること。
- 非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象として、健康関連 QOL を評価すること。
- Ipilimumab の血中トラフ濃度及び Ipilimumab に対する抗薬物抗体（ADA）産生を評価

すること。

## 試験デザイン

本試験は二重盲検、ランダム化、並行 3 群、多施設共同、第 2 相試験であった。被験者を癌腫及び治験実施施設で層別化し、以下の 3 群に 1:1:1 の比率でランダムに割り付けた。

- 同時投与群／A 群（Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンを 4 回投与した後、プラセボ＋パクリタキセル／カルボプラチンを 2 回投与）
- 順次投与群／B 群（プラセボ＋パクリタキセル／カルボプラチンを 2 回投与した後、Ipilimumab＋パクリタキセル／カルボプラチンを 4 回投与）
- 対照群／C 群（プラセボ＋パクリタキセル／カルボプラチンを 6 回投与）

臨床上の効果が認められる被験者は維持期へ移行可能とし、治験責任医師により免疫関連効果判定規準による進行（irPD）と評価されるまで又は耐容できない毒性の発現まで、盲検下で治験薬（Ipilimumab 又はプラセボ）を 12 週ごとに投与することとした。すべての被験者を対象に毒性、病勢の進行及び OS の追跡調査を行った。

## 被験者数（計画時及び解析時）

目標被験者数として、非小細胞肺癌患者 210 例（各群 70 例）及び小細胞肺癌患者 120～210 例（各群 40～70 例）をランダム化することとした。

非小細胞肺癌患者 204 例（同時投与群 70 例、順次投与群 68 例、対照群 66 例）及び小細胞肺癌患者 130 例（同時投与群 43 例、順次投与群 42 例、対照群 45 例）がランダム化された。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18 歳以上の男女で、病理組織学的又は細胞学的診断により未治療の肺癌（ステージ IIIb 若しくは IV の非小細胞肺癌又は進展型小細胞肺癌）と確認された患者で、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 1 以下であり、スクリーニング検査の要件を満たした患者。

脳転移、特定の自己免疫疾患（特に消化管系）、小細胞肺癌と関連する腫瘍随伴症候群又はその既往を有する患者は除外した。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

同時投与群及び順次投与群において、導入期として Ipilimumab 10 mg/kg を 3 週ごとに計 4 回、90 分かけて静脈内投与した。維持期として Week 24 から追加の投与を可能とし、Ipilimumab 10 mg/kg を 12 週ごとに 90 分かけて静脈内投与した。

盲検下の Ipilimumab（実薬又はプラセボ）の投与は irPD 又は耐容できない毒性の発現まで継続した。

Ipilimumab の 50 mg バイアルのロット番号は[redacted]359 [redacted]406 [redacted]407 [redacted]207 [redacted]952、[redacted]553 [redacted]954 [redacted]093 であった。200 mg バイアルのロット番号は[redacted]139 [redacted]044 [redacted]141、[redacted]887 [redacted]841 [redacted]973 [redacted]975 [redacted]822 [redacted]821 [redacted]737 [redacted]439 [redacted]717 [redacted]044、[redacted]139、[redacted]737 であった。

**対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号**

パクリタキセルは 175 mg/m$^2$ を 3 週ごとに（最大 6 回）3 時間かけて静脈内投与した。パクリタキセルのロット番号は[redacted]167、[redacted]598、[redacted]143、[redacted]257 であった。

カルボプラチンは AUC6 を 3 週ごとに（最大 6 回）30 分かけて静脈内投与した。カルボプラチンのロット番号は[redacted]634、[redacted]593、[redacted]305 であった。

対照群において、導入期として Ipilimumab のプラセボを 3 週ごとに（最大 6 回）90 分かけて静脈内投与した。Week 24 から維持期として追加の投与を可能とし、Ipilimumab のプラセボを 12 週ごとに 90 分かけて静脈内投与した。

パクリタキセル／カルボプラチンは irPD 又は耐容できない毒性の発現まで、最大 6 回投与した。

## 評価項目

### 有効性

主要評価項目の評価では免疫関連効果判定規準を用いた。免疫関連効果判定規準は、Ipilimumab のような免疫療法の臨床上の効果をより適切に評価するため、mWHO 規準を基に作成された。副次評価項目では mWHO 規準による評価も行った。mWHO 規準は、WHO 規準と Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）を基に作成された。

腫瘍縮小効果及び関連する評価項目（irPFS など）については、IRC による評価を最終的な評価として用いた。治験責任医師による免疫関連効果の評価は、試験期間中の治療方法（投与期間）を決定するために用いた。

主要評価項目は、非小細胞肺癌患者における IRC 評価に基づく irPFS であった。副次評価項目には、小細胞肺癌患者における irPFS 並びに非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者における免疫関連効果判定規準及び mWHO 規準による OS、病勢コントロール率、奏効率及び奏効期間が含まれた。

腫瘍評価はすべての被験者を対象に、スクリーニング時、導入期の 6 週ごと及び維持期の 12 週ごとに irPD が認められるまで実施した。irPD が認められた被験者のうち、治験責任医師が臨床上の効果が認められると判断した被験者については、他の抗がん剤治療の開始又は同意撤回まで腫瘍評価を継続することとした。

### 安全性

安全性解析対象集団は、Ipilimumab（実薬又はプラセボ）又はパクリタキセル／カルボプラチンを投与されたすべての被験者とした。安全性の評価では、有害事象、重篤な有害事象及び臨床

検査値の評価を行った。有害事象、臨床検査値及びその他の症状の重症度は、有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン 3.0 を用いて判定した。国際医薬用語集（MedDRA）はバージョン 13.0 を使用した。

Ipilimumab の免疫介在性の作用機序に起因する可能性があり、治験薬と関連ありと判断された有害事象を免疫に関連した有害事象（irAE）と定義し、消化管、肝臓、皮膚、内分泌系、神経系及びその他の 6 項目に分類して評価した。

安全性、治験実施状況及びリスク／ベネフィット比については、独立データモニタリング委員会を設置し、継続的に評価した。

**免疫原性**

ADA 産生の評価のため、Ipilimumab 又はプラセボの各投与前（Day 1、Week 4、7、10、13、16 及び維持期の 12 週ごとの投与）及び試験終了時（治験薬最終投与の 70 日以上後）に 3 mL の採血を行うこととした。

**薬物動態**

Ipilimumab の血清中濃度測定用の採血を Ipilimumab の各投与前（Day 1、Week 4、7、10、13、16 及び維持期の 12 週ごとの投与）及び試験終了時（治験薬最終投与の 70 日以上後）に行い、酵素免疫測定法（ELISA 法）により分析した。

**健康関連 QOL**

健康関連 QOL は、European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 質問票（バージョン 3）及び QLQ-LC13 質問票（肺癌患者の評価用）を用いて評価した。EORTC QLQ-C30 質問票は自己記入式の計 30 項目の質問票であり、機能に関する 5 つの尺度（身体、役割、心理、情緒、社会生活）、症状に関する 3 つの尺度（疲労、悪心及び嘔吐、疼痛）、健康状態／QOL の総合評価の尺度及び症状に関する単体の項目（呼吸困難、睡眠障害、便秘、下痢）から構成され、機能の尺度に 15 項目、症状の尺度に 7 項目、症状に関する単体の項目に 6 項目、健康状態／QOL の総合評価に 2 項目の質問が含まれている。機能及び症状の尺度の各項目については、1（全くない）～4（非常に多い）の 4 段階で回答することとした。

**その他**

リンパ球絶対数及び細胞傷害性 T 細胞抗原-4 の遺伝子多型を評価し、別途報告書を作成することとした。

## 統計手法

各群の irPFS が指数分布に従い、対照群に対するハザード比を 0.6 と仮定した場合、片側有意水準 0.1、検出力 90%で同時投与群及び順次投与群と対照群との irPFS の差をそれぞれ検出するた

めには、ランダム化した非小細胞肺癌患者 140 例における 100 件のイベントが必要であった。多重性の調整は行わなかった。

非小細胞肺癌患者と同様の仮定を行い、1 ヵ月あたりの登録例を 8～14 例と仮定した場合、小細胞肺癌患者 80～140 例をランダム化し、同時投与群（又は順次投与群）及び対照群で irPFS のイベント約 57～100 件が観察されるためには、約 16 ヵ月（登録期間 10 ヵ月、追跡期間 6 ヵ月）が必要であった。この場合、同時投与群及び順次投与群と対照群との irPFS の差を片側有意水準 0.1、検出力 74%～90%で検出可能であった。

Time to event analysis（irPFS、PFS、OS、奏効期間、免疫関連効果判定規準による奏効期間）は Kaplan-Meier 法により行い、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法により算出した。Kaplan-Meier 生存曲線は各癌腫の投与群別に作成した。各癌腫について、同時投与群及び順次投与群の対照群に対するハザード比（irPFS、PFS、OS）及びその両側 95%信頼区間を算出した。各癌腫について、片側有意水準 0.1 の log-rank 検定を行い、同時投与群及び順次投与群と対照群で irPFS、PFS 及び OS を比較した。多重性の調整は行わなかった。

安全性の解析では、すべての投与例を対象に NCI CTCAE バージョン 3.0 を用いて各癌腫の投与群別に要約し、一覧表を作成した。

本試験では複数のデータベースロックが行われた。主要評価項目である irPFS のデータベースロックは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われ、非小細胞肺癌患者の投与群のみが主要解析のために限定して開鍵された。

その後も治験責任医師、被験者及び治験依頼者は盲検化されたまま試験を継続した。残りの評価項目（小細胞肺癌患者における irPFS、非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者における OS）のデータが収集された後、最終のデータベースロックが 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われ、両癌腫の被験者が治験依頼者に対して開鍵された。

非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者における OS の追跡調査のデータベースロックが 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われ、試験を継続中の被験者の生存情報が更新された。このデータベースロックにより更新された OS の結果も本報告書に含めた。

本報告書では、非小細胞肺癌患者における irPFS 及び PFS は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロック時の結果を示し、その他の有効性及び安全性の評価項目は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の最終のデータベースロック時の結果を示した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性（非小細胞肺癌患者）

被験者の内訳を表 2.7.6.13-1 に示した。20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までに米国、欧州及びインドの 61 施設で 270 例が登録され、204 例（同時投与群 70 例、順次投与群 68 例、対照群 66 例）がランダム化された。順次投与群の 1 例は、過誤により Ipilimumab との併用投与から投与を開始した（同時投与群と同じ順序）。安全性の解析では本被験者は同時投与群に含まれ、同時投与群 71 例、順次投与群 67 例であったが、有効性の解析では順次投与群に含まれ、同時投与群 70 例、順次投与群 68 例であった。対照群の 1 例は投与を受けなかった（理由不明）。

ランダム化されなかった被験者の多く（66 例中 51 例）は、選択基準を満たさなかったことが理由であった。

表 2.7.6.13-1 被験者の内訳（非小細胞肺癌患者）

| | Concurrent Arm | Sequential Arm | Control Arm | Total |
|---|---|---|---|---|
| Enrolled | -- | -- | -- | 270 |
| Randomized | 70 | 68 | 66 | 204 |
| Treated | 71[a] | 67 | 65 | 203 |
| Still on treatment | 3 (4.2) | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 6 (3.0) |
| Off treatment | 68 (95.8) | 65 (97.0) | 64 (98.5) | 197 (97.0) |
| Reason Off Treatment (>5%) | | | | |
| Disease Progression | 33 (46.5) | 34 (50.7) | 30 (46.2) | 97 (47.8) |
| Death | 13 (18.3) | 9 (13.4) | 12 (18.5) | 34 (16.7) |
| Completed Treatment in Treatment Phase | 7 (9.9) | 6 (9.0) | 9 (13.8) | 22 (10.8) |
| Adverse event | 7 (9.9) | 4 (6.0) | 3 (4.6) | 14 (6.9) |
| Other | 4 (5.6) | 4 (6.0) | 3 (4.6) | 11 (5.4) |

[a] One subject randomized to sequential arm was treated according to the concurrent arm. This subject is included in the sequential arm for efficacy (randomized) and in the concurrent arm for dosing and safety (treated).

Percentages are based on the number of subjects treated.

人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.13-2 に示した。ランダム化された 204 例のうち、男性は 151 例（74.0%）、女性は 53 例（26.0%）であった。被験者の多くが白人（82.4%）であり、年齢の平均値は 61 歳であった。多くの被験者は ECOG PS が 1（同時投与群 72.9%、順次投与群 63.2%、対照群 77.3%）であり、ほとんどの被験者は病期がステージ IV（同時投与群 84.3%、順次投与群 89.7%、対照群 74.2%）であった。最もよくみられたベースライン時の細胞型は腺癌（同時投与群 50.0%、順次投与群 44.1%、対照群 57.6%）であった。ECOG PS 及び病期を除き、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は 3 群間で同様であった。ベースライン時の特性は、同様の条件で実施したこれまでの試験と一致していた。

表 2.7.6.13-2 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ランダム化例、非小細胞肺癌患者）

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| CHARACTERISTIC | 10 MG/KG IPILIMUMAB + CONCURRENT PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 70 | 10 MG/KG IPILIMUMAB + SEQUENTIAL PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 68 | PLACEBO + PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 66 | TOTAL N = 204 |
| Gender | | | | |
| FEMALE | 17 (24.3) | 19 (27.9) | 17 (25.8) | 53 (26.0) |
| MALE | 53 (75.7) | 49 (72.1) | 49 (74.2) | 151 (74.0) |
| Race | | | | |
| ASIAN | 10 (14.3) | 10 (14.7) | 10 (15.2) | 30 (14.7) |
| BLACK/AFRICAN AMERICAN | 1 (1.4) | 2 (2.9) | 2 (3.0) | 5 (2.5) |
| OTHER: HISPANIC | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| WHITE | 58 (82.9) | 56 (82.4) | 54 (81.8) | 168 (82.4) |
| Age (Years) | | | | |
| N | 70 | 68 | 66 | 204 |
| Mean (SD) | 60.3 (10.12) | 60.6 (10.45) | 60.6 (10.16) | 60.5 (10.19) |
| Median | 59.0 | 61.0 | 62.0 | 61.0 |
| Min - Max | 36.0 - 82.0 | 36.0 - 88.0 | 36.0 - 82.0 | 36.0 - 88.0 |
| < 65 | 44 (62.9) | 44 (64.7) | 40 (60.6) | 128 (62.7) |
| >= 65 | 26 (37.1) | 24 (35.3) | 26 (39.4) | 76 (37.3) |
| Disease Stage at Study Entry | | | | |
| STAGE IIIB | 11 (15.7) | 7 (10.3) | 17 (25.8) | 35 (17.2) |
| STAGE IV | 59 (84.3) | 61 (89.7) | 49 (74.2) | 169 (82.8) |
| Cell Type | | | | |
| ADENOCARCINOMA | 35 (50.0) | 30 (44.1) | 38 (57.6) | 103 (50.5) |
| BRONCHO-ALVEOLAR CARCINOMA | 1 (1.4) | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.0) |
| LARGE CELL CARCINOMA | 6 (8.6) | 11 (16.2) | 7 (10.6) | 24 (11.8) |
| OTHER | 6 (8.6) | 4 (5.9) | 3 (4.5) | 13 (6.4) |
| SQUAMOUS CELL CARCINOMA | 21 (30.0) | 21 (30.9) | 15 (22.7) | 57 (27.9) |
| UNKNOWN | 1 (1.4) | 1 (1.5) | 3 (4.5) | 5 (2.5) |
| ECOG Performance Status | | | | |
| 0 | 19 (27.1) | 25 (36.8) | 15 (22.7) | 59 (28.9) |
| 1 | 51 (72.9) | 43 (63.2) | 51 (77.3) | 145 (71.1) |

### 曝露の状況（非小細胞肺癌患者）

治験薬の曝露状況は 3 群間で同様であった。

同時投与群では、すべての被験者が 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた。順次投与群では、治験薬を投与された 67 例のうち、59 例が 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた。1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた被験者において、投与回数の中央値は同時投与群と順次投与群でともに 4 回であり、4 回以上の Ipilimumab の投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 53.4%、順次投与群で 46.3%であった。Ipilimumab 又はプラセボの投与がスキップされた場合、導入期の投与が 4 回未満となる可能性があった。

対照群では、65 例全例が 1 回以上の Ipilimumab のプラセボの投与を受け、投与回数の中央値は

6 回であった。プラセボの投与回数が 10 回を超えた被験者が 2 例認められた。

維持期へ移行して 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた被験者は同時投与群で 23 例（投与回数 1～8 回）、順次投与群で 24 例（投与回数 1～7 回）であった。対照群では、維持期へ移行して 1 回以上の Ipilimumab のプラセボの投与を受けた被験者は 25 例（投与回数 1～7 回）であった。

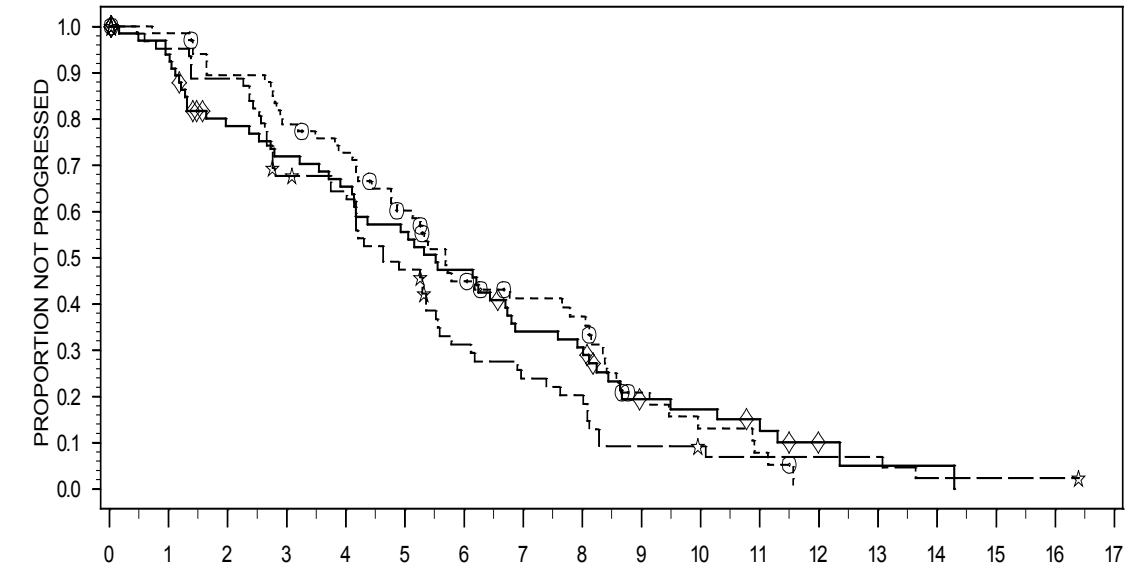
すべての被験者（同時投与群 71 例、順次投与群 67 例、対照群 65 例）が 1 回以上のパクリタキセル／カルボプラチンの投与を受け、投与回数の中央値は同時投与群で 4 回、順次投与群で 5 回、対照群で 6 回であった。4 回以上のパクリタキセルの投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 60.6%、順次投与群で 85.1%、対照群で 70.8%、4 回以上のカルボプラチンの投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 60.6%、順次投与群で 83.6%、対照群で 72.3%であった。

**有効性（非小細胞肺癌患者）**

有効性の結果は IRC の評価に基づき評価した。有効性の主な所見を以下に示す（表 2.7.6.13-3、表 2.7.6.13-4）：

- 主要評価項目である IRC 評価による irPFS について、順次投与群では対照群と比べて統計学的に有意な改善が認められたが（ハザード比：0.724、log-rank 検定による P=0.0473）、同時投与群では対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- IRC 評価による mWHO 規準に基づく PFS について、順次投与群では対照群と比べて統計学的に有意な改善が認められたが（ハザード比：0.691、log-rank 検定による P=0.0240）、同時投与群では対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- 本試験では OS の群間差に対する検出力は確保されていないが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロック時では対照群と比べて順次投与群で OS の改善が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータベースロック時でも同様の傾向が認められ、OS の中央値は順次投与群で 12.22 ヵ月、対照群で 8.28 ヵ月であった（ハザード比：0.866、log-rank 検定による P=0.2340）。
- 免疫関連効果判定規準及び mWHO 規準による奏効率は、対照群と比べて順次投与群で高かった（表 2.7.6.13-4）。

図 2.7.6.13-1 IRC評価によるirPFS（ランダム化例、非小細胞肺癌患者）




| GROUP | # OF EVENTS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Ipilimumab + Conc P/C | 55/70 | 5.52 (4.17 - 6.74) |
| Ipilimumab + Sequ P/C | 54/68 | 5.68 (4.76 - 7.79) |
| Placebo + P/C | 56/66 | 4.63 (4.14 - 5.52) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/041/ia07/blinded/analysis EXTRACT D[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE[redacted]

Note: Results as per 27-Aug-2010 data lock.

表 2.7.6.13-3 irPFS、PFS及びOS（ランダム化例、非小細胞肺癌患者）

| Efficacy Parameter | Treatment Arm<br>Arm A<br>Ipilimumab+<br>Concurrent P/C<br>(N=70) | Arm B<br>Ipilimumab+<br>Sequential P/C<br>(N=68) [a] | Arm C<br>Placebo+<br>P/C<br>(N=66) |
|---|---|---|---|
| **Primary Endpoint** | | | |
| **IRC irPFS** | | | |
| No. (%) of Events | 55 (78.6) | 54 (79.4) | 56 (84.8) |
| Median irPFS (months) | 5.52 | 5.68 | 4.63 |
| (95% CI) | (4.17, 6.74) | (4.76, 7.79) | (4.14, 5.52) |
| Hazard ratio (vs control) | 0.806 | 0.724 | -- |
| (95% CI) | (0.553, 1.174) | (0.495, 1.059) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.1302 | 0.0473 | -- |
| **Secondary Endpoint** | | | |
| **IRC PFS per mWHO** | | | |
| No. (%) of Events | 58 (82.9) | 56 (82.4) | 61 (92.4) |
| Median PFS (months) | 4.11 | 5.13 | 4.21 |
| (95% CI) | (2.76, 5.32) | (4.17, 5.72) | (2.76, 5.32) |
| Hazard ratio (vs control) | 0.882 | 0.691 | -- |
| (95% CI) | (0.612, 1.271) | (0.478, 0.999) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.2502 | 0.0240 | -- |
| **OS (Predefined final analysis dated 27-Aug-2010)** | | | |
| No. (%) of Events | 51 (72.9) | 51 (75.0) | 51 (77.3) |
| Median OS (months) | 9.69 | 12.22 | 8.28 |
| (95% CI) | (7.59, 12.48) | (9.26, 14.39) | (6.80, 12.39) |
| Hazard ratio (vs. control) | 0.988 | 0.866 | -- |
| (95% CI) | (0.669, 1.460) | (0.587, 1.278) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.4759 | 0.2340 | -- |

[a] One subject randomized to sequential arm was treated according to the concurrent arm. This subject is included in the sequential arm for efficacy (randomized) and in the concurrent arm for dosing and safety (treated).

Abbreviations: CI=confidence interval; IRC=independent review committee; irPFS=immune-related progression-free survival; mWHO=modified World Health Organization; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

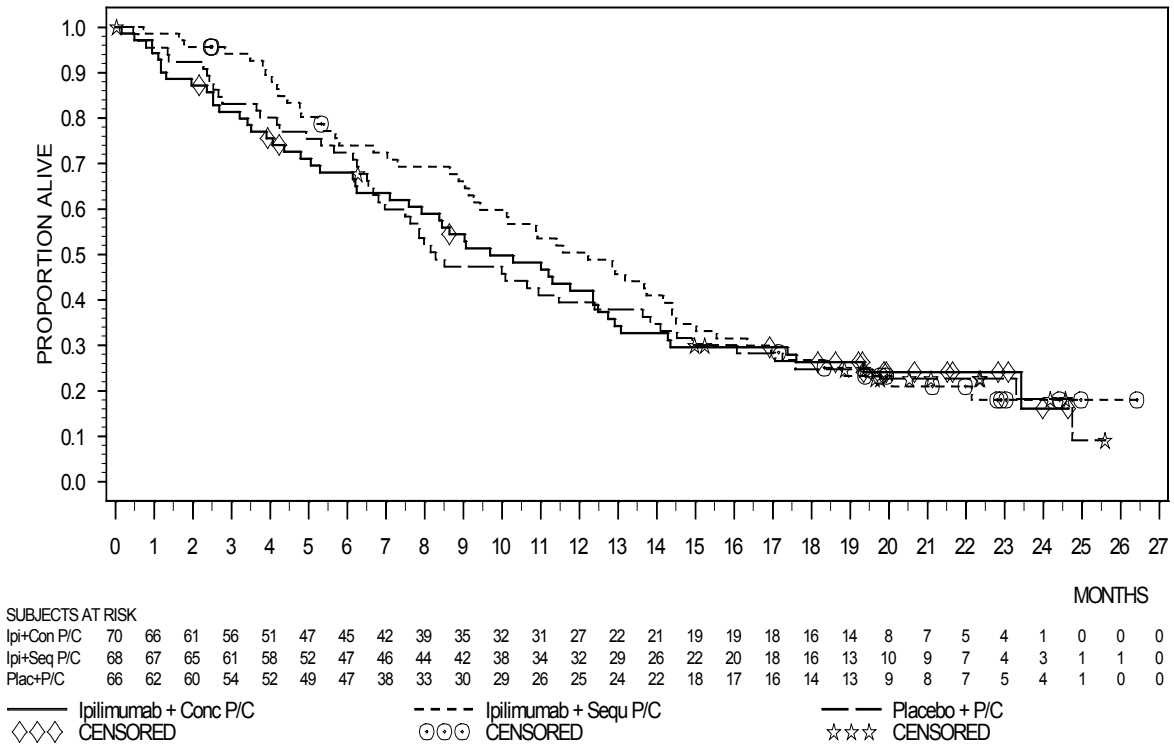
表 2.7.6.13-4 奏効率、病勢コントロール率及び奏効期間（ランダム化例、非小細胞肺癌患者）

| Efficacy Parameter | Treatment Arm<br>Arm A<br>Ipilimumab+<br>Concurrent P/C<br>(N=70) | Arm B<br>Ipilimumab+<br>Sequential P/C<br>(N=68) [a] | Arm C<br>Placebo+<br>P/C<br>(N=66) |
|---|---|---|---|
| **Secondary Endpoints** | | | |
| **Tumor Response per irResponse Criteria** | | | |
| irBORR, N (%) | 15 (21.4) | 22 (32.4) | 12 (18.2) |
| (95% CI) | (12.5, 32.9) | (21.5, 44.8) | (9.8, 29.6) |
| irDCR, N (%) | 49 (70.0) | 59 (86.8) | 54 (81.8) |
| (95% CI) | (57.9, 80.4) | (76.4, 93.8) | (70.4, 90.2) |
| irDoR Median in months | 6.70 | 5.55 | 4.01 |
| (95% CI) | (4.21, 8.51) | (4.27, 6.74) | (4.01, 5.72) |
| **Tumor Response per mWHO** | | | |
| BORR, N (%) | 15 (21.4) | 22 (32.4) | 9 (13.6) |
| (95% CI) | (12.5, 32.9) | (21.5, 44.8) | (6.4, 24.3) |
| DCR, N (%) | 40 (57.1) | 53 (77.9) | 48 (72.7) |
| (95% CI) | (44.7, 68.9) | (66.2, 87.1) | (60.4, 83.0) |
| DoR Median in months | 5.42 | 5.55 | 4.01 |
| (95% CI) | (4.21, 7.43) | (4.27, 6.74) | (3.94, 5.59) |

[a] One subject randomized to sequential arm was treated according to the concurrent arm. This subject is included in the sequential arm for efficacy (randomized) and in the concurrent arm for dosing and safety (treated).

Abbreviations: CI=confidence interval; BORR= best overall response rate; DCR= disease control rate; DoR=duration of response; irBORR=immune-related best overall response rate; irDCR=immune-related disease control rate; irDoR=immune-related duration of response; mWHO=modified World Health Organization.

図 2.7.6.13-2 OS（ランダム化例、非小細胞肺癌患者）




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Ipilimumab + Conc P/C | 51/70 | 9.69 (7.59 - 12.5) |
| Ipilimumab + Sequ P/C | 51/68 | 12.2 (9.26 - 14.4) |
| Placebo + P/C | 51/66 | 8.28 (6.80 - 12.4) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/041/fa01/blinded/analysis EXTRACT D[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE:[redacted]

## 安全性（非小細胞肺癌患者）

Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用投与時の安全性の結果は、Ipilimumab 及びパクリタキセル／カルボプラチンの単独投与時の結果と同様であり、わずかな毒性の増加が認められたのみであった。パクリタキセル／カルボプラチンとの併用により、Ipilimumab と関連する irAE の種類、発現割合及び重症度は変化しなかった。また、パクリタキセル／カルボプラチンの典型的な毒性（末梢性ニューロパチー、血液毒性など）も対照群と比べて Ipilimumab 投与群で増加しなかった。同時投与群と順次投与群の安全性の結果は同様であった（表 2.7.6.13-5）。安全性の主な所見を以下に示す：

- 有害事象はほぼすべての被験者で認められ（同時投与群 100%、順次投与群 95.5%、対照群 98.5%）、Grade 3～4 の有害事象の発現割合は同時投与群で 56.3%、順次投与群で 53.7%、対照群で 40.0%、Grade 5 の有害事象の発現割合は同時投与群で 28.2%、順次投与群で 22.4%、対照群で 27.7%であった。ほとんどの Grade 5 の有害事象は治験薬との関連性が否定され、疾患進行と関連していた。

- 最もよくみられた（35%以上）有害事象は脱毛症（同時投与群 38.0%、順次投与群 47.8%、対照群 47.7%）及び疲労（同時投与群 36.6%、順次投与群 38.8%、対照群 36.9%）であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、同時投与群で 78.9%、順次投与群で 83.6%、対照群で 83.1%であった。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」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、同時投与群で 22.5%、順次投与群で 10.4%、対照群で 12.3%であった。最も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、脱毛症、悪心、疲労及び下痢であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、同時投与群で 69.0%、順次投与群で 53.7%、対照群で 50.8%であった。同時投与群及び順次投与群で最もよくみられた重篤な有害事象は下痢（同時投与群 9.9%、順次投与群 7.5%）であり、対照群で最もよくみられた重篤な有害事象は肺の悪性新生物（7.7%）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、同時投与群で 28.2%、順次投与群で 19.4%、対照群で 16.9%であった。
- 試験期間中の死亡例の割合は、同時投与群で 73.2%、順次投与群で 74.6%、対照群で 78.5%であった。いずれの投与群でも、死亡理由のほとんどは疾患進行であった。
    - 治験薬と関連のある死亡（死亡理由が治験薬の毒性と報告された死亡又は治験薬と関連のある Grade 5 の重篤な有害事象）は 5 例に認められた。同時投与群では中毒性表皮壊死融解症による死亡が 1 例、疾患進行による死亡が 1 例に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。順次投与群では丹毒による死亡が 1 例に認められ、対照群では発熱性好中球減少症及び低血圧による死亡が 1 例、肺出血による死亡が 1 例に認められた。
    - また、治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち、治験責任医師により Grade 3 と報告されたが治験依頼者により死亡に至った有害事象と判断された事象が 2 例（同時投与群における多形紅斑 1 例、順次投与群におけるギラン・バレー症候群の疑いのある Grade 3 の単麻痺及び Grade 4 の髄膜炎 1 例）に認められた。
- irAE の発現割合は、同時投与群で 64.8%、順次投与群で 65.7%、対照群で 55.4%であった。最もよくみられた irAE は皮膚 irAE であり、次いで消化管 irAE 及び肝臓 irAE が多く認められた。内分泌系及び神経系 irAE の発現割合は低かった。ほとんどの皮膚 irAE の重症度は低かった。
- Grade 3 以上の皮膚 irAE の発現割合は、同時投与群で 5.6%、順次投与群で 3.0%、対照群で 1.5%であり、最もよくみられた事象は脱毛症及び発疹であった。Grade 3 以上の消化管 irAE の発現割合は、同時投与群で 7.0%、順次投与群で 6.0%、対照群で 3.1%であり、最もよくみられた事象は下痢であった。Grade 3 以上の肝臓 irAE の発現割合は、同時投与群で 2.8%、順次投与群で 3.0%、対照群で 0%であり、最もよくみられた事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加であった（表 2.7.6.13-6）。

- パクリタキセル／カルボプラチンの典型的な毒性（対照群における発現割合が 15%を超える毒性）の発現率は、Ipilimumab 投与群でわずかに上昇したのみであった（表 2.7.6.13-7）。

表 2.7.6.13-5　安全性の要約（非小細胞肺癌患者）

| | Number of subjects (%) Worst CTC grade | | |
|---|---|---|---|
| | **Ipilimumab+ Concurrent P/C (N=71)** [a] | **Ipilimumab+ Sequential P/C (N=67)** | **Placebo+P/C (N=65)** |
| **Death** | 52 (73.2) | 50 (74.6) | 51 (78.5) |
| Within 30 Days of Last Dose of Study Therapy | 11 (15.5) | 7 (10.4) | 8 (12.3) |
| Within 70 Days of Last Dose of Study Therapy | 21 (29.6) | 16 (23.9) | 18 (27.7) |
| **SAEs** | 49 (69.0) | 36 (53.7) | 33 (50.8) |
| Grade 3 | 17 (23.9) | 16 (23.9) | 9 (13.8) |
| Grade 4 | 10 (14.1) | 4 (6.0) | 5 (7.7) |
| Grade 5 | 20 (28.2) | 15 (22.4) | 18 (27.7) |
| Drug Related | 20 (28.2) | 13 (19.4) | 11 (16.9) |
| Drug Related (Grade 5) | 2 (2.8) | 1 (1.5) | 2 (3.1) |
| **AEs Leading to Discontinuation** | 28 (39.4) | 19 (28.4) | 15 (23.1) |
| Drug Related (Any Grade) | 16 (22.5) | 7 (10.4) | 8 (12.3) |
| Drug Related (Grade 3) | 9 (12.7) | 6 (9.0) | 4 (6.2) |
| Drug Related (Grade 4) | 1 (1.4) | 0 | 0 |
| Drug Related (Grade 5) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.5) |
| **AEs** | 71 (100) | 64 (95.5) | 64 (98.5) |
| Grade 3-4 | 40 (56.3) | 36 (53.7) | 26 (40.0) |
| Drug Related (Any Grade) | 56 (78.9) | 56 (83.6) | 54 (83.1) |
| Drug Related (Grade 3-4) | 29 (40.8) | 26 (38.8) | 24 (36.9) |
| Drug Related (Grade 5) | 2 (2.8) | 1 (1.5) | 2 (3.1) |

[a] One subject randomized to sequential arm was treated according to the concurrent arm. This subject is included in the sequential arm for efficacy (randomized) and in the concurrent arm for dosing and safety (treated).

Abbreviations: AE=adverse event; C=carboplatin; CTC=common toxicity criteria; P=paclitaxel; SAE=serious adverse event.

表 2.7.6.13-6 最もよくみられた（5%以上）irAE（非小細胞肺癌患者）

| | Number of subjects (%) Worst CTC grade | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Concurrent Arm (N=71) | | | Sequential Arm (N=67) | | | Control Arm (N=65) | | |
| | Total | Gr 3 | Gr 4 | Total | Gr 3 | Gr 4 | Total | Gr 3 | Gr 4 |
| **Any irAE** | 46 (64.8) | 13 (18.3) | 1 (1.4) | 44 (65.7) | 7 (10.4) | 0 | 36 (55.4) | 4 (6.2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 40 (56.3) | 3 (4.2) | 0 | 36 (53.7) | 2 (3.0) | 0 | 32 (49.2) | 1 (1.5) | 0 |
| 脱毛症 | 24 (33.8) | 0 | 0 | 30 (44.8) | 0 | 0 | 30 (46.2) | 0 | 0 |
| 発疹 | 20 (28.2) | 2 (2.8) | 0 | 9 (13.4) | 2 (3.0) | 0 | 6 (9.2) | 1 (1.5) | 0 |
| そう痒症 | 12 (16.9) | 0 | 0 | 5 (7.5) | 0 | 0 | 4 (6.2) | 1 (1.5) | 0 |
| 胃腸障害 | 21 (29.6) | 5 (7.0) | 0 | 16 (23.9) | 4 (6.0) | 0 | 12 (18.5) | 2 (3.1) | 0 |
| 下痢 | 21 (29.6) | 5 (7.0) | 0 | 15 (22.4) | 3 (4.5) | 0 | 11 (16.9) | 2 (3.1) | 0 |
| 臨床検査 | 5 (7.0) | 2 (2.8) | 0 | 7 (10.4) | 1 (1.5) | 2 (3.0) | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
| ALT 増加 | 4 (5.6) | 2 (2.8) | 0 | 5 (7.5) | 1 (1.5) | 0 | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
| AST 増加 | 4 (5.6) | 2 (2.8) | 0 | 4 (6.0) | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
| 免疫系障害 | 4 (5.6) | 2 (2.8) | 1 (1.4) | 3 (4.5) | 0 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 |

Note: An immune-related adverse event (irAE) is defined as any adverse event associated with drug exposure and consistent with an immune-mediated event.

Abbreviation: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTC=common toxicity criteria; Gr=grade; irAE=immune-related adverse event.

表 2.7.6.13-7 最もよくみられた（15%以上）治験薬と関連のある有害事象（非小細胞肺癌患者）

| | Concurrent Arm (N=71)[a] | | | Sequential Arm (N=67) | | | Placebo Arm (N=65) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) |
| 脱毛症 | 24 (33.8) | 0 | 0 | 30 (44.8) | 0 | 0 | 30 (46.2) | 0 | 0 |
| 悪心 | 19 (26.8) | 1 (1.4) | 0 | 22 (32.8) | 1 (1.5) | 0 | 21 (32.3) | 1 (1.5) | 0 |
| 疲労 | 20 (28.2) | 5 (7.0) | 1 (1.4) | 16 (23.9) | 3 (4.5) | 0 | 17 (26.2) | 3 (4.6) | 0 |
| 下痢 | 21 (29.6) | 5 (7.0) | 0 | 15 (22.4) | 3 (4.5) | 0 | 11 (16.9) | 2 (3.1) | 0 |
| 嘔吐 | 13 (18.3) | 1 (1.4) | 0 | 12 (17.9) | 1 (1.5) | 0 | 11 (16.9) | 1 (1.5) | 0 |
| 便秘 | 4 (5.6) | 0 | 0 | 6 (9.0) | 0 | 0 | 10 (15.4) | 1 (1.5) | 0 |
| 関節痛 | 11 (15.5) | 0 | 0 | 9 (13.4) | 1 (1.5) | 0 | 7 (10.8) | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー[b] | 6 (8.5) | 0 | 0 | 13 (19.4) | 0 | 0 | 8 (12.3) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー[b] | 10 (14.1) | 1 (1.4) | 0 | 7 (10.4) | 0 | 0 | 16 (24.6) | 1 (1.5) | 0 |
| 貧血 | 16 (22.5) | 3 (4.2) | 0 | 16 (23.9) | 3 (4.5) | 0 | 15 (23.1) | 5 (7.7) | 0 |
| 好中球減少症 | 10 (14.1) | 2 (2.8) | 7 (9.9) | 10 (14.9) | 1 (1.5) | 0 | 14 (21.5) | 6 (9.2) | 4 (6.2) |
| 血小板減少症 | 10 (14.1) | 3 (4.2) | 3 (4.2) | 11 (16.4) | 4 (6.0) | 0 | 10 (15.4) | 4 (6.2) | 1 (1.5) |
| Deaths Due to Study Drug Toxicity, N (%) | | 2 (2.8) | | | 1 (1.5) | | | 2 (3.1) | |

[a] One subject randomized to sequential arm was treated according to the concurrent arm. This subject is included in the sequential arm for efficacy (randomized) and in the concurrent arm for dosing and safety (treated).

[b] As reported by the investigators (standardized MedDRA query term scope). There is no overlapping between the events of peripheral neuropathy and peripheral sensory neuropathy.

Note: The drug-related AEs selected were ≥15% in the control arm in either NSCLC, SCLC or both population groups.

Abbreviations: ipi=ipilimumab.

### 免疫原性（非小細胞肺癌患者）

Ipilimumab 投与群のうち、いずれかの時点で ADA が陽性であった被験者は 11 例（8%）認められた。11 例中 8 例はベースラインの時点で陽性であり、試験期間中に抗体価の上昇は認められなかった。これらの 8 例では、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用時に Grade 1 のそう痒症又は発疹が 2 例、Grade 2 のそう痒症が 2 例に認められた。これらの事象により Ipilimumab の投与は中止されなかった。他の 4 例には過敏症を示唆する有害事象は認められなかった。ADA が陽性であった 11 例と陰性であった被験者で安全性の結果に差は認められなかった。いずれかの時点で ADA が陽性であった被験者の割合（8%）及び ADA がベースライン時は陰性であり、ベースライン後に陽性となった被験者の割合（2.5%）は、これまでの試験の結果と同様であった。

### 薬物動態（非小細胞肺癌患者）

定常状態における Ipilimumab のトラフ濃度の幾何平均値は投与群間で同様であった。

### 健康関連 QOL（非小細胞肺癌患者）

ベースライン時の回答率は EORTC QLQ-C30 質問票（91～95%）と QLQ-LC13 質問票（87～91%）でともに高く、いずれの投与群でも Week 24 まで回答率は 50%を上回っていた。

EORTC QLQ-C30 質問票の健康状態／QOL の総合評価では、Week 24 におけるベースラインからの平均変化量は同時投与群で−1.4、順次投与群で 2.9、対照群で 3.0 であり、ベースライン値が維持されていた。

EORTC QLQ-LC13 質問票の評価では、Week 24 の呼吸困難、咳嗽、喀血、嚥下障害、胸痛、上肢痛及びその他の部位の疼痛のスコアの平均変化量について、すべての投与群でベースラインからの軽度～中等度の改善が認められた。脱毛症及び末梢性ニューロパチーのスコアの平均変化量では、すべての投与群でベースラインからの悪化が認められた。

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性（小細胞肺癌患者）

被験者の内訳を表 2.7.6.13-8 に示した。20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までに米国、欧州及びインドの 61 施設で 164 例が登録され、130 例（同時投与群 43 例、順次投与群 42 例、対照群 45 例）がランダム化された。同時投与群及び対照群の各 1 例は投与を受けなかった（理由不明）。

ランダム化されなかった被験者のほとんど（34 例中 33 例）は、選択基準を満たさなかったことが理由であった。

表 2.7.6.13-8 被験者の内訳（小細胞肺癌患者）

| | Concurrent Arm | Sequential Arm | Control Arm | Total |
|---|---|---|---|---|
| Enrolled | -- | -- | -- | 164 |
| Randomized | 43 | 42 | 45 | 130 |
| Treated | 42 | 42 | 44 | 128 |
| Still on treatment | 2 (4.8) | 0 | 1 (2.3) | 3 (2.3) |
| Off treatment | 40 (95.2) | 42 (100.0) | 43 (97.7) | 125 (97.7) |
| Reason Off Treatment (>5%) | | | | |
| Disease Progression | 14 (33.3) | 27 (64.3) | 23 (52.3) | 64 (50.0) |
| Death | 10 (23.8) | 4 (9.5) | 3 (6.8) | 17 (13.3) |
| Completed Treatment in Treatment Phase | 7 (16.7) | 7 (16.7) | 9 (20.5) | 23 (18.0) |
| Adverse event | 3 (7.1) | 2 (4.8) | 4 (9.1) | 9 (7.0) |

Percentages are based on the number of subjects treated.

人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.6.13-9 に示した。ランダム化された 130 例のうち、男性は 98 例（75.4%）、女性は 32 例（24.6%）であった。被験者のほとんどが白人（97.7%）であり、年齢の平均値は 58.5 歳であった。ほとんどの被験者は進展型小細胞肺癌患者（同時投与群と順次投与群の全例、対照群の 97.8%）であり、対照群の 1 例は再発性小細胞肺癌患者であった。ほとんどの被験者は ECOG PS が 1（同時投与群 79.1%、順次投与群 73.8%、対照群 73.3%）であった。65 歳以上の被験者の割合を除き、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は 3 群間で同様であった。ベースライン時の特性は、同様の条件で実施したこれまでの試験と一致していた。

表 2.7.6.13-9 人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ランダム化例、小細胞肺癌患者）

| | NUMBER OF SUBJECTS (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| CHARACTERISTIC | 10 MG/KG IPILIMUMAB + CONCURRENT PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 43 | 10 MG/KG IPILIMUMAB + SEQUENTIAL PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 42 | PLACEBO + PACLITAXEL/ CARBOPLATIN N = 45 | TOTAL N = 130 |
| Gender | | | | |
| FEMALE | 10 (23.3) | 10 (23.8) | 12 (26.7) | 32 (24.6) |
| MALE | 33 (76.7) | 32 (76.2) | 33 (73.3) | 98 (75.4) |
| Race | | | | |
| ASIAN | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| BLACK/AFRICAN AMERICAN | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| OTHER: HISPANIC | 0 | 0 | 1 (2.2) | 1 (0.8) |
| WHITE | 41 (95.3) | 42 (100.0) | 44 (97.8) | 127 (97.7) |
| Age (Years) | | | | |
| N | 43 | 42 | 45 | 130 |
| Mean (SD) | 58.0 (7.34) | 58.9 (8.65) | 58.8 (7.54) | 58.5 (7.80) |
| Median | 57.0 | 58.5 | 58.0 | 58.0 |
| Min - Max | 44.0 - 80.0 | 43.0 - 80.0 | 42.0 - 82.0 | 42.0 - 82.0 |
| < 65 | 35 (81.4) | 29 (69.0) | 36 (80.0) | 100 (76.9) |
| >= 65 | 8 (18.6) | 13 (31.0) | 9 (20.0) | 30 (23.1) |
| Disease Stage at Study Entry | | | | |
| EXTENSIVE | 43 (100.0) | 42 (100.0) | 44 (97.8) | 129 (99.2) |
| RECURRENT DISEASE | 0 | 0 | 1 (2.2) | 1 (0.8) |
| Cell Type | | | | |
| OTHER | 2 (4.7) | 2 (4.8) | 0 | 4 (3.1) |
| SMALL CELL CARCINOMA | 41 (95.3) | 38 (90.5) | 45 (100.0) | 124 (95.4) |
| UNKNOWN | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (0.8) |
| NOT REPORTED | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (0.8) |
| ECOG Performance Status | | | | |
| 0 | 8 (18.6) | 11 (26.2) | 12 (26.7) | 31 (23.8) |
| 1 | 34 (79.1) | 31 (73.8) | 33 (73.3) | 98 (75.4) |
| 2 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) |

曝露の状況（小細胞肺癌患者）

治験薬の曝露状況は 3 群間で同様であった。

同時投与群では、42 例全例が 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた。順次投与群では、治験薬を投与された 42 例のうち、41 例が 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた。1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた被験者において、投与回数の中央値は同時投与群と順次投与群でともに 4 回であり、4 回以上の Ipilimumab の投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 61.9%、順次投与群で 66.7%であった。Ipilimumab 又はプラセボの投与がスキップされた場合、導入期の投与が 4 回未満となる可能性があった。

対照群では、44 例全例が 1 回以上の Ipilimumab のプラセボの投与を受け、投与回数の中央値は 6 回であった。プラセボの投与回数が 10 回を超えた被験者が 1 例認められた。

維持期へ移行して 1 回以上の Ipilimumab の実薬の投与を受けた被験者は同時投与群で 12 例（投

与回数 1～8 回)、順次投与群で 15 例（投与回数 1～3 回）であった。対照群では、維持期へ移行して 1 回以上の Ipilimumab のプラセボの投与を受けた被験者は 14 例（投与回数 1～5 回）であった。

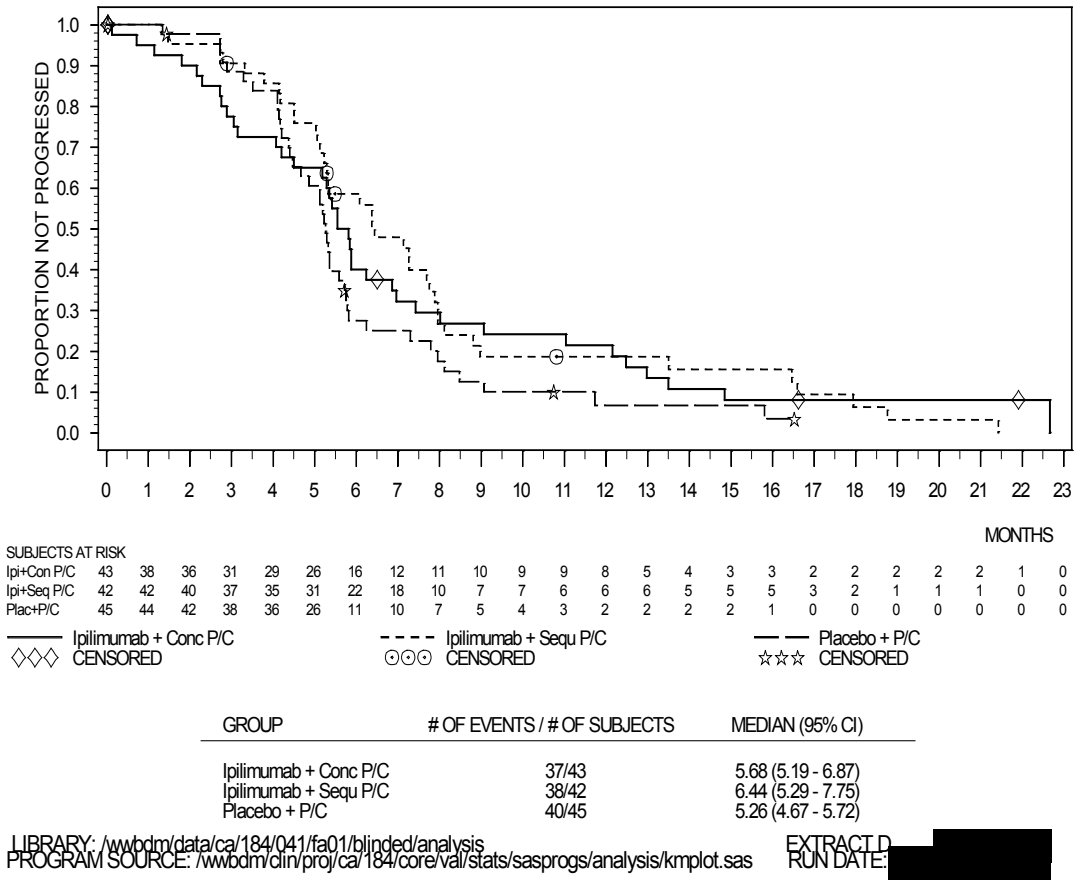
すべての被験者（同時投与群 42 例、順次投与群 42 例、対照群 44 例）が 1 回以上のパクリタキセル／カルボプラチンの投与を受け、投与回数の中央値は同時投与群で 5 回、順次投与群で 6 回、対照群で 6 回であった。4 回以上のパクリタキセルの投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 69.0%、順次投与群で 95.2%、対照群で 86.4%、4 回以上のカルボプラチンの投与を受けた被験者の割合は同時投与群で 69.0%、順次投与群で 95.2%、対照群で 86.4%であった。

**有効性（小細胞肺癌患者）**

有効性の結果は IRC の評価に基づき評価した。小細胞肺癌患者を対象とした評価はいずれも副次評価項目であり、群間差に対する検出力は確保されていなかった。有効性の主な所見を以下に示す（表 2.7.6.13-10、表 2.7.6.13-11）：

- irPFS の中央値は順次投与群で 6.44 ヵ月、対照群で 5.26 ヵ月であり、対照群と比べて順次投与群で統計学的に有意な改善が認められたが（ハザード比：0.640、log-rank 検定による P=0.0282)、同時投与群では対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- mWHO 規準に基づく PFS について、同時投与群及び順次投与群のいずれも対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベースロック時における OS の中央値は順次投与群で 12.94 ヵ月、対照群で 9.92 ヵ月であり、順次投与群で改善が認められた（ハザード比：0.753)。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベースロック時でも同様の傾向が認められ、対照群に対する順次投与群の OS のハザード比は 0.756 であった。

図 2.7.6.13-3 IRC評価によるirPFS（ランダム化例、小細胞肺癌患者）




| GROUP | # OF EVENTS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Ipilimumab + Conc P/C | 37/43 | 5.68 (5.19 - 6.87) |
| Ipilimumab + Sequ P/C | 38/42 | 6.44 (5.29 - 7.75) |
| Placebo + P/C | 40/45 | 5.26 (4.67 - 5.72) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/041/fa01/blinded/analysis EXTRACT D[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE:[redacted]

Note: Results as per [redacted] 20[redacted] data lock.

表 2.7.6.13-10 irPFS、PFS及びOS（ランダム化例、小細胞肺癌患者）

| | Treatment Arm | | |
|---|---|---|---|
| **Efficacy Parameter** | **Concurrent Arm (N=43)** | **Sequential Arm (N=42)** | **Control Arm (N=45)** |
| **IRC irPFS per irRC** | | | |
| No. (%) of Events | 37 (86.0) | 38 (90.5) | 40 (88.9) |
| Median irPFS (months) | 5.68 | 6.44 | 5.26 |
| (95% CI) | (5.19, 6.87) | (5.29, 7.75) | (4.67, 5.72) |
| Hazard ratio | 0.751 | 0.640 | -- |
| (95% CI) (vs. control) | (0.475, 1.188) | (0.403, 1.016) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.1098 | 0.0282 | -- |
| **IRC PFS per mWHO criteria** | | | |
| No. (%) of Events | 37 (86.0) | 39 (92.9) | 40 (88.9) |
| Median PFS (months) | 3.89 | 5.22 | 5.19 |
| (95% CI) | (2.89, 5.85) | (4.14, 6.57) | (4.40, 5.59) |
| Hazard ratio | 0.933 | 0.927 | -- |
| (95% CI) (vs. control) | (0.588, 1.481) | (0.591, 1.453) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.3846 | 0.3700 | -- |
| **OS (Predefined final analysis dated 27-Aug-2010)** | | | |
| No. (%) of Events | 33 (76.7) | 31 (73.8) | 35 (77.8) |
| Median OS (months) | 9.13 | 12.94 | 9.92 |
| (95% CI) | (6.67, 12.98) | (7.89, 16.46) | (8.64, 11.73) |
| Hazard ratio | 0.947 | 0.753 | -- |
| (95% CI) (vs. control) | (0.585, 1.536) | (0.461, 1.232) | |
| Log-rank P value (vs. control) | 0.4132 | 0.1287 | -- |

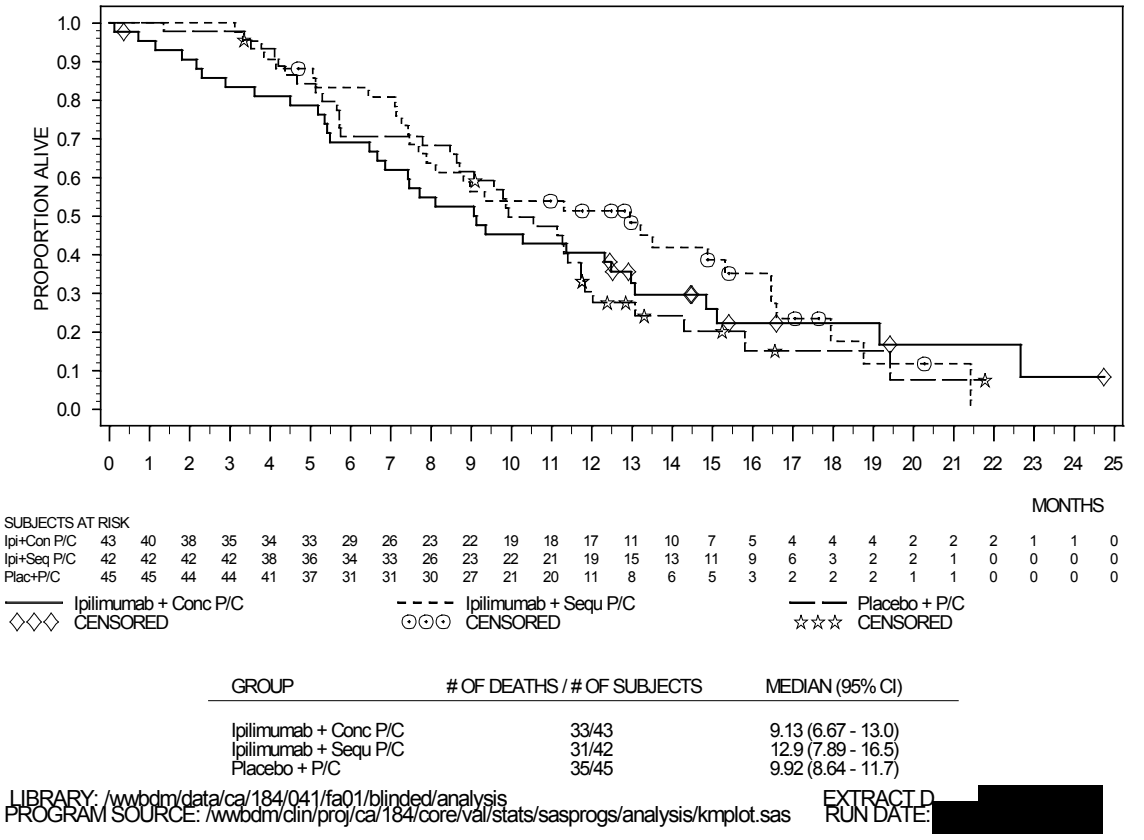
Abbreviations: CI=confidence interval; IRC=independent review committee; irPFS=immune-related progression-free survival; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

表 2.7.6.13-11　奏効率、病勢コントロール率及び奏効期間（ランダム化例、小細胞肺癌患者）

| | Treatment Arm | | |
|---|---|---|---|
| **Efficacy Parameter** | **Concurrent Arm (N=43)** | **Sequential Arm (N=42)** | **Control Arm (N=45)** |
| **Secondary Endpoints** | | | |
| **Tumor Response per irRC** | | | |
| irBORR, N (%) | 21 (48.8) | 30 (71.4) | 24 (53.3) |
| (95% CI) | (33.3, 64.5) | (55.4, 84.3) | (37.9, 68.3) |
| irDCR, N (%) | 35 (81.4) | 39 (92.9) | 43 (95.6) |
| (95% CI) | (66.6, 91.6) | (80.5, 98.5) | (84.9, 99.5) |
| irDoR Median in months | 5.95 | 5.78 | 4.21 |
| (95% CI) | (4.53, 10.8) | (4.44, 6.67) | (3.91, 6.41) |
| **Tumor Response per mWHO criteria** | | | |
| BORR, N (%) | 14 (32.6) | 24 (57.1) | 22 (48.9) |
| (95% CI) | (19.1, 48.5) | (41.0, 72.3) | (33.7, 64.2) |
| DCR, N (%) | 30 (69.8) | 34 (81.0) | 42 (93.3) |
| (95% CI) | (53.9, 82.8) | (65.9, 91.4) | (81.7, 98.6) |
| DoR Median in months | 7.62 | 5.78 | 4.21 |
| (95% CI) | (4.90, 11.1) | (3.94, 6.57) | (3.91, 5.95) |

Abbreviations: CI=confidence interval; BORR= best overall response rate; DCR= disease control rate; DoR=duration of response; irBORR=immune-related best overall response rate; irDCR=immune-related disease control rate; irDoR=immune-related duration of response; irRC=immune-related response criteria.

図 2.7.6.13-4 OS（ランダム化例、小細胞肺癌患者）




| GROUP | # OF DEATHS / # OF SUBJECTS | MEDIAN (95% CI) |
|---|---|---|
| Ipilimumab + Conc P/C | 33/43 | 9.13 (6.67 - 13.0) |
| Ipilimumab + Sequ P/C | 31/42 | 12.9 (7.89 - 16.5) |
| Placebo + P/C | 35/45 | 9.92 (8.64 - 11.7) |

LIBRARY: /wwbdm/data/ca/184/041/fa01/blinded/analysis EXTRACT D[redacted]
PROGRAM SOURCE: /wwbdm/clin/proj/ca/184/core/val/stats/sasprogs/analysis/kmplot.sas RUN DATE:[redacted]

## 安全性（小細胞肺癌患者）

小細胞肺癌患者における Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用投与時の安全性の結果は、非小細胞肺癌患者における結果と一致していた。同時投与群と順次投与群の安全性の結果は同様であった（表 2.7.6.13-12）。安全性の主な所見を以下に示す：

- 有害事象はほぼすべての被験者で認められ（同時投与群 97.6%、順次投与群 95.2%、対照群 97.7%）、Grade 3～4 の有害事象の発現割合は同時投与群で 45.2%、順次投与群で 52.4%、対照群で 43.2%、Grade 5 の有害事象の発現割合は同時投与群で 28.6%、順次投与群で 16.7%、対照群で 15.9%であった。1 例を除き、Grade 5 の有害事象は治験薬との関連性が否定され、疾患進行と関連していた。
- 最もよくみられた有害事象は脱毛症（同時投与群 57.1%、順次投与群 69.0%、対照群 63.6%）及び疲労（同時投与群 35.7%、順次投与群 35.7%、対照群 43.2%）であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、同時投与群で 85.7%、順次投与群で 95.2%、対照群で 90.9%であった。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、「皮膚および皮下組織障害」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、同時投与群で 21.4%、順

次投与群で 16.7%、対照群で 15.9%であった。最もよくみられた（25%以上）治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、脱毛症及び疲労であった。

- 重篤な有害事象の発現割合は、同時投与群で 59.5%、順次投与群で 50.0%、対照群で 45.5%であった。いずれの投与群でも最もよくみられた重篤な有害事象は肺の悪性新生物であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、同時投与群で 23.8%、順次投与群で 28.6%、対照群で 13.6%であった。
- 試験期間中の死亡例の割合は、同時投与群で 78.6%、順次投与群で 73.8%、対照群で 79.5%であった。いずれの投与群でも、死亡理由のほとんどは疾患進行であった。治験薬と関連のある Grade 5 の重篤な有害事象（肝毒性）が同時投与群で 1 例に認められた。順次投与群及び対照群では治験薬と関連のある死亡は認められなかった。
- irAE の発現割合は、同時投与群で 71.4%、順次投与群で 88.1%、対照群で 70.5%であった。最もよくみられた irAE は皮膚 irAE であり、次いで消化管 irAE 及び肝臓 irAE が多く認められた。内分泌系及び神経系 irAE の発現割合は低かった。ほとんどの皮膚 irAE の重症度は低かった。
- Grade 3 以上の皮膚 irAE の発現割合は、同時投与群で 9.5%、順次投与群で 2.4%、対照群で 2.3%であり、最もよくみられた事象は脱毛症、発疹及びそう痒症であった。Grade 3 以上の消化管 irAE の発現割合は、同時投与群で 4.8%、順次投与群で 11.9%、対照群で 4.5%であり、最もよくみられた事象は下痢であった。Grade 3 以上の肝臓 irAE の発現割合は、同時投与群で 11.4%、順次投与群で 4.8%、対照群で 0%であり、最もよくみられた事象は AST 及び ALT の増加であった（表 2.7.6.13-13）。
- パクリタキセル／カルボプラチンの典型的な毒性（対照群における発現割合が 15%を超える毒性）の発現率は、Ipilimumab 投与群でわずかに上昇したのみであった（表 2.7.6.13-14）。

表 2.7.6.13-12　安全性の要約（小細胞肺癌患者）

| | Number of subjects (%) Worst CTC grade | | |
|---|---|---|---|
| | **Concurrent Arm (N=42)** | **Sequential Arm (N=42)** | **Control Arm (N=44)** |
| **Death** | 33 (78.6) | 31 (73.8) | 35 (79.5) |
| Within 30 Days of Last Dose of Study Therapy | 6 (14.3) | 2 (4.8) | 1 (2.3) |
| Within 70 Days of Last Dose of Study Therapy | 13 (31.0) | 7 (16.7) | 8 (18.2) |
| **SAEs** | 25 (59.5) | 21 (50.0) | 20 (45.5) |
| Grade 3 | 7 (16.7) | 6 (14.3) | 4 (9.1) |
| Grade 4 | 3 (7.1) | 4 (9.5) | 4 (9.1) |
| Grade 5 | 12 (28.6) | 7 (16.7) | 7 (15.9) |
| Drug Related | 10 (23.8) | 12 (28.6) | 6 (13.6) |
| Drug Related (Grade 5) | 1 (2.4) | 0 | 0 |
| **AEs Leading to Discontinuation** | 14 (33.3) | 13 (31.0) | 12 (27.3) |
| Drug Related (Any Grade) | 9 (21.4) | 7 (16.7) | 7 (15.9) |
| Drug Related (Grade 3) | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 4 (9.1) |
| Drug Related (Grade 4) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 0 |
| Drug Related (Grade 5) | 1 (2.4) | 0 | 0 |
| **AEs** | 41 (97.6) | 40 (95.2) | 43(97.7) |
| Grade 3-4 | 19 (45.2) | 22 (52.4) | 19 (43.7) |
| Drug Related (Any Grade) | 36 (85.7) | 40 (95.2) | 40 (90.9) |
| Drug Related (Grade 3-4) | 18 (42.9) | 21 (50.0) | 13 (29.5) |
| Drug Related (Grade 5) | 1 (2.4) | 0 | 0 |

Abbreviations: AE=adverse event; C=carboplatin; irAE=immune-related adverse events; P=paclitaxel; SAE=serious adverse event.

表 2.7.6.13-13 最もよくみられた（5%以上）irAE（小細胞肺癌患者）

| | Number of subjects (%) Worst CTC grade | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Concurrent Arm (N=42) | | | Sequential Arm (N=42) | | | Control Arm (N=44) | | |
| | Total | Gr 3 | Gr 4 | Total | Gr 3 | Gr 4 | Total | Gr 3 | Gr 4 |
| **Any irAE** | 30 (71.4) | 7 (16.7) | 2 (4.8) | 37 (88.1) | 5 (11.9) | 2 (4.8) | 31 (70.5) | 4 (9.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 29 (69.0) | 4 (9.5) | 0 | 31 (73.8) | 1 (2.4) | 0 | 28 (63.6) | 1 (2.3) | 0 |
| 脱毛症 | 24 (57.1) | 0 | 0 | 28 (66.7) | 0 | 0 | 26 (59.1) | 0 | 0 |
| 発疹 | 15 (35.7) | 2 (4.8) | 0 | 10 (23.8) | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 10 (23.8) | 0 | 0 | 8 (19.0) | 1 (2.4) | 0 | 2 (4.5) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 13 (31.0) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 16 (38.1) | 5 (11.9) | 0 | 10 (22.7) | 2 (4.5) | 0 |
| 下痢 | 11 (26.2) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 14 (33.3) | 4 (9.5) | 0 | 7 (15.9) | 2 (4.5) | 0 |
| 口内炎 | 4 (9.5) | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 3 (6.8) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 6 (14.3) | 3 (7.1) | 0 | 4 (9.5) | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.3) | 1 (2.3) | 0 |
| AST 増加 | 4 (9.5) | 2 (4.8) | 0 | 4 (9.5) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT 増加 | 4 (9.5) | 2 (4.8) | 0 | 3 (7.1) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 3 (7.1) | 0 | 0 | 2 (4.5) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 3 (7.1) | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 |

Note: An immune-related adverse event (irAE) is defined as any adverse event associated with drug exposure and consistent with an immune-mediated event.

Abbreviation: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTC=common toxicity criteria; Gr=grade; irAE=immune-related AE.

表 2.7.6.13-14 最もよくみられた（15%以上）[a]治験薬と関連のある有害事象（小細胞肺癌患者）

| | Concurrent Arm (N=71)[a] | | | Sequential Arm (N=67) | | | Placebo Arm (N=65) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) | Total N (%) | Gr 3 N (%) | Gr 4 N (%) |
| 脱毛症 | 24 (57.1) | 0 | 0 | 28 (66.7) | 0 | 0 | 26 (59.1) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 10 (23.8) | 0 | 0 | 19 (45.2) | 4 (9.5) | 0 | 14 (31.8) | 0 | 0 |
| 疲労 | 13 (31.0) | 3 (7.1) | 0 | 12 (28.6) | 5 (11.9) | 0 | 11 (25.0) | 2 (4.5) | 0 |
| 悪心 | 10 (23.8) | 0 | 0 | 12 (28.6) | 0 | 0 | 10 (22.7) | 1 (2.3) | 0 |
| 下痢 | 11 (26.2) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 14 (33.3) | 4 (9.5) | 0 | 7 (15.9) | 2 (4.5) | 0 |
| 嘔吐 | 4 (9.5) | 0 | 0 | 5 (11.9) | 0 | 0 | 4 (9.1) | 0 | 1 (2.3) |
| 便秘 | 4 (9.5) | 0 | 0 | 3 (7.1) | 0 | 0 | 4 (9.1) | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー[b] | 10 (23.8) | 0 | 0 | 14 (33.3) | 0 | 0 | 14 (31.8) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー[b] | 6 (14.3) | 0 | 0 | 10 (23.8) | 0 | 0 | 5 (11.4) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 5 (11.9) | 2 (4.8) | 0 | 6 (14.3) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 8 (18.2) | 2 (4.5) | 0 |
| 貧血 | 11 (26.2) | 1 (2.4) | 0 | 11 (26.2) | 3 (7.1) | 0 | 7 (15.9) | 3 (6.8) | 1 (2.3) |
| 好中球減少症 | 11 (26.2) | 5 (11.9) | 1 (2.4) | 9 (21.4) | 5 (11.9) | 2 (4.8) | 6 (13.6) | 1 (2.3) | 2 (4.5) |
| Deaths Due to Study Drug Toxicity, N (%) | | 1 (2.4) | | | 0 | | | 0 | |

[a] The drug-related AEs selected were ≥15% in the control arm in either NSCLC, SCLC or both population groups.

[b] As reported by the investigators (standardized MedDRA query term scope). There is no overlapping between the events of peripheral neuropathy and peripheral sensory neuropathy.

Abbreviations: Chemo=chemotherapy; Gr=grade; ipi=ipilimumab.

### 免疫原性（小細胞肺癌患者）

Ipilimumab 投与群のうち、いずれかの時点で ADA が陽性であった被験者は 5 例（6%）認められた。5 例中 3 例はベースラインの時点で陽性であり、試験期間中に抗体価の上昇は認められなかった。2 例はベースライン時に陰性であったが、Ipilimumab 投与後に陽性が認められた。ベースライン時に陽性であった 3 例では、Grade 3 のそう痒症が 1 例に認められたが、治験薬の投与は中止されなかった。他の 2 例には過敏症を示唆する有害事象は認められなかった。ADA が陽性であった被験者と陰性であった被験者で安全性の結果に差は認められなかった。いずれかの時点で ADA が陽性であった被験者の割合（6%）及び ADA がベースライン時は陰性であり、ベースライン後に陽性となった被験者の割合（2.6%）は、これまでの試験の結果と同様であった。

### 薬物動態（小細胞肺癌患者）

定常状態における Ipilimumab のトラフ濃度の幾何平均値は投与群間で同様であった。

### 健康関連 QOL（小細胞肺癌患者）

被験者数が少ないため、小細胞肺癌患者を対象とした解析は実施しなかった。

### 結論

非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者の双方において、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの順次投与時にパクリタキセル／カルボプラチンの単独投与時と比べて irPFS の改善が認められた。いずれの患者集団でも、免疫関連効果判定規準及び mWHO 規準による奏効率は対照群と比べて同時投与群及び順次投与群で高く、順次投与群で最も奏効率が高かった。また、いずれの患者集団でも順次投与群で生存期間が長かった。

本試験は上乗せ試験であるため、重篤な有害事象や有害事象などの安全性の評価項目は、対照投与群と比較して同時投与群及び順次投与群で発現割合が高かった。いずれの患者集団でも、Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチンの併用による新たな毒性は認められず、パクリタキセル／カルボプラチンの安全性に対する Ipilimumab の影響は認められなかった。Ipilimumab 投与群における irAE の発現状況は、Ipilimumab 単独投与時の結果と同様であった。

本試験の結果から、非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者に対して Ipilimumab は白金製剤を含む 2 剤併用療法と併用可能であり、安全性は許容可能かつ管理可能と考えられた。また、非小細胞肺癌患者及び小細胞肺癌患者を対象に順次投与による Ipilimumab の臨床開発を継続することは妥当と考えられた。

### 2.7.6.14 CA184332 試験（参考資料）

**試験の標題**：米国の実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験

**治験実施施設及び地域**：米国の癌治療施設のネットワーク（US Oncology Comprehensive Strategic Alliance Network）が利用する電子カルテシステム（iKnowMed）から患者データを抽出した。US Oncology Comprehensive Strategic Alliance Networkには500以上の施設が所属しており、そのうち 85%以上で iKnowMed が利用されていた。iKnowMed には米国の新規癌患者の約 10%のデータが記録されている。

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
**試験終了日**：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

**試験の相**：市販後の観察試験

#### 目的

**主要目的**

- 実臨床で一次治療として Ipilimumab を投与された成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者における患者背景及び疾患特性を記述すること。
- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された成人患者における一次治療中及び二次以降の治療中の有害事象の発現状況を記述すること。
- 一次治療としてIpilimumabを投与された進行期悪性黒色腫患者における一次治療中及び二次以降の治療中の治療内容（投与量、投与回数、投与日、治療選択理由、治療中止理由など）を記述すること。
- 一次治療として Ipilimumab を投与された患者における全生存期間（OS）を記述すること（平均値、中央値、1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率、4 年生存率）。

**副次目的**

中間解析では以下の副次目的に対する解析は実施しなかった。

- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された進行期悪性黒色腫患者における一次治療中及び二次以降の治療中の医療資源の利用状況を記述すること。

**探索的目的**

- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された成人患者における有害事象に対する処置及び転帰を記述すること。

中間解析では以下の探索的目的に対する解析は実施しなかった。

- 一次治療としてIpilimumabを投与された患者における患者背景及び疾患特性が有害事象の発現状況に及ぼす影響を評価すること。
- 患者背景及び疾患特性とOSの関係を記述すること。
- Ipilimumabを投与された切除不能又は転移性の進行期悪性黒色腫患者における無増悪生存期間（PFS）及び奏効率を記述すること。
- 治療中のEastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、疼痛スコア、日常生活動作及び雇用状況の変化を探索すること。

## 試験デザイン

本試験は米国の実臨床で一次治療としてIpilimumab 3 mg/kgを投与された進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者を対象としたレトロスペクティブ観察コホート試験であった。予定試験期間は4年間であり、本報告書ではIpilimumabの投与開始から1年以上経過した患者を対象とした中間解析の結果を示した。

データはiKnowMedを通して収集されたが、診療録から抽出が必要なデータについては症例報告書で収集した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

本試験は記述的解析を目的とした非介入観察試験であり、統計学検出力を確保するための患者数設定は行わなかった。

iKnowMedを利用するUS Oncology Comprehensive Strategic Alliance Networkの施設において、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（米国におけるIpilimumabの市販直後）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに一次治療としてIpilimumab 3 mg/kgの投与を開始した未治療の切除不能なステージIII又はIVの悪性黒色腫患者を本試験に含めた。

一次治療としてIpilimumab 3 mg/kgの単独療法を開始後、12か月以上経過した157例が中間解析の対象とされた。すべての被験者はiKnowMedを利用するUS Oncology Comprehensive Strategic Alliance Networkの施設で治療を受けていた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

一次治療としてIpilimumab 3 mg/kgを投与された未治療の切除不能なステージIII又はIVの悪性黒色腫患者。

### 選択基準

1) 切除不能又は転移性の悪性黒色腫と診断された患者で、原発部位を問わない（皮膚、粘膜、眼、その他、不明）
2) 診断時の年齢が18歳以上の患者

3) 一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を開始した患者

除外基準

1) 切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身療法の治療歴を有する患者
2) 臨床試験に参加中又は参加を予定している患者
3) 悪性黒色腫以外の癌に対する治療を実施中の患者

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本試験は Ipilimumab の市販製剤を投与された患者を対象とした観察試験である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した患者を本試験に含めた。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

## 評価項目

中間解析では、患者背景及び疾患特性、有害事象の発現状況、治療内容、OS 並びに有害事象に対する処置及び転帰の解析を実施した。

有害事象には iKnowMed から抽出されたデータを用いたが、当該データでは重症度及び正確な発現日は記載されておらず、有害事象の原因に関する記載は不十分であった。有害事象の分類は医師による経過の記載を元に手入力で行い、MedDRA による分類は実施しなかった。

重篤な有害事象は、診療録で重篤な有害事象とされた事象又は入院若しくは死亡に至った有害事象と定義した。iKnowMed では、診療録で死亡例と記載された患者又は死亡診断書で悪性黒色腫による死亡と記載された患者が死亡例として収集された。

## 統計手法

### 被験者数の設定

本試験は記述的解析を目的とした非介入観察試験であり、統計学検出力を確保するための患者数の設定は行わなかった。iKnowMed を利用する US Oncology Comprehensive Strategic Alliance Network の施設において、登録期間中に一次治療として Ipilimumab の投与を開始した悪性黒色腫患者を本試験に含めた。事前に予想された被験者数は 146 例であった。

### 患者背景及び疾患特性

カテゴリー変数（性別、人種、BRAF/NRAS 変異の有無、M 分類、ECOG PS など）については頻度を集計し、連続変数（年齢、悪性黒色腫の初回診断から進行期悪性黒色腫の診断までの期間、

進行期悪性黒色腫の診断から治療開始までの期間など）については要約統計量を算出した。

**有効性**

OS は Ipilimumab を投与された全被験者及び脳転移の有無別に Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及びその 95%信頼区間を算出した。中間解析では 1 年生存率及び 1.5 年生存率を算出した。死亡例については死因を集計した。診断からの生存期間及び Ipilimumab の投与開始からの生存期間を解析した。

**安全性**

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合並びに有害事象に対する処置及び転帰の頻度を集計した。

**治療内容**

カテゴリー変数（治療及び治療中止の状況、治療中止理由など）については頻度を集計し、連続変数（投与回数、治療期間など）については要約統計量を算出した。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（米国における Ipilimumab の市販直後）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した未治療の進行期悪性黒色腫患者 157 例が本試験に登録され、中間解析の対象とされた。

被験者の半数以上が男性（68.2%）及び白人（68.2%、44 例は欠測）であり、Ipilimumab の単独療法開始時の年齢の中央値は 66 歳であった。

いずれの被験者も進行期悪性黒色腫に対して未治療であった。原発部位は被験者の 90.5%で皮膚であり、原発部位が皮膚以外であった 15 例のうち、眼は 5 例、粘膜は 3 例であった。進行期悪性黒色腫の診断時では、M 分類が M1c の被験者の割合は 54.1%、脳転移を有する被験者の割合は 33.1%であった。乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限を超えていた被験者の割合は約 4 分の 1（24.8%）、32 例は欠測であり、ECOG PS が 0 又は 1 であった被験者の割合は 80.9%であった。ECOG PS が 2 の被験者は 13 例（8.3%）、3 の被験者は 1 例（0.6%）、不明の被験者は 16 例（10.2%）であった。BRAF 変異はほとんどの被験者で陰性（61.8%）、24.8%は欠測であった。NRAS 変異はほとんどの被験者で欠測（92.4%）であった。

悪性黒色腫の初回診断から Ipilimumab 投与開始までの期間の中央値は 11.12 ヵ月、進行期悪性黒色腫の診断から Ipilimumab 投与開始までの期間の中央値は 0.94 ヵ月であった。悪性黒色腫の初回診断から進行期悪性黒色腫の診断までの期間の中央値は 8.02 ヵ月であった。

表 2.7.6.14-1 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

| CHARACTERISTIC | Number of Subjects (N=157) |
|---|---|
| Gender | |
| Female | 50 (31.85) |
| Male | 107 (68.15) |
| Race | |
| African American/Black | 1 (0.64) |
| Asian | 1 (0.64) |
| Hispanic Latino | 4 (2.55) |
| Unknown/Missing | 44 (28.03) |
| White | 107 (68.15) |
| Age at Ipilimumab Initiation (years) | |
| Mean | 64.0 |
| Median | 66.0 |
| Min - Max | 21.0-91.0 |
| <65 | 75 (47.77) |
| ≥65 | 82 (52.23) |
| <50 | 22 (14.01) |
| ≥50 | 135 (85.99) |
| Primary Diagnosis Site at Initial Melanoma Diagnosis | |
| Cutaneous | 142 (90.45) |
| Mucosal | 3 (1.91) |
| Ocular | 5 (3.18) |
| Unknown/Missing | 7 (4.46) |
| Prior Brain Metastases at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| No | 105 (66.88) |
| Yes | 52 (33.12) |
| M-Stage at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| M1a | 34 (21.66) |
| M1b | 35 (22.29) |
| M1c | 85 (54.14) |
| Unknown/Missing | 3 (1.91) |
| LDH at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| Elevated | 39 (24.84) |
| Normal | 86 (54.78) |
| Unknown/Missing | 32 (20.38) |
| ECOG PS at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| 0 | 69 (43.95) |
| 1 | 58 (36.94) |
| 2 | 13 (8.28) |
| 3 | 1 (0.64) |
| Unknown/Missing | 16 (10.19) |

LDH=lactate dehydrogenase; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PS=performance status

## 治療内容

半数以上の被験者（142 例中 92 例、64.8%）が承認されている回数の Ipilimumab の導入期の投与（4 回）を受けた。

半数以上の被験者（55.8%）が Ipilimumab による一次治療を完了した。中止理由として、毒性（17.7%）、疾患進行／効果不十分（16.3%）、死亡（4.1%）及び患者の希望（1.4%）が報告された。

Ipilimumab による一次治療の投与延期（中断）を受けた被験者の割合は 38.0%であり、2 回以上

の投与延期（中断）を受けた被験者は 35 例であった。

半数以上の被験者（69.9%）が放射線療法を受け、43.8%の被験者が緩和ケアを受けた。

Ipilimumab による一次治療中の支持療法として、ステロイド（36.0%）、止瀉薬（16.3%）、インフリキシマブ（1.3%）及び顆粒球コロニー刺激因子（0.65%）が使用された。

### 有効性

中間解析の対象とした 157 例における OS の中央値は 11.5 ヵ月（95%信頼区間:8.9～16.6 ヵ月）であり、1 年生存率は 46.7%（95%信頼区間：38.1～54.9%）であった。

脳転移を有する患者における OS の中央値は 7.0 ヵ月（95%信頼区間：5.06～12.81 ヵ月）であり、脳転移を有さない患者における OS の中央値は 14.1 ヵ月（95%信頼区間：9.96 ヵ月～到達せず）であった。

### 安全性

Ipilimumab による一次治療中に有害事象は 157 例中 100 例（63.7%）に認められた。最もよくみられた有害事象（10%以上）は、「胃腸障害」（41.7%）及び「皮膚障害」（28.2%）であり、それぞれ下痢（19.2%）及び発疹（18.0%）の発現割合が最も高かった。

最新の追跡調査時点で 83 例（52.2%）の死亡が認められ、内訳は悪性黒色腫と関連のある死亡が 78 例、急性心筋梗塞による死亡が 1 例、悪性黒色腫と関連のない死亡が 1 例であり、3 例では死因が不明であった。Ipilimumab による一次治療中に重篤な有害事象は 46 例（29.5%）に認められた。

有害事象を発現した 100 例における有害事象に対する処置は、Ipilimumab の投与中止が 28 例（28.0%）、投与延期（中断）が 10 例（10.0%）、他剤への変更が 1 例（1.0%）、不明が 61 例（61.0%）であった。

有害事象を発現した 100 例における有害事象の転帰は、回復が 45 例（45.0%）、悪化が 4 例（4.0%）、不明が 40 例（40.0%）であった。11 例（11.0%）では死亡のため有害事象の転帰が報告されなかった。

### 結論

実臨床で一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法開始から 12 か月以上経過している患者では、半数以上が承認用法である、導入期に 4 回投与され、Ipilimumab による一次治療を完了した。進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法の耐容性は良好であった。実臨床における Ipilimumab 投与開始からの OS の中央値は 11.5 ヵ月であり、1 年生存率は 46.7%であった。1 年時点までの OS の打ち切り例は少なかった。Ipilimumab の毒性と関連のある死亡又は消化管穿孔による死亡は認められなかった。米国の実臨床で一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg を投与された進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者における有害事象、重篤な有害事象及び全体的な安全性の結果は、Ipilimumab の治験における結果と同様であった。

## 2.7.6.15 CA184338 試験（参考資料）

**試験の標題**：米国の実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験

**治験実施施設及び地域**：米国の 34 施設

**試験期間**：**試験開始日**：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
**試験終了日**：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

**試験の相**：市販後の観察試験

### 目的

#### 主要目的

- 実臨床で一次治療として Ipilimumab を投与された成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者における患者背景及び疾患特性を記述すること。
- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された成人患者における一次治療中及び二次以降の治療中の有害事象及びIpilimumabと関連のある有害事象の発現状況及び重症度を記述すること。
- 一次治療としてIpilimumabを投与された進行期悪性黒色腫患者における一次治療中及び二次以降の治療中の治療内容（投与量、投与回数、投与日、治療選択理由、治療中止理由など）を記述すること。
- 一次治療として Ipilimumab を投与された患者における全生存期間（OS）を記述すること（中央値、1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率、4 年生存率）。

#### 副次目的

中間解析では以下の副次目的に対する解析は実施しなかった。

- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された進行期悪性黒色腫患者における一次治療中及び二次以降の治療中の医療資源の利用状況を記述すること。

#### 探索的目的

- 実臨床で一次治療としてIpilimumabを投与された成人患者におけるIpilimumabと関連のある有害事象に対する処置及び転帰を記述すること。

中間解析では以下の探索的目的に対する解析は実施しなかった。

- 一次治療として Ipilimumab を投与された患者における患者背景及び疾患特性が Ipilimumab と関連のある有害事象の発現割合に及ぼす影響を評価すること。
- 患者背景及び疾患特性と OS の関係を記述すること。

- Ipilimumab を投与された切除不能又は転移性の進行期悪性黒色腫患者における無増悪生存期間（PFS）及び奏効率を記述すること。
- 治療中の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）、疼痛スコア、日常生活動作及び雇用状況の変化を探索すること。

## 試験デザイン

本試験は多施設共同レトロスペクティブ観察コホート試験であった。予定試験期間は 4 年間であり、本報告書では Ipilimumab の投与開始から 1 年以上経過した患者を対象とした中間解析の結果を示した。

臨床データは症例報告書で収集した。

## 被験者数（計画時及び解析時）

本試験は記述的解析を目的とした非介入観察試験であり、統計学検出力を確保するための患者数設定は行わなかった。

Cytokine Working Group の関連施設（15 施設 162 例）及びその他の施設（19 施設 111 例）において、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者 273 例を本試験に含めた。

一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を開始後、12 ヵ月以上経過した 273 例が中間解析の対象とされた。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg を投与された未治療の切除不能なステージ III 又は IV の悪性黒色腫患者。

### 選択基準

1) 切除不能又は転移性の悪性黒色腫と診断された患者で、原発部位を問わない（皮膚、粘膜、眼、その他、不明）
2) 診断時の年齢が 18 歳以上の患者
3) 一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を開始した患者

### 除外基準

1) 切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する全身療法の治療歴を有する患者
2) 臨床試験に参加中又は参加を予定している患者
3) 悪性黒色腫以外の癌に対する治療を実施中の患者

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

本試験は Ipilimumab の市販製剤を投与された患者を対象とした観察試験である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の投与を開始した患者を本試験に含めた。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

## 評価項目

中間解析では、患者背景及び疾患特性、有害事象及び Ipilimumab と関連のある有害事象、治療内容、OS 並びに Ipilimumab と関連のある有害事象に対する処置及び転帰の解析を実施した。

患者背景及び疾患特性の評価では、年齢、身長、体重、性別、人種、進行期悪性黒色腫の診断日、悪性黒色腫に対する前治療、進行期悪性黒色腫の診断時の M 分類、悪性黒色腫の原発部位、乳酸脱水素酵素（LDH）の異常値の有無、BRAF 及びその他のバイオマーカー、ECOG PS、転移部位、術前又は術後補助療法による前治療並びにベースライン時の既往歴を調査した。

治療内容の評価では、治療選択理由、投与量、投与回数、投与日、治療中断の有無（及び理由）、治療期間並びに治療中止理由を調査した。

## 統計手法

### 被験者数の設定

本試験は記述的解析を目的とした非介入観察試験であり、統計学検出力を確保するための患者数の設定は行わなかった。約 25 施設で約 300 例の登録が予想された。

### 有効性

OS は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値及びその両側 95%信頼区間を Brookmeyer-Crowley 法で算出した。中間解析では 1 年生存率を算出した。死亡例については死因を集計した。診断からの生存期間及び Ipilimumab の投与開始からの生存期間を解析した。

### 安全性

有害事象、Ipilimumab と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を集計した。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 16.1 を用いてコーディングした。導入期中の有害事象は、導入期の投与開始日から導入期の最終投与後 70 日目又は最導入の開始日前日のいずれか早い方までに報告された事象とした。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに一次治療としてIpilimumab 3 mg/kgの投与を開始した未治療の進行期悪性黒色腫患者273例が本試験に登録され、中間解析の対象とされた。

被験者の半数以上が男性（64.8%）で、ほとんどが白人（95.2%）であり、Ipilimumabの単独療法開始時の平均年齢の62.7歳（標準偏差：13.69歳、中央値：64歳）であった。

いずれの被験者も進行期悪性黒色腫に対して未治療であった。原発部位は被験者の88.3%で皮膚であり、原発部位が皮膚以外であった32例のうち、眼は12例、粘膜は5例であった。進行期悪性黒色腫の診断時では、M分類がM1cの被験者の割合は56.0%、脳転移を有する被験者の割合は12.1%であった。LDHが基準値上限を超えていた被験者の割合は36.6%であり、ECOG PSが0又は1であった被験者の割合は80.6%であった。ECOG PSが2の被験者は16例（5.9%）、3の被験者は3例（1.1%）、不明の被験者は34例（12.5%）であった。BRAF変異はほとんどの被験者で陰性（66.3%）、15.4%は欠側であった。NRAS変異はほとんどの被験者で欠測（83.5%）であった。

悪性黒色腫の初回診断からIpilimumab投与開始までの期間の中央値は18.3ヵ月、進行期悪性黒色腫の診断からIpilimumab投与開始までの期間の中央値は1.2ヵ月であった。悪性黒色腫の初回診断から進行期悪性黒色腫の診断までの期間の中央値は16.6ヵ月であった。

表 2.7.6.15-1 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

| CHARACTERISTIC | Number of Subjects (N=273) |
|---|---|
| Gender | |
| Female | 96 (35.2) |
| Male | 177 (64.8) |
| Race | |
| Not Reported | 1 ( 0.4) |
| Asian | 3 ( 1.1) |
| Black | 9 ( 3.3) |
| White | 260 (95.2) |
| Age at Ipilimumab Initiation (years) | |
| Mean | 62.7 |
| Median | 64.0 |
| Min - Max | 26.0 - 91.0 |
| <65 | 141 (51.6) |
| ≥65 | 132 (48.4) |
| <50 | 50 (18.3) |
| ≥50 | 223 (81.7) |
| Primary Diagnosis Site at Initial Melanoma Diagnosis | |
| Cutaneous | 241 (88.3) |
| Non-cutaneous | 32 (11.7) |
| Prior Brain Metastases at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| No | 240 (87.9) |
| Yes | 33 (12.1) |
| M-Stage at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| M0 | 33 (12.1) |
| M1 | 240 (87.9) |
| - M1A | 30 (11.0) |
| - M1B | 57 (20.9) |
| - M1C | 153 (56.0) |
| LDH Prior to Ipilimumab Initiation | |
| Elevated | 100 (36.6) |
| Normal | 127 (46.5) |
| Not tested | 46 (16.8) |
| ECOG PS at Advanced Melanoma Diagnosis | |
| 0 | 104 (38.1) |
| 1 | 116 (42.5) |
| 2 | 16 (5.9) |
| 3 | 3 (1.1) |
| Not assessed / Unknown | 34 (12.5) |

LDH = lactate dehydrogenase, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS=performance status

**治療内容**

ほとんどの被験者（273 例中 212 例、77.7%）が承認されている回数の Ipilimumab の導入期の投与（4 回）を受けた。

ほとんどの被験者（77.7%）が導入期の投与を完了した。主な中止理由として、疾患進行（10.3%）、毒性（7.0%）及び患者の希望（3.7%）が報告された。

導入期に投与中の中断を受けた被験者の割合は少なく（5.1%）、主な中断理由として、発熱（1.1%）、低血圧（0.7%）、そう痒症（0.7%）及びトイレの利用（0.7%）が報告された。2 回以上

の投与中の中断を受けた被験者は認められなかった。

導入期に他の抗がん療法を受けた被験者の割合は少なく（8.4%）、放射線療法を受けた被験者の割合（6.6%）が最も高かった。テモゾロミドによる全身療法が 1 例に報告された。

導入期に支持療法を受けた被験者の割合は 41.0%であった。支持療法として、プレドニゾン（16.1%）、制吐薬（15.0%）、鎮痛薬（13.6%）及びその他（22.0%）が使用された。

Ipilimumab の投与終了後に後治療を受けた被験者は 126 例（46.2%）であり、手術（9.9%）、放射線療法（23.1%）、化学療法（24.9%）、免疫療法（2.2%）及び化学療法と免疫療法の併用（1.8%）が行われた。Ipilimumab の投与終了後に全身療法を受けた被験者は 79 例（28.9%）であった。全身療法が未実施であった 194 例（71.1%）では、主な未実施の理由は死亡（24.2%）、疾患進行が認められない（29.3%）及び全身状態の悪化（12.8%）であった。

### 有効性

Ipilimumab 3 mg/kg の投与開始から 1 年以上経過した被験者における OS の中央値は 14.5 ヵ月（95%信頼区間：12.9～18.7 ヵ月）であり、1 年生存率は 59.2%（95%信頼区間：53.0～64.8%）であった。脳転移を有さない患者における OS の中央値は 17.5 ヵ月（95%信頼区間：13.7～21.5 ヵ月）であった。

### 安全性

導入期中の有害事象の発現割合は 60.1%であった。最もよくみられた有害事象（10%以上）は「皮膚障害」（29.3%）及び「胃腸障害」（27.5%）であり、発疹、そう痒症、皮膚炎及び下痢の発現割合が高かった。ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 5 の事象は認められなかった。

導入期中の Ipilimumab と関連のある有害事象の発現割合は 53.8%であった。最もよくみられた Ipilimumab と関連のある有害事象（10%以上）は「皮膚障害」（28.9%）及び「胃腸障害」（26.1%）であり、発疹、そう痒症、皮膚炎及び下痢の発現割合が高かった。ほとんどの Ipilimumab と関連のある有害事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の事象の発現割合は 1.8%であった。Grade 5 の事象は認められなかった。

導入期中に 48 例（17.6%）の死亡が認められ、内訳は悪性黒色腫と関連のある死亡が 45 例、Ipilimumab と関連のないうっ血性心不全／心筋梗塞による死亡が 1 例、肺塞栓症による死亡が 1 例であり、1 例では死因が不明であった。

導入期中の重篤な有害事象の発現割合は 18.7%であり、このうち最もよくみられた事象（3%以上）は「胃腸障害」（9.9%）及び「神経系障害」（4.0%）であった。導入期中の Ipilimumab と関連のある重篤な有害事象の発現割合は 13.9%であり、このうち最もよくみられた事象は「胃腸障害」（9.2%）であった。Ipilimumab と関連のある Grade 4 の重篤な有害事象として、大腸炎、腸炎、重症筋無力症及び疼痛が各 1 件認められた。Ipilimumab と関連のある Grade 3 の重篤な有害事象は主に胃腸障害であり、最もよくみられた事象は大腸炎（3.3%）であった。

導入期中の Ipilimumab と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.6%であった。

最もよくみられた Ipilimumab と関連のある投与中止に至った有害事象は、大腸炎（2.9%）、下痢（1.8%）及び腸炎（1.5%）であった。

導入期中の免疫に関連した有害事象（irAE）の発現割合は 49.8%であった。最もよくみられた irAE（10%以上）は、「皮膚障害」（発疹、そう痒症、皮膚炎など）及び「胃腸障害」（下痢など）であった。Grade 4 の irAE として、大腸炎、腸炎及び重症筋無力症が各 1 例に認められた。Grade 5 の irAE は認められなかった。

## 結論

実臨床で一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法を開始後、12 ヵ月以上経過した患者では、ほとんどが承認されている回数の Ipilimumab の導入期の投与（4 回）を受け、導入期の投与を完了した。Ipilimumab の投与終了後に悪性黒色腫に対する後治療を受けた被験者の割合は約 46%であった。進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg の単独療法の耐容性は良好であった。実臨床における Ipilimumab 投与開始からの OS の中央値は 14.5 ヵ月であり、1 年生存率は 59.2%であった。1 年時点までの OS の打ち切り例は少なかった。Ipilimumab の毒性と関連のある死亡又は消化管穿孔による死亡は認められなかった。米国の実臨床で一次治療として Ipilimumab 3 mg/kg を投与された進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫患者における有害事象、重篤な有害事象及び全体的な安全性の結果は、Ipilimumab の治験における結果と同様であった。

## 2.7.6.16 CA184202 試験

**試験の標題**：未治療で切除不能又は転移性の悪性黒色腫を有する日本人患者を対象とした Ipilimumab 及びダカルバジンの併用投与に関する第 2 相試験

**治験実施施設及び地域**：日本国内の 6 施設

**試験期間**： 試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

**試験の相**：第 2 相

### 目的

#### 主要目的

本試験の主要目的は、未治療でステージ III かつ N3（切除不能）又はステージ IV の悪性黒色腫患者に本剤及び DTIC の併用投与を開始してから 1 年後の生存率を特定することであった。

#### 副次目的

治験薬の初回投与から本剤の最終投与の 90 日後までにおける Grade 3～4 の免疫に関連した有害事象（以下、irAE）の発現割合の評価

#### 探索的目的

- 安全性プロファイルの評価
- 全生存期間の推定
- 奏効率の推定
- 無増悪生存期間の推定
- 奏効期間の推定
- 病勢コントロール率［最良総合効果として完全奏効（以下、CR）、部分奏効（以下、PR）又は安定（以下、SD）が認められた被験者の割合］の推定
- 記述統計によるリンパ球絶対数の評価
- 本剤に対する抗薬物抗体（以下、ADA）反応及び中和 ADA 反応の評価
- 本剤の投与を受けた被験者における本剤の薬物動態、曝露量、安全性及び有効性との曝露-応答関係の評価

### 試験デザイン

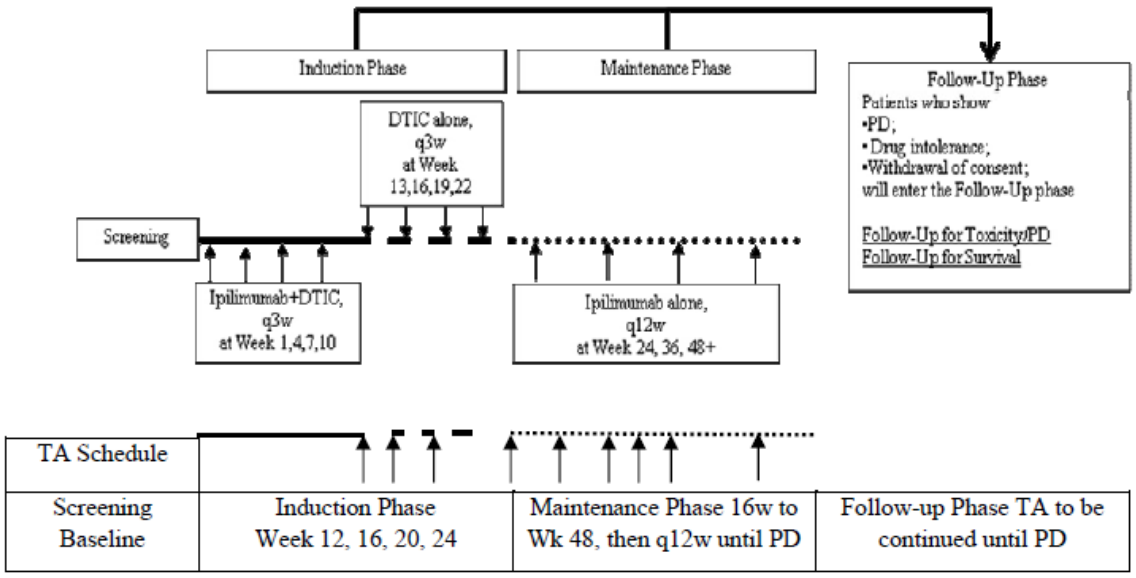
未治療でステージ III かつ N3（切除不能）又はステージ IV の悪性黒色腫を有する被験者を対象として、非盲検、単一群、第 2 相試験を実施した。本試験は、スクリーニング期、導入期、維持期、毒性／進行（以下、PD）追跡期間及び全生存追跡期間の 5 期に分けられた。同意取得後、

被験者はスクリーニング期に入り、適格性基準の評価を受けた。適格性基準を満たした被験者は導入期に入り、本剤及び DTIC の投与（本剤 10 mg/kg 及び DTIC 850 mg/m$^2$ を 3 週間隔で 4 回投与、その後 DTIC のみ Week 22 まで 3 週間隔でさらに 4 サイクル投与）並びに腫瘍評価を受けた。

被験者における本剤の抗腫瘍効果及び忍容性の評価に基づき、被験者が試験を継続して維持期（PD、許容できない毒性の発現、同意書の撤回又は試験終了に至るまで、12 週間隔で本剤を継続投与）に移行できるか否かを決定した。導入期又は維持期に PD、許容できない毒性の発現又は治験薬の継続投与を希望しない意思を示した被験者は、追跡期間に移行した。被験者が試験を中止した場合でも（PD、許容できない毒性の発現、同意書の撤回を含む）、治験薬の初回投与から 1 年以上にわたって各被験者の生存について追跡調査した。

試験デザインを図 2.7.6.16-1 に示す。

**図 2.7.6.16-1　　試験デザイン**




## 被験者数（計画時及び解析時）

進行期悪性黒色腫を有する被験者合計 21 例が登録され、15 例が治験薬の投与を受けた。6 例は登録されたが治験薬の投与を受けなかった（試験の適格性基準から逸脱した者 5 例、治験依頼者の管理上の理由による者 1 例）。

## 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

未治療で切除不能なステージ III かつ N3 又はステージ IV の悪性黒色腫の診断が組織学的に確定した日本人被験者。

## 治験薬及び投与方法

### 被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

導入期では、Week 1（Day 1）、4、7 及び 10 に合計 4 回、本剤 10 mg/kg を 90 分かけて静脈内投与した。維持期では、Week 24 から PD、許容できない毒性の発現又は同意書の撤回まで、12 週（3 ヵ月）間隔で本剤 10 mg/kg を 90 分かけて静脈内投与した。5 mg/mL 溶液を使用し、ロット番号は[redacted]945 であった。

DTIC は現地の治験実施施設により購入されたものを使用した。Week 1 から Week 22 まで 3 週間隔で DTIC 850 mg/m$^2$ を 30～60 分かけて（治験責任医師の判断又は治験実施施設の慣例に従い、投与時間の変更を許可した）静脈内投与した。

### 対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当なし。

## 評価項目

### 安全性

進行期悪性黒色腫を有する日本人被験者を対象として本剤及び DTIC の併用投与の安全性を評価するため、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（以下、NCI CTCAE v.3.0）に従って有害事象の Grade を特定した。

### 有効性

治験薬の初回投与から 1 年後の生存被験者の割合として定義される 1 年生存率を評価した。さらに、mWHO 基準を使用して奏効率び病勢コントロール率についても検討した。

## 統計手法

### サンプルサイズ

正確な信頼区間を用いる 1 段階デザインにて、ipilimumab+DTIC 併用療法での 1 年生存率の臨床的な意義の有無を評価した。本試験では、真の 1 年生存率が 25%以下であるという帰無仮説を検定した。真の 1 年生存率を 50%と仮定すると、80%の検出力で片側有意水準 5%で帰無仮説を棄却するのに、26 例の被験者を要した。11 例以上の被験者が 1 年生存した場合、本薬は臨床的に意義があると結論付けられた。1 年を経過する前に観察を打ち切られた被験者は、死亡したと見なした。

### 解析

安全性：治験薬の投与を受けた全被験者について、NCI CTCAE v.3.0 を使用して安全性を評価した。記録されたすべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の最新版に従ってコード化し、器官別大分類及び基本語別に一覧表として記載した。臨床検査結果は一覧表を作成して要

約した。バイタルサインは一覧表に示した。心電図は治験責任医師が評価し、心電図の異常について一覧表に示した。安全性データ全体の報告期間は、治験薬の初回投与時から治験薬の最終投与の 90 日後までとした。irAE 及び免疫性副作用（以下、imAR）の解析に関しては、報告期間は本剤の初回投与時から本剤の最終投与の 90 日後までとした。すべての死亡は死因と共に被験者別に一覧表に示し、治験薬の最終投与日から 30 日以内及び 90 日以内の死亡をそれぞれ表示した。この表は登録された被験者を対象に作成した。臨床検査値は、治験薬の投与を受け試験中に検査が行われた全被験者を対象として解析した。

有効性：本報告書の主な目的は本試験の安全性の結果を示すことであるが、有効性の結果についてもいくつか要約した。主要評価項目である 1 年生存率（1 年生存した被験者数の治験薬投与被験者数に対する割合）を、その正確な両側 90%信頼区間と共に推定した。奏効率及び病勢コントロール率をその正確な両側 95%信頼区間と共に推定した。奏効期間を除くすべての有効性評価項目の要約及び一覧表は、治験薬の投与を受けた全被験者を対象とした。奏効期間については、治験薬の投与を受けた全被験者のうち CR 又は PR の効果が確定した被験者を対象とした。全生存期間、無増悪生存期間及び奏効期間については、本報告書には記載していない。

## 結果

### 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

進行期悪性黒色腫を有する被験者合計 21 例が登録され、15 例が治験薬の投与を受けた。9 例は治験薬による毒性の発現又はPDにより、本剤の4回目の投与前に試験を中止した。合計6例（40%）が本剤の 4 回すべての投与を受けた。これらのうち、4 例は DTIC の 8 回すべての投与を完了する前に試験を中止し、2 例のみが DTIC のすべての投与を受けて維持期に移行した。維持期に投与を受けたこれら 2 例のうち、1 例は本剤の投与を 1 回受け、他の 1 例は本剤の投与を 3 回受けた。

### 安全性

本試験中に 5 例が死亡し、それらすべてが PD によるものであった（5 例すべての死亡は治験薬の最終投与から 90 日後以降に生じた）。重篤な有害事象は 14 例（93.3%）に認められた。このうち 11 例（73.3%）は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された［Grade 3～4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加、Grade 2～3 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、Grade 3 の下痢、Grade 2 の大腸炎及び Grade 1 の浮動性めまい］。投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 9 例（60.0%）に認められた（Grade 3 の ALT 増加、Grade 2～3 の AST 増加及び Grade 2 の大腸炎）。

irAE は 14 例（93.3%）に認められ、多くは Grade 3 であった［ALT 増加、AST 増加及びγ - グルタミルトランスフェラーゼ（以下、GGT）増加及び下痢］。Grade 4 の irAE は 1 例（ALT 増加）に認められた。治験薬と関連のある有害事象のほとんどは irAE であった。Grade 5 の irAE は報告されなかった。最もよくみられた irAE は肝臓 irAE（ALT 増加及び／又は AST 増加）であり、12

例（80.0%）に認められた。皮膚 irAE は 10 例（66.7%）、消化管 irAE は 6 例（40.0%）に認められた。消化管穿孔の報告はなかった。内分泌 irAE は 3 例（20.0%）に認められた。神経系 irAE の報告はなかった。本試験中に irAE を報告した被験者はすべて、irAE の管理のためステロイド剤及び／又は他の免疫抑制剤の投与を受けた。2 件を除くすべての Grade 2 以上の irAE は、対症療法、ステロイド剤又は他の免疫抑制剤の投与によって Grade 1 以下に回復した。内分泌 irAE を報告した 2 例（下垂体炎及び甲状腺機能低下症）は、ホルモン補充療法を継続したため未回復であった。下垂体炎を報告した同一の被験者が試験後に自己免疫性甲状腺炎の irAE を報告したが、本事象も持続しており L-サイロキシン投与が継続されていた。重篤な irAE は 11 例（73.3%）に認められた［ALT 増加（Grade 3～4）、AST 増加（Grade 2～3）、下痢（Grade 3）及び大腸炎（Grade 2）］。

Grade 5 の imAR は報告されなかった。Grade 3～4 の imAR は、11 例（73.3%）に認められた［AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、GGT 増加及び下痢］。

治験薬と関連のある有害事象は全 15 例（100%）に認められた。10%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象は、ALT 増加（80.0%）、AST 増加（73.3%）、悪心（46.7%）、発疹（40.0%）、下痢（33.3%）、便秘（26.7%）、発熱（26.7%）、甲状腺刺激ホルモン増加（13.3%）、GGT 増加（13.3%）、体重減少（13.3%）、注射部位疼痛（13.3%）、倦怠感（13.3%）、甲状腺機能低下症（13.3%）、肝腫大（13.3%）、食欲減退（13.3%）及び背部痛（13.3%）であった。治験薬と関連のある Grade 4 の有害事象は 1 例（6.7%、ALT 増加）に認められた。治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は報告されなかった。

有害事象の概要を表 2.7.6.16-1 に示す。

表 2.7.6.16-1 有害事象の概要：Ipilimumab及びDTICの併用投与を受けた被験者

| | 被験者数（%） |
|---|---|
| | **10 mg/kg Ipilimumab + DTIC (N = 15)** |
| 死亡 [a] | 5 (33.3) |
| 主な死因；疾患進行 | 5 (33.3) |
| 重篤な有害事象 | 14 (93.3) |
| 治験薬と関連のある重篤な有害事象 | 11 (73.3) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 9 (60.0) |
| 投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象 | 9 (60.0) |
| 有害事象 | |
| Grade 3/4 | 9 (60.0)/2 (13.3) |
| 治験薬と関連のある有害事象 | 15 (100) |
| 治験薬と関連のある Grade 3/4 の有害事象 | 9 (60.0)/2 (13.3) |
| 最もよくみられた有害事象（≥ 20%） | |
| ALT 増加 | 12 (80.0) |
| AST 増加 | 11 (73.3) |
| 便秘 | 8 (53.3) |
| 悪心 | 7 (46.7) |
| 発疹 | 6 (40.0) |
| 下痢 | 5 (33.3) |
| 体重減少 | 4 (26.7) |
| 背部痛 | 4 (26.7) |
| 発熱 | 4 (26.7) |
| 食欲減退 | 3 (20.0) |
| 糖尿病 | 3 (20.0) |
| 高血糖 | 3 (20.0) |
| 悪性新生物進行 | 3 (20.0) |
| irAE | |
| Grade 3/4 の irAE | 11 (73.3) |
| 皮膚 irAE | 10 (66.7) |
| 肝臓 irAE | 12 (80.0) |
| 消化管 irAE | 6 (40.0) |
| 内分泌 irAE | 3 (20.0) |
| 神経系 irAE | 0 |
| その他の irAE | 2 (13.3) |

[a] すべての死亡は治験薬の最終投与後 90 日以降に生じた。

治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は報告されなかった。

### 有効性

10 例は最終連絡時点で生存していることが判明しており、5 例が死亡した。1 年生存率は 66.7%（90% CI 42.3, 85.8）であった。本試験の最良総合効果は、1 例で CR、1 例で PR、4 例で SD、9 例で PD であった。したがって、本剤及び DTIC の併用投与の病勢コントロール率は 40%（6/15 例；95% CI 16.3, 67.7）であった。本剤及び DTIC の併用投与の奏効率は 13.3%（2/15 例；95% CI 1.7, 40.5）であった。

### 免疫原性

15 例から合計 63 個の検体を採取した結果、ADA 陽性の検体は確認されなかった。

### 結論

- 日本人データは例数が少なく海外試験との比較には限界があるが、転移性悪性黒色腫を有する日本人被験者における重度の肝毒性の発現割合は、海外試験の結果と比較して高かった。ただし、本試験の日本人被験者では新たな安全性シグナルはみられず、肝毒性を除く全体的な安全性プロファイルは海外試験における過去の知見と一致していた。
- 本試験で使用した本剤 10 mg/kg 及び DTIC 850 mg/m$^2$ の 3 週間隔の併用投与は、今回の日本人集団では忍容されないと考えられた。
- 肝毒性のために試験が早期に中止され、主要評価項目の結論は得られなかった。1 年生存率は 66.7%であった。