

ヤーボイ点滴静注液 50 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ブリストル・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

| 略号 | 英語 | 日本語 |
|---------|---|---------------------|
| ALT | Alanine Aminotransferase | アラニン・アミノトランスフェラーゼ |
| APC | Antigen Presenting Cell | 抗原提示細胞 |
| AST | Aspartate Aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BMS | Bristol-Myers Squibb | ブリistol・マイヤーズ スクイブ社 |
| BORR | Best Overall Response Rate | 奏効率 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CRF | Case Report Form | 症例報告書 |
| CTLA-4 | Anti-cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 | 細胞傷害性 T 細胞抗原-4 |
| DTIC | Dacarbazine | ダカルバジン |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status | - |
| E-R | Esposure-Response | 曝露-応答 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology | - |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HR | Hazard Ratio | ハザード比 |
| Ig | Immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL-2 | Interleukin-2 | インターロイキン-2 |
| irAE | Immune-related Adverse Event | 免疫に関連した有害事象 |
| LDH | Lactose Dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| N/A | Not applicable | 該当せず |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | - |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer | 非小細胞肺癌 |
| OS | Overall Survival | 全生存期間 |
| PD | Progressive Disease | 進行 |
| PFS | Progression-Free Survival | 無増悪生存期間 |
| PK | Pharmacokinetic | 薬物動態 |
| PR | Partial Response | 部分奏効 |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer | 小細胞肺癌 |
| SD | Stable Disease | 安定 |
| Treg | Regulatory T cell | 制御性 T 細胞 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

目次

| | | |
|---------|----------------------------------|----|
| 1 | 製品開発の根拠..... | 6 |
| 1.1 | 悪性黒色腫..... | 7 |
| 1.1.1 | 悪性黒色腫の疫学..... | 7 |
| 1.1.2 | 進行期悪性黒色腫..... | 7 |
| 1.1.2.1 | 病期分類..... | 7 |
| 1.1.2.2 | 予後因子..... | 8 |
| 1.1.2.3 | 悪性黒色腫の治療体系..... | 8 |
| 1.1.2.4 | 進行期悪性黒色腫の薬物治療..... | 8 |
| 1.2 | Ipilimumab の特性..... | 9 |
| 1.2.1 | 薬理作用..... | 9 |
| 1.2.2 | 非臨床薬理..... | 10 |
| 1.2.3 | Ipilimumab による効果の特徴及び長期生存効果..... | 11 |
| 1.3 | 臨床開発の経緯..... | 13 |
| 1.3.1 | 海外における臨床開発の経緯..... | 13 |
| 1.3.2 | 国内における臨床開発の経緯..... | 16 |
| 1.4 | 臨床データパッケージの概要..... | 17 |
| 1.5 | 臨床成績からみた特徴及び有用性..... | 22 |
| 2 | 参考文献..... | 23 |

表一覧

| | | |
|-----------|---------------------------------------|----|
| 表 1.2.3-1 | 進行期悪性黒色腫における生存率の比較 | 12 |
| 表 1.4-1 | 進行期悪性黒色腫を申請適応症とした臨床データパッケージの試験一覧..... | 19 |

図一覧

| | | |
|-----------|--|----|
| 図 1.2.1-1 | CTLA-4 遮断を介した T 細胞増強作用 | 10 |
| 図 1.2.3-1 | Ipilimumab の進行期悪性黒色腫を対象とした前向き試験及び後ろ向き試験 12 試験の統合解析による生存曲線 | 13 |
| 図 1.4-1 | 開発の経緯図 | 21 |

1 製品開発の根拠

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

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

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

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

1.1 悪性黒色腫

1.1.1 悪性黒色腫の疫学

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

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

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

1.1.2 進行期悪性黒色腫

1.1.2.1 病期分類

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

1.1.2.2 予後因子

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

1.1.2.3 悪性黒色腫の治療体系

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

1.1.2.4 進行期悪性黒色腫の薬物治療

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

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

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

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

Ipilimumabは、NCCN Guideline version 3. 2014 Melanoma²⁴⁾において、進行期悪性黒色腫に対する抗がん剤療法としてCategory 1に位置付けられ、BRAF V600 遺伝子変異の有無にかかわらず使用されている。さらに、Ipilimumabは、現在、世界で汎用されているNCCN及びESMOのガイドライン³¹⁾で進行期悪性黒色腫に対して未治療、既治療の制限なく使用することが推奨されている。1975年から2005年にかけて実施されたIpilimumabを除く他剤の第2相試験42試験(N=2100)のメタアナリシスの結果でも、進行期悪性黒色腫に対する未治療例と既治療例のKaplan-Meier生存曲線は重なり、OSについて大きな相違がないことが確認されている⁹⁾。そのため、進行期悪性黒色腫は、未治療又は既治療の患者で、その治療効果や予後について、大きな相違はないと考えられる。

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

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

1.2 Ipilimumabの特性

1.2.1 薬理作用

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

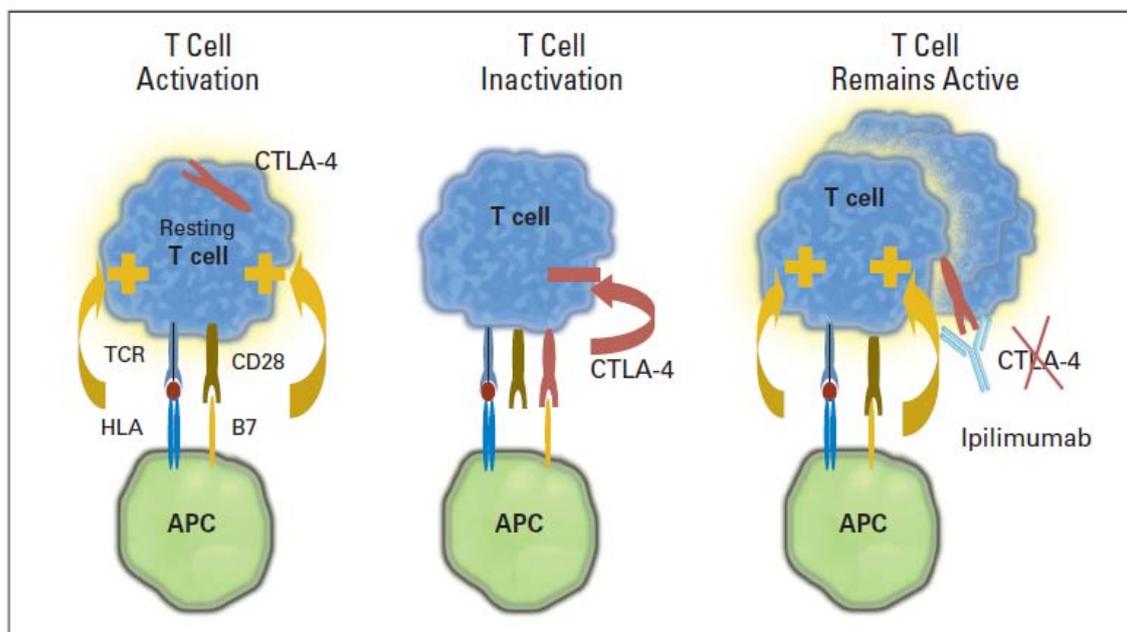
結果、Ipilimumab は活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞を増殖及び活性化させ、腫瘍増殖を抑制する。

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

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

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

図 1.2.1-1 CTLA-4 遮断を介した T 細胞増強作用



Source: Weber JS, et al.⁴⁰⁾

1.2.2 非臨床薬理

マウスモデルでは、上記の CTLA-4 遮断は各種 T 細胞依存性抗原に対する抗体反応を増強し、

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

1.2.3 Ipilimumabによる効果の特徴及び長期生存効果

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

標準治療薬である DTIC の 1 年生存率は約 26% である (表 1.2.3-1)。この生存率は、進行期悪性黒色腫の第 2 相試験 42 試験 (Ipilimumab 以外の他剤の試験) に対するメタアナリシスにおける 1 年生存率の平均値と一貫しており⁹⁾、MDX010-20 試験の gp100 対照群でも同様の生存率が認められていることから、この生存率は進行期悪性黒色腫の生存に関するこれまでの状況をよく表していると思われる。また、これらのデータの 2 年生存率は 12~14% であり、進行期悪性黒色腫の予後不良を明確に示すものである。

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

表 1.2.3-1 進行期悪性黒色腫における生存率の比較

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

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

^a 既治療例、進行期悪性黒色腫

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

^c 利用可能なデータなし

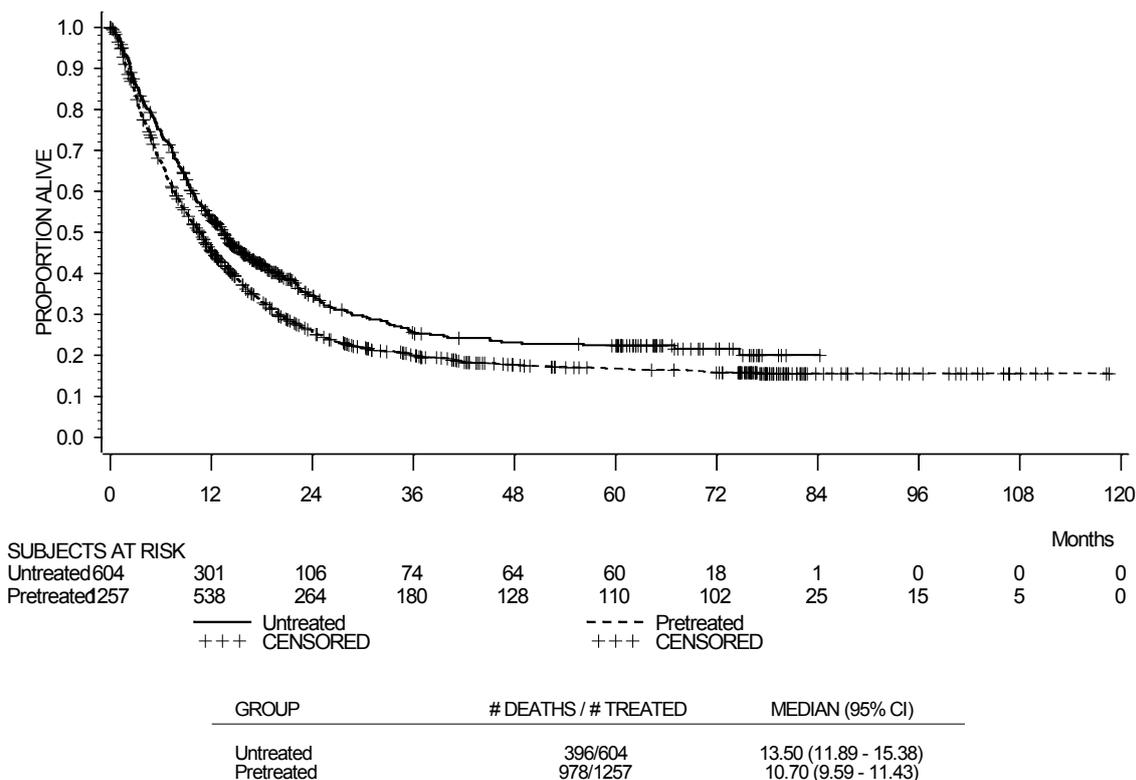
NA = 該当せず

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

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

IPILIMUMAB OS POOLED ANALYSIS

Pooled Analysis of Overall Survival by Treatment Status for Subjects who Received Any Dose of Ipilimumab from 12 Studies



/wwbmdm/clin/proi/ca/184/iss01/val/stats/esmo2013/rowco.sas

RUN DATE: 11:06

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

1.3 臨床開発の経緯

1.3.1 海外における臨床開発の経緯

Ipilimumab の開発は Medarex 社(以下、Medarex)により 2004 年に開始され、2006 年から Medarex とブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (以下、BMS) による共同開発が開始された。その後、BMS は 2009 年に Medarex を買収し、現在、BMS により Ipilimumab の開発が行われている。臨床開発プログラムは、現在のところ、悪性黒色腫、[] 及び [] に焦点を絞っており、これまでに 16,000 例を超える被験者が臨床試験において Ipilimumab の投与を受けている。なかでも悪性黒色腫が最も広く検討されており、2006 年から臨床試験が開始され、2007 年には、既治療の進行期悪性黒色腫を対象としたランダム化二重盲検比較海外第 3 相試験 (MDX010-20) が開始された。さらに、2007 年から Ipilimumab の用量及び投与スケジュールをさらに検討するため、既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象としたランダム化用量設定海外第 2 相試験 (CA184022) が開始された。また、未治療の進行期悪性黒色腫を対象としたランダム化二重盲検比較海外第 3 相試験

(CA184024) が 20 年より開始された。

MDX010-20 試験の主要目的は、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と gp100 群の OS を比較すること、主な副次目的は、Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の OS を比較すること、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することであった。本試験での Ipilimumab 3 mg/kg はそれまでに実施された臨床試験の結果に基づき選択された用量で、当該試験開始時点で最もよく用いられていた。本試験では当初、(以下、) を主要評価項目として、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と各単独療法群 (Ipilimumab 3 mg/kg 群、gp100 群) を比較する計画であった。その後、規制当局との相談時に が推奨されたこと、並びに第 2 相試験のデータが蓄積されたことにより、従来の腫瘍縮小効果の評価項目よりも、OS の方が的確に Ipilimumab のベネフィットを評価できることが明らかになったことから、主要評価項目を OS に変更し、主要目的を Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と gp100 群の OS を比較すること、副次目的を、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群及び gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することに変更した。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。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。OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 9.95 カ月 (95%信頼区間 : 8.48~11.50 カ月)、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 10.12 カ月 (95%信頼区間 : 8.02~13.80 カ月)、gp100 群で 6.44 カ月 (95%信頼区間 : 5.49~8.71 カ月) 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免疫に関連した有害事象 (以下、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。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。

CA184022 試験の主要目的は用量-反応関係の評価することであった。主要評価項目である BORR は、10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群でそれぞれ 11.1%、4.2%及び 0%であった。全 3 群に対する傾向性検定から有意な用量の影響が示された ($p = 0.0015$)。10 mg/kg 群、3 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群におけるすべての免疫に関連した有害事象 (以下、irAE) の発現割合は、それぞれ 70.4%、64.8%及び 26.4%であり、irAE が発現した被験者数は用量 10 mg/kg と 3 mg/kg では同程度であるが、用量 0.3 mg/kg では低いことが示された。Grade3 又は 4 の irAE の発現割合は 3 群でそれぞれ 25.4%、7%及び 0%であり、用量の増加に伴って重度の irAE の発現割合が上昇することが示唆された。CA184022 試験では高用量ほど OS が延長する傾向がみられたが、用量間のハ

ザード比 (以下、HR) は統計学的に有意ではなかった [10 mg/kg 対 0.3 mg/kg では HR = 0.796 (95% CI: 0.544~1.164)、10 mg/kg と 3 mg/kg の比較では HR = 0.908 (0.617~1.338)、3 mg/kg と 0.3 mg/kg の比較では HR = 0.888 (0.611~1.292)]。本試験は OS の群間差を検出するにはデザインされていなかった。

CA184024 試験の主要目的は、Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC 群と DTIC 単独療法群の OS を比較することであった。2つの第2相試験 (MDX010-15 及び MDX010-19) の結果から、3 mg/kg を超える投与が可能であること、及び 10 mg/kg の安全性プロファイルは許容可能であることが示唆されたこと、及び 3 mg/kg を超える投与量において、奏効及び長期奏効例が確認されたことを踏まえ^{47,48)}、本試験では、本薬の用量を 10 mg/kg とし、標準薬であった DTIC との上乗せ効果を期待して併用療法とした。

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

欧州では、さらに、2012 年 8 月に未治療の進行期悪性黒色腫を含める適応追加のための承認申請が行われた。この申請で承認の根拠とした主要な有効性及び安全性データは、進行期悪性黒色腫患者を対象として主に Ipilimumab 3 mg/kg を用いて海外で実施した 4 つの海外臨床試験 (MDX010-20、MDX010-08、CA184022、CA184004) で得られたものであり、また、実臨床において Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法を受けた未治療の進行期悪性黒色腫を対象とし、審査中に中間成績が得られた 2 つの海外観察試験 (CA184338、CA184332) の有効性及び安全性データも追加提出された。さらに、未治療の進行期悪性黒色腫を対象として Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m² の併用療法と DTIC 単独療法を比較し、統計学的に有意な生存期間の延長が示された海外第3相試験 (CA184024) もこれらを支持するデータとして使用された。これらのデータに基づき、2013 年、未治療の進行期悪性黒色腫を含める Ipilimumab の適応拡大が欧州において承認された。なお、本申請における未治療の進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab の有効性及び安全性を示すデータパッケージは、欧州当局に提出したものに国内試験のデータを追加したものである。これまでに Ipilimumab 3mg/kg 単独療法 (3 週間隔で 4 回投与) は進行期悪性黒色腫に対し、世界 40 カ国以上で承認されている。

海外第3相試験 2 試験で用いられた Ipilimumab の用量はそれぞれ 3 mg/kg (MDX010-20 試験、既治療の進行期悪性黒色腫) 及び 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m² の併用 (CA184024 試験、未治療の進行期悪性黒色腫) であり、両試験における OS の中央値及び長期 OS (1 年生存率、2 年生存率) は同程度であった。さらに、第2相及び第3相試験における曝露-応答 (以下、E-R) 解析により、Ipilimumab 3 mg/kg での OS のベネフィットは Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用データと同程度であった。しかし、CA184024 試験では DTIC との併用により重度の肝毒性 (Grade 3 以上) の発現割合が約 30% と高く、治験薬と関連のある有害事象による投与中止の割合も高かった。なお、Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC の併用療法ではいずれの国々においても承認されていない。

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

1.3.2 国内における臨床開発の経緯

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

進行期悪性黒色腫については、当該適応症に対する国内開発計画を協議するため、20 年 月 日に 相談（受付番号：P ）を実施した。当初 ことこの助言を受けた。助言に基づき、化学療法未治療の進行期黒色腫患者を対象とした、目標症例数 26 例の、1 年生存率を主要評価項目とする Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC 850 mg/m² の併用療法の国内第 2 相試験（CA184202）を計画し、20 年 月 より開始した。本試験の治療レジメンは海外第 3 相試験（CA184024）と同様であった。20 年 月 日時点で、2 コース以上 Ipilimumab 10 mg/kg と DTIC を併用投与した 14 例中 7 例（この時点での投与例数は 15 例であったが、15 例目は 1 コース中であつたため、中断の判断から除外した）に Grade 3 以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加／アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加が認められたため、20 年 月 日に本試験に参加している全治験責任医師に対し CA184202 試験の登録中断の連絡を行った。その後、Grade 3 以上の AST 増加／ALT 増加を有する被験者は 15 例中 10 例となり、新たな登録は行わないことを決定した。CA184202 試験の状況を機構に報告し、以下のことから、改めて Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法での開発計画を機構に相談した。その結果、MDX010-20 をピポタル試験とした Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の国内開発に変更した。

- Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は海外試験において長期生存のベネフィットが確認され、安全性も耐受可能であることが示されていること
- Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は海外 40 ヶ国以上で承認されていること
- 2011 年に海外で承認されて以来、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は多くの使用実績があること

(2014年3月現在、約18,000例)

- 日本人 NSCLC を対象とした国内第1相試験 (CA184113) で、日本人患者での PK 及び安全性が海外試験のデータと大きな相違がないことが確認され、海外において承認されている用量 (Ipilimumab 3 mg/kg) により、日本で臨床開発を実施することを支持する結果が得られていること

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

その結果、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法に対する日本人進行期悪性黒色腫患者の安全性において、日本人に特有に発現した有害事象はなく、海外試験と同様に免疫関連の有害事象が発現した。これらの免疫関連の有害事象は管理可能であり、耐容可能であることが確認された。有効性において、最終被験者の12週評価時点での有効性評価可能例20例の最良総合評価は、部分奏効 (以下、PR) 2例 (未治療例及び既治療例の各1例)、安定 (以下、SD) 2例、進行 (以下、PD) 13例、評価不能3例であり、日本人進行期悪性黒色腫患者における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の腫瘍縮小効果が確認された。以上の結果から、本申請では、国内第2相試験 (CA184396) における最終被験者の初回投与後12週時点までの安全性・有効性データ (Ipilimumab が投与されたすべての被験者、計20例のデータ) を用いて、主要解析を行い、これらのデータを申請データとして使用した。さらに、追跡結果として、最終被験者の投与終了90日後のデータベースロック日 (20■■年■■月■■日) までに得られたデータを審査中に提出した。

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

1.4 臨床データパッケージの概要

本申請に用いる臨床データパッケージは、表 1.4-1 に示したとおり、海外臨床試験である第1相試験3試験、第2相試験6試験、第3相試験2試験、海外観察試験2試験及び国内臨床試験である第1相試験1試験、第2相試験1試験が含まれる。Ipilimumab 3 mg/kg の進行期悪性黒色腫に対する有効性及び安全性の評価は、主に、Ipilimumab 3 mg/kg を含む投与群を有する進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第2相試験 (CA184022、CA184004、MDX010-08) 及び海外第3相試験 (MDX010-20)、Ipilimumab 3 mg/kg を投与する進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験 (CA184396) の成績を基に行った。日本人における Ipilimumab の PK を評価し、安全性データを補強するため、Ipilimumab 3 mg/kg 又は 10 mg/kg と、カルボプラチン及びパクリタキセルを併用する日本人 NSCLC 患者を対象とした国内第1相試験 (CA184113) も評価資料とした。また、

未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした2つの海外観察試験（CA184332、CA184338）、さらに未治療の進行期悪性黒色腫を対象としてIpilimumab 10 mg/kg とDTICの併用療法とDTIC単独療法を比較した海外第3相試験（CA184024）も有効性及び安全性を支持するデータとして参考資料とした。2つの海外観察試験（CA184332、CA184338）は、一定の期間中に米国の実臨床でIpilimumab 3 mg/kgを投与された未治療の進行期悪性黒色腫患者の有効性（生存成績）と安全性の評価を行ったレトロスペクティブ観察コホート試験であった。CA184338試験では、臨床試験と同様に症例報告書（以下、CRF）を用いてデータ収集を行った。CA184332試験では、主に電子カルテシステムを利用しデータ収集を行い、生存情報については公的に利用可能なデータによって補完し、抽出可能なデータについてはeCRFでもデータ収集を行った。なお、CA184332試験の安全性データは、有害事象の因果関係、重症度などが十分に収集されていないことから除外し、有効性データのみ参考とした。他のPK試験等も進行期悪性黒色腫に対する有効性及び安全性を支持する参考資料として取り扱った。

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

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

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

^a 未治療、既治療の別が記載されていない場合、未治療及び既治療いずれの患者も対象とした試験

^b ランダム化試験の場合、ランダム化例数、非ランダム化試験の場合、登録例数

^c プロセス B とプロセス C での本剤の PK を評価することを主要目的とした。

^d Group A 反復投与は本剤 3 回投与、Group B 反復投与は本剤 10 mg/kg を 3 週間隔、4 回投与

^e ブデソニド又はプラセボを予防投与した場合の Grade 2 以上の下痢の頻度を評価する。

^f 主要目的は免疫学的効果判定規準に基づく無増悪生存期間の評価

^g すべて投与例

^h 患者背景の調査、安全性の評価、治療実態（投与数、中止理由等）の調査、OS の評価（平均値、中央値、生存率等）

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

開発の経緯図を [図 1.4-1](#) に示す。

図 1.4-1 開発の経緯図



1.5 臨床成績からみた特徴及び有用性

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

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

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

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

2 参考文献

- 1) 齋田敏明、山本明史編集、悪性黒色腫の診断・治療指針、金原出版：p12-30
- 2) Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150:179-185.
- 3) Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 2000;89:1269-1278.
- 4) Siegel R, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011 Jul-Aug; 61(4):212-36.
- 5) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010 Mar;46(4):765-81.
- 6) Bedikian AY, Millward, M, Pehamberger H, et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) Plus Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: the Olimersen Melanoma Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:4738-4745.
- 7) Chapman PB, Einhorn E, Meyers ML, et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients with Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17 (9)2745-2751.
- 8) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158-166
- 9) Korn EL, Liu P-Y, Lee S, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:527-534.
- 10) 厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表総患者数、傷病基本分類別
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075>
- 11) WHO GLOBOCAN 2012
http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx
- 12) 石原和之、発生頻度増加の要因、癌と化学療法,33(10);1380-1385, 2006
- 13) 石原和之、皮膚悪性腫瘍の統計 過去、*Skin Cancer* 22;209-16, 2007
- 14) 平成24年 人口動態調査
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do?method=init>
- 15) Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update, *Int J Clin Oncol* (2008) 13:33-41
- 16) Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.
- 17) 日本皮膚悪性腫瘍学会編、皮膚悪性腫瘍取扱い規約、2010年8月版、金原出版：p.31-33.
(viii項)

- 18) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(6):1118-1125.
- 19) Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2105-2116.
- 20) Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. *Cancer.* 2010; 116:146-154.
- 21) Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2823-2830.
- 22) 日本臨床腫瘍学会編、臨床腫瘍学、Third edition、癌と化学療法社：p.861-873。（V項）
- 23) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン 2007、社団法人日本皮膚科学会
<http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/index.html>
- 24) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, version 3.2014
- 25) Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? *Eur J Cancer.* 2004; 40:1825-1836.
- 26) Uhara H., et al.: Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *Journal of Dermatological Science* 66: 240-242, 2012
- 27) Yamazaki N., et al.: BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma. ESMO poster presentation: Presented at the 17th ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress; Amsterdam, The Netherlands, September 27-October 1, 2013
- 28) Lito, P., Rosen, N., Solit DB., Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors, *Nature Medicine* 2013; 19; 1401-1409
- 29) Chapman P, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 8502).
- 30) Chapman P., Mechanisms of Resistance to RAF Inhibition in Melanomas Harboring a BRAF Mutation; 2013 ASCO EDUCATIONAL BOOK; e80-e82
- 31) Dummer R., Hauschild A, Guggenheim M., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 (Supplement 7): vii86-91
- 32) 医薬品インタビューフォーム、ダカルバジン注用100、2013年3月改訂（第9版）
- 33) オプジーボ®点滴静注 20 mg、同注 100 mg、添付文書、2014年7月（初版）
- 34) Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol.* 2006; 90:297-339.

- 35) Read S et al. Blockage of CTLA-4 on CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells Abrogates Their Function In Vivo. *J. Immunol.* 2006; 177(7): 4376-4383.
- 36) Wing K. CTLA-4 Control over Foxp³⁺ Regulatory T Cell Function. *Science* 2008; 322: 271-275.
- 37) Selby et al. Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity through Reduction of Intratumoral Regulatory T. Cells. *Cancer Immunol Res* 2013; 1: 32-42.
- 38) Simpson et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 2013; 210: 1695.
- 39) Liakou et al. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4⁺ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *PNAS* 2008; 105: 14987-14992.
- 40) Weber JS, Kahler KC, Hauschild A, Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2691-2697.
- 41) Effect of Human Anti-CTLA-4 Administration on Unstaged MC38 Tumors in hCTLA-4 Transgenic Mice (Study MDX-010-005-R). Medarex Inc, 22-Dec-2006. BMS Document Control No. 930020107.
- 42) An immunogenic study following combined intravenous/intramuscular administration of MAb10D1/HBsAg, respectively, to cynomolgus monkeys (Study [REDACTED]0992-128), Report. [REDACTED] 20-Apr-2001. BMS Document Control No. 930009968.
- 43) MDX-CTLA-4: A 6-month intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys (Study 01-3460), Report. [REDACTED] 25-Feb-2002. BMS Document Control No, 930009980.
- 44) BMS-663513 and BMS-734016: One-month intravenous combination toxicity study in monkeys (Study No. DS06064), Report. Bristol-Myers Squibb Company, 8-Aug-2007. BMS Document Control No. 930021064.
- 45) Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-7420
- 46) Schadendorf D, et al.: Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and III trials of Ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma, ESMO 2013, abstract number 24LBA
- 47) MDX010-15 CSR. An Open-label Pharmacokinetic and Safety Study of MDX-010 in Subjects with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2008. Document Control No. 930021047.
- 48) MDX010-19 CSR. A Study of Intra-patient Escalating Doses of MDX-010 Given Alone or in Combination With Two GP100 Peptides Emulsified With Montanide ISA-51 in the Treatment of Patients With Stage IV Melanoma. Bristol-Myers Squibb Research and Development; 2007. Document Control No. 930023186.

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブリistol・マイヤーズ株式会社

1 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、2011年3月25日に米国で最初に承認され、その後欧州では2011年7月13日に承認された。2015年2月現在、本剤は世界51の国と地域で承認されている（下記参照）。

| | | | | |
|-----------|--------|---------|----------|--------|
| 米国 | オーストリア | ベルギー | ブルガリア | クロアチア |
| キプロス | チェコ | デンマーク | エストニア | フィンランド |
| フランス | ドイツ | ギリシャ | ハンガリー | アイルランド |
| イタリア | ラトビア | リトアニア | ルクセンブルク | マルタ |
| オランダ | ポーランド | ポルトガル | ルーマニア | スロバキア |
| スロベニア | スペイン | スウェーデン | イギリス | チリ |
| イスラエル | アルゼンチン | オーストラリア | ブラジル | カナダ |
| コロンビア | アイスランド | マカオ | ニュージーランド | ノルウェー |
| ペルー | スイス | メキシコ | トルコ | 台湾 |
| リヒテンシュタイン | 南アフリカ | レバノン | シンガポール | ベネズエラ |
| 韓国 | | | | |

なお、米国では初回の申請にて「切除不能又は転移性悪性黒色腫」の効能・効果が承認された。一方、欧州では「治療歴を有する成人における進行期悪性黒色腫（切除不能又は転移性）」の効能・効果が承認された。欧州ではその後、2013年10月31日に未治療の進行期悪性黒色腫を含める適応拡大が承認された。同様にカナダでも適応拡大が2014年9月10日に承認され、さらにスイス、イスラエル、オーストラリアでも適応拡大が承認された。現在、その他の国々でも欧州と同様に適応拡大の審査中である。

米国及び欧州（中央審査方式により承認）の添付文書の概要を以下に示す。また、米国と欧州の添付文書及び企業中核データシート（CCDS）の原文を添付した。なお、2013年10月に未治療の進行期悪性黒色腫を含める適応拡大が承認された際の欧州添付文書には、観察試験（CA184332及びCA184338）の中間データが記載されていたが、2014年9月に観察試験の1年データにて欧州添付文書の記載が更新されたため、最新の欧州添付文書を添付した。

米国添付文書

YERVOY (ipilimumab)

米国初回承認：2011年

警告：免疫性副作用

YERVOY の使用により、T 細胞の活性化及び増殖による重度かつ致命的な免疫性副作用が発現する可能性がある。これらの免疫性副作用はいずれの器官にも発現し得るが、最も多く認められる重度の免疫性副作用は、腸炎、肝炎、皮膚炎（中毒性表皮壊死融解症など）、ニューロパチー及び内分泌障害である。これらの免疫性副作用の多くは投与中に発現したが、YERVOY の投与中止から数週間～数ヵ月経過後に発現した症例も少数みられた。

重度の免疫性副作用が認められた場合は、YERVOY の投与を中止し、高用量副腎皮質ステロイドの全身投与を開始すること [用量・用法 (2.2) 参照]

ベースライン及び各投与前に、腸炎、皮膚炎、ニューロパチー及び内分泌障害の徴候及び症状の有無を確認し、肝機能検査及び甲状腺機能検査を含む臨床生化学検査結果を評価すること。 [警告及び使用上の注意 (5.1、5.2、5.3、5.4、5.5) 参照]

1 効能・効果

YERVOY (ipilimumab) は、切除不能又は転移性悪性黒色腫の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨する用量

YERVOY の推奨用量は、3週間ごとに合計4回、1回あたり3 mg/kg を90分間かけて点滴静注とする。

2.2 推奨する用量調節

- 中等度の免疫性副作用又は症候性の内分泌障害が認められた場合は、YERVOY の予定された投与を延期する。副作用が部分的又は完全に消失 (Grade 0~1) し、1日あたり prednisone 7.5 mg 相当量以下を投与中の患者には、3週間ごとに3 mg/kg の用量でYERVOY の投与を再開し、4回の予定投与の終了時点又は初回投与から16週間の時点のいずれか早い時点まで、投与を行う。
- 以下のいずれかに該当する場合は、YERVOY の投与を中止すること。
- 中等度の副作用が持続する場合、あるいは副腎皮質ステロイドの投与量を1日あたり prednisone 7.5 mg 相当まで減量できない場合
- 初回投与から16週間以内に全ての投与を完了できなかった場合
- 以下の事象等の重度又は生命を脅かす副作用が発現した場合
- 腹痛、発熱、イレウス又は腹膜刺激症状 [排便回数の増加 (ベースライン+7回以上)、便失禁、24時間を超える点滴静注による水分補給が必要な場合、消化管出血及び消化管穿孔] を伴う大腸炎

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 5 倍を超える、あるいは総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える
- スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、あるいは真皮全層の潰瘍化又は壊死性、水疱性もしくは出血性の症状を合併した発疹
- 重度の運動性ニューロパチー又は感覚性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群あるいは重症筋無力症
- 重度の免疫性副作用がいずれかの臓器系に発現した場合 (例: 腎炎、肺臓炎、膵炎、非感染性心筋炎)
- 局所的な免疫抑制療法が有効でない免疫性眼疾患

2.3 調剤及び投与

- 本剤を振り混ぜないこと。
- 投与前に、YERVOY 溶液中に粒状物質や変色がないか目視で確認すること。溶液に濁りがみられる場合、顕著な変色がある場合 (溶液は微黄色となることがある)、あるいは半透明～白色の非結晶質の微粒子以外の異物が認められた場合は、バイアルを廃棄すること。

溶液の調製

- 調製前に、バイアルを室温で約 5 分間放置する。
- 必要量の YERVOY を輸液バッグに移す。
- 米国薬局方 0.9% 生理食塩液又は米国薬局方 5% ブドウ糖注射液を用いて希釈し、最終濃度が 1 mg/mL～2 mg/mL の希釈溶液を調製する。穏やかに反転させて希釈溶液を混合する。
- 希釈溶液は、冷蔵 (2°C～8°C、36°F～46°F) 又は室温 (20°C～25°C、68°F～77°F) で保存し、24 時間以内に使用すること。
- 一部を使用したバイアル又は空バイアルは、廃棄すること。

投与指示

- YERVOY をその他の医薬品と混合しないこと。また、その他の医薬品と共に点滴静注しないこと。
- 各投与後に米国薬局方 0.9% 生理食塩液又は米国薬局方 5% ブドウ糖注射液で点滴用チューブのフラッシングを行うこと。
- 無菌、ピロジェンフリー及びタンパク質結合性の低いインラインフィルターを用いた点滴用チューブにより、希釈溶液を 90 分間かけて点滴静注する。

3 剤型及び含量

50 mg/10 mL (5 mg/mL)

200 mg/40 mL (5 mg/mL)

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

YERVOY の使用により、T 細胞の活性化及び増殖による重度及び致命的な免疫性副作用が発現することがある。 [黒枠警告参照]

5.1 免疫性腸炎

試験 1 では、YERVOY を投与された患者のうち、34 例 (7%) に重度、生命にかかわる、あるいは致命的な免疫性腸炎 (ベースラインを 7 回以上上回る下痢、発熱、イレウス、腹膜刺激症状 ; Grade 3~5) が発現し、28 例 (5%) に中等度 (ベースラインを最大 6 回上回る下痢、腹痛、粘液便又は血便 ; Grade 2) の腸炎が発現した。YERVOY の投与を受けたすべての患者 (511 例) のうち、腸管穿孔が 5 例 (1%)、合併症による死亡が 4 例 (0.8%)、重度の腸炎による入院が 26 例 (5%) に認められた。

YERVOY の投与開始から発症までの期間の中央値は、Grade 3~5 の腸炎を発現した患者では 7.4 週間 (範囲 : 1.6~13.4 週間)、Grade 2 の腸炎を発現した患者では 6.3 週間 (範囲 : 0.3~18.9 週間) であった。

Grade 3~5 の腸炎を発現した患者のうち 29 例 (85%) が高用量の副腎皮質ステロイド (1 日あたり prednisone 40 mg 相当量以上) を投与され、その投与量の中央値は 1 日あたり prednisone 80 mg 相当量、投与期間の中央値は 2.3 週間 (最長 13.9 週間) であり、その後副腎皮質ステロイドの投与量は漸減された。中等度の腸炎を発現した患者 28 例のうち、46%は副腎皮質ステロイドの全身投与を受けず、29%は 1 日あたり prednisone 40 mg 相当量未満の投与を受け、その投与期間の中央値は 5.1 週間であった。また、25%は高用量の副腎皮質ステロイドを投与され、副腎皮質ステロイド漸減前の投与期間の中央値は、10 日間であった。中等度、重度又は生命を脅かす免疫性腸炎を発現した患者 62 例のうち 5 例 (8%) で、副腎皮質ステロイドの投与が無効となった後にインフリキシマブが投与された。

Grade 3~5 の腸炎を発現した患者 34 例のうち、74%は完全に回復し、3%は Grade2 まで改善し、24%は改善しなかった。Grade 2 の腸炎を発現した患者 28 例のうち、79%は完全に回復し、11%で改善が認められ、11%では回復がみられなかった。

腸炎 (下痢、腹痛、粘液便又は血便、発熱の有無など) 及び腸穿孔 (腹膜の徴候及びイレウスなど) の徴候及び症状の有無について患者を監視すること。症状が認められる患者は、感染症が原因ではないことを確認し、症状が持続する場合や重度の場合は、内視鏡検査を検討する。

重度の腸炎を発現した患者では YERVOY の投与を中止し、開始用量を 1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与を開始する。Grade1 以下に改善した時点で、副腎皮

質ステロイドの漸減を開始し、少なくとも 1 ヶ月かけて継続的に漸減する。臨床試験では、副腎皮質ステロイドの漸減を短期間で実施した患者の一部で腸炎の再発や症状悪化が認められた。

中等度の腸炎の場合は、YERVOY の投与を延期する。止瀉薬を投与し、1 週間を超えて持続する場合は、1 日あたり prednisone 0.5 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与を開始する。[用量・用法 (2.2) 参照]

5.2 免疫性肝炎

試験 1 では、YERVOY を投与された患者 8 例 (2%) に重度、生命を脅かす、又は致命的な肝毒性 (基準値上限の 5 倍を超える AST 又は ALT 増加、あるいは基準値上限の 3 倍を超える総ビリルビン増加 ; Grade 3~5) が発現し、0.2%に致命的な肝不全が認められ、0.4%が入院した。その他 13 例 (2.5%) に、肝機能検査値異常 (基準値上限の 2.5 倍超~5 倍以下の AST 又は ALT 増加又は基準値上限の 1.5 倍超~3 倍以下の総ビリルビン増加 ; Grade 2) として現れる中等度の肝毒性が認められた。基礎病理は全ての患者で確認されていないが、免疫性肝炎が含まれた症例もあった。生検で肝炎と確認された患者数が不十分であるため、本事象の臨床経過の特徴は明らかではない。

YERVOY の各投与前に、肝機能検査結果 (肝トランスアミナーゼ及びビリルビン値) を確認し、患者における肝毒性の徴候及び症状の有無を確認すること。肝毒性が認められた患者では、感染症又は悪性腫瘍が原因ではないことを確認し、消失するまで肝機能検査の回数を増やすこと。

Grade 3~5 の肝毒性が認められた患者では、YERVOY の投与を中止し、1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与を行う。肝機能検査の継続的な改善又はベースラインへの回復が認められる場合は、副腎皮質ステロイドの漸減を開始し、1 ヶ月かけて継続的に漸減する。YERVOY の臨床開発プログラムを通じて、高用量の副腎皮質ステロイドを投与しても重度の肝炎が持続する患者にはミコフェノール酸が投与された。Grade 2 の肝毒性が認められる患者では、YERVOY の投与を延期する。[用量・用法 (2.2) 参照]

Vemurafenib との併用投与

用量設定試験で、YERVOY (3 mg/kg) 及び vemurafenib (960 mg を 1 日 2 回又は 720 mg を 1 日 2 回) を併用投与された患者 10 例中 6 例で、総ビリルビン増加を伴う、あるいは伴わない Grade 3 のトランスアミナーゼ増加が認められた。

5.3 免疫性皮膚炎

試験 1 では、YERVOY を投与された患者 13 例 (2.5%) に重度、生命を脅かす、又は致命的な免疫性皮膚炎 (例 : スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、真皮全層の潰瘍化又は壊死、水疱、出血の症状を伴う発疹 ; Grade 3~5) が発現した。1 例 (0.2%) は中毒性表皮壊死融解症により死亡し、その他 1 例は重度の皮膚炎のために入院を要した。63 例 (12%) が中等度 (Grade 2) の皮膚炎を発現した。

YERVOY の投与開始から、中等度、重度又は生命を脅かす免疫性皮膚炎の発現までの期間の中央値は 3.1 週間であり、最長で 17.3 週間であった。

YERVOY を投与され、重度の皮膚炎を発現した患者 7 例 (54%) が高用量の副腎皮質ステロイドを投与 (用量の中央値: 1 日あたり prednisone 60 mg 相当量) された。副腎皮質ステロイドの漸減前の投与期間は最長で 14.9 週間であった。上記 7 例のうち、6 例で完全回復が認められ、回復までの期間は最長 15.6 週間であった。

中等度の皮膚炎を発現した患者 63 例のうち、25 例 (40%) が副腎皮質ステロイドの全身投与 (投与量の中央値: 1 日あたり prednisone 60 mg 相当量) を受け、その投与期間の中央値は 2.1 週間であった。また、7 例 (11%) は副腎皮質ステロイドの局所投与のみを受け、31 例 (49%) は副腎皮質ステロイドの全身投与も局所投与も受けなかった。中等度の皮膚炎を発現した患者 44 例 (70%) で完全回復が認められ、7 例 (11%) で軽度 (Grade 1) への改善がみられ、12 例 (19%) では改善がみられなかった。

発疹及びそう痒症などの皮膚炎の徴候及び症状の有無について患者を観察すること。他の病因が特定されていない限り、皮膚炎の徴候及び症状は免疫性とみなすべきである。

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、真皮全層の潰瘍化又は壊死性、水疱性もしくは出血性の症状を合併した発疹が認められた患者では、YERVOY の投与を中止する。1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドを全身投与する。皮膚炎がコントロールされている場合は、1 ヶ月以上かけて副腎皮質ステロイドを漸減すること。中等度~重度の徴候及び症状が認められる患者では、YERVOY の投与を延期する。 [用量・用法 (2.2) 参照]

限局的な発疹やそう痒症などの軽度~中等度の皮膚炎の場合は、対症療法を行う。1 週間以内に症状の改善が認められない場合は、副腎皮質ステロイドの局所投与又は全身投与を行う。

5.4 免疫性神経系副作用

試験 1 では、致命的なギラン・バレー症候群が 1 例、重度 (Grade 3) の末梢性運動性ニューロパチーが 1 例発現した。YERVOY の臨床開発プログラム全体を通じて、重症筋無力症とギラン・バレー症候群等の症例が報告されている。

一側性又は両側性の脱力、感覚変化又は錯感覚といった運動性ニューロパチー及び感覚性ニューロパチーの症状の有無について確認すること。ギラン・バレー様症候群など重度の (日常生活に支障をきたす) ニューロパチーが認められた患者では、YERVOY の投与を中止する。重度のニューロパチーに対しては、適宜医学的介入を行う。重度のニューロパチーの場合は、1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与の開始を検討する。中等度の (日常生活に支障がない) ニューロパチーが認められる患者では、YERVOY の投与を延期すること。 [用量・用法 (2.2) 参照]

5.5 免疫性内分泌障害

試験 1 では、YERVOY を投与された患者 9 例 (1.8%) に重度～生命を脅かす免疫性内分泌障害 (入院又は緊急の医学的介入を要する、あるいは日常生活に支障をきたす ; Grade 3~4) が発現した。9 例すべてが下垂体機能低下症を有し、一部の患者はその他に副腎機能不全、性腺機能低下及び甲状腺機能低下症などの内分泌障害を併発していた。これら 9 例中 6 例は重度の内分泌障害のために入院した。12 例 (2.3%) の患者に中等度の内分泌障害 (ホルモン補充療法又は医学的介入を要する ; Grade 2) が発現し、その内訳は、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症、並びに甲状腺機能亢進症及びクッシング症候群が各 1 例であった。YERVOY の投与開始後、中等度～重度の免疫性内分泌障害の発現までの期間の中央値は 11 週間であり、最長で 19.3 週間であった。

中等度～生命を脅かす内分泌障害を発現した患者 21 例のうち、17 例が長期のホルモン補充療法を要し、内訳として副腎皮質ホルモン (10 例) 及び甲状腺ホルモン (13 例) が多かった。

下垂体炎、副腎機能不全 (副腎クリーゼを含む) 、並びに甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症といった臨床的な徴候及び症状の有無について確認すること。疲労、頭痛、精神状態変化、腹痛、排便習慣の異常及び低血圧を呈することがあり、脳転移又は基礎疾患などその他の原因と類似した非特異的な症状を示すことがある。その他の病因が特定されている場合を除き、内分泌障害の徴候又は症状は、免疫性とみなすべきである。

投与開始時、各投与前、並びに症状に基づく臨床的必要性に応じて、甲状腺機能検査及び臨床生化学検査の結果を確認すること。少数の患者では、画像検査により脳下垂体の肥大が認められ、下垂体炎と診断された。

症候性の場合、YERVOY の投与を延期する。1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与を開始し、適切なホルモン補充療法を開始する。 [用量・用法 (2.2) 参照]

5.6 眼症状を含むその他の免疫性副作用

試験 1 で YERVOY を投与された患者の 1%未満に、以下の臨床的に重要な免疫性の副作用が認められた : 腎炎、肺臓炎、髄膜炎、心膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎及び溶血性貧血

YERVOY の臨床開発プログラム全体を通じて、免疫性の副作用の可能性が高い以下の事象も 1%未満の発現率で報告された : 心筋炎、血管障害、側頭動脈炎、血管炎、リウマチ性多発筋痛、結膜炎、眼瞼炎、上強膜炎、強膜炎、白血球破砕性血管炎、多形紅斑、乾癬、瘰癧、関節炎、自己免疫性甲状腺炎、サルコイドーシス、感音性聴力低下、自己免疫性中枢神経障害 (脳炎) 、筋炎、多発性筋炎及び眼筋炎

臨床的に重要又は重度の免疫性副作用を発現した場合は、YERVOY の投与を中止すること。重度の免疫性副作用が認められた場合は、1 日あたり prednisone 1~2 mg/kg 相当量の副腎皮質ステロイドの全身投与を開始する。

ブドウ膜炎、虹彩炎又は上強膜炎を発現した患者には副腎皮質ステロイド点眼剤を投与する。局所免疫抑制療法で効果がない免疫性眼疾患の場合は、YERVOY の投与を中止すること。[用法・用量 (2.2) 参照]

6 副作用

以下の副作用については、表示の他の項でより詳細に考察している。

- 免疫性腸炎 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 免疫性肝炎 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 免疫性皮膚炎 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 免疫性神経障害 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 免疫性内分泌障害 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 眼症状などその他の免疫性副作用 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]

6.1 臨床試験成績

各臨床試験の実施条件が大きく異なるため、副作用発現率は、その他の臨床試験での発現率や同クラスの治療薬での成績と直接比較することはできず、実臨床で認められる発現率を反映していない可能性がある。

臨床開発プログラムでは、活動性の自己免疫疾患患者又は臓器移植時の全身免疫抑制療法を施行中の患者は除外された。ランダム化、二重盲検臨床試験（試験 1）で、前治療歴のある切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、YERVOY 3 mg/kg の 4 回点滴静注投与を評価した。[臨床試験 (14) 参照] 131 例の患者（年齢の中央値：57 歳、男性の割合：60%）に YERVOY 単独療法を投与し、380 例（年齢の中央値：56 歳、男性の割合：61%）に gp100 ペプチドワクチン（gp100）と YERVOY を併用投与し、132 例（年齢の中央値：57 歳、男性の割合：54%）に gp100 ペプチドワクチンを単独投与した。本試験の患者における投与回数の中央値は 4 回（範囲：1～4 回）であった。患者の 10%が副作用のために YERVOY の投与を中止した。

YERVOY 3 mg/kg を投与された患者に発現した主な副作用（5%以上）は、疲労、下痢、そう痒症、発疹及び大腸炎であった。

試験 1 で YERVOY を含む投与群の患者の 5%以上に発現した事象のうち、対照群の gp100 に対して YERVOY を含む投与群で 5%以上を上回って発現した全 Grade の事象、並びに対照群で 1%以上に発現した Grade 3～5 の事象を表 1 に示す。

表 1: 試験 1 で発現した特定の副作用

| 器官別大分類/ 基本語 | 患者の割合 (%) ^a | | | | | |
|-------------------|----------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|----------------|---------------|
| | YERVOY 3 mg/kg 131 例 | | YERVOY 3 mg/kg+gp100 380 例 | | gp100 132 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 ~5 | 全 Grade | Grade 3 ~5 | 全 Grade | Grade 3 ~5 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 下痢 | 32 | 5 | 37 | 4 | 20 | 1 |
| 大腸炎 | 8 | 5 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| そう痒症 | 31 | 0 | 21 | <1 | 11 | 0 |
| 発疹 | 29 | 2 | 25 | 2 | 8 | 0 |
| 全身障害および 投与局所様態 | | | | | | |
| 疲労 | 41 | 7 | 34 | 5 | 31 | 3 |

^a 本表に示した発現率は、因果関係の有無にかかわらず、有害事象報告に基づく発現率である。

試験 1 で発現した重度、生命を脅かす、あるいは致命的な免疫性副作用の患者当たりの発現率を表 2 に示す。

表 2: 試験 1 で発現した重度～致命的な免疫性副作用

| | 患者の割合 (%) | |
|----------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | YERVOY 3 mg/kg 131 例 | YERVOY 3 mg/kg+gp100 380 例 |
| 全ての免疫性副作用 | 15 | 12 |
| 腸炎 ^{a,b} | 7 | 7 |
| 肝毒性 ^a | 1 | 2 |
| 皮膚炎 ^a | 2 | 3 |
| ニューロパチー ^a | 1 | <1 |
| 内分泌障害 | 4 | 1 |
| 下垂体機能低下症 | 4 | 1 |
| 副腎機能不全 | 0 | 1 |
| その他 | | |

表 2 : 試験 1 で発現した重度～致命的な免疫性副作用

| | 患者の割合 (%) | |
|---------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | YERVOY 3 mg/kg 131 例 | YERVOY 3 mg/kg+gp100 380 例 |
| 肺臓炎 | 0 | <1 |
| 髄膜炎 | 0 | <1 |
| 腎炎 | 1 | 0 |
| 好酸球増加症 ^c | 1 | 0 |
| 心膜炎 ^{a,c} | 0 | <1 |

^a 致命的転帰を含む。

^b 腸管穿孔を含む。

^c 基礎的病因は確認されていない。

YERVOY を 0.3～10 mg/kg の用量範囲で投与した複数の臨床試験全体では、以下の副作用も報告された（特に明記する場合を除き、発現率 1%未満）：蕁麻疹（2%）、大腸潰瘍、食道炎、急性呼吸窮迫症候群、腎不全及び infusion reaction。

悪性黒色腫を対象とした臨床プログラム全体での成績に基づき、腸炎及び肝炎の発現率及び重症度は用量依存的であると考えられる。

6.2 免疫原性

臨床試験では、評価可能な患者 1024 例の 1.1%が、電気化学発光（ECL）法による試験で抗 ipilimumab 抗体陽性であった。本試験では、ipilimumab の存在下での抗 ipilimumab 抗体の検出において大きな制約があった。これら 11 例の患者において、過敏症又はアナフィラキシーのような infusion に関連した又は infusion 部位周辺の反応、並びに ipilimumab に対する中和抗体のいずれも認められなかった。

Ipilimumab のトラフ濃度は ECL アッセイの結果と干渉するため、最もトラフ濃度が低い用量群を対象に頑健なサブセット解析を行った。この解析では、評価可能な患者 58 例のうち 6.9%（0.3 mg/kg 投与群）が ipilimumab に対する抗体試験で陽性となった。

免疫原性試験の結果は、試験の感度及び特異性、試験方法、試料の取扱い、試料採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子に大きく依存する。これらの理由から、抗 YERVOY 抗体の発生率と他の製剤に対する抗体の発生率を比較すると誤解が生じる可能性がある。

7 薬物相互作用

YERVOY を用いた正式な薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

8 特別な患者集団での使用

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類 C

妊婦を対象とした、適切な対照を置きよく管理された YERVOY の試験はない。妊娠中の YERVOY の使用は、潜在的な利益によって、胎児に対する潜在的リスクが正当化される場合に限定すること。

胚・胎児発生と周産期及び出生後の発生の複合試験では、妊娠カニクイザルに妊娠初期の器官形成期開始時から分娩まで、臨床用量である ipilimumab 3 mg/kg での曝露量 (AUC) の 2.6 又は 7.2 倍となる曝露レベルにて、3 週間ごとに ipilimumab を投与した。妊娠初期及び中期に、生殖に対する投与に関連した有害作用は認められなかった。妊娠後期から、ipilimumab 投与群で流産、死産及び早産（それに伴う出生体重の低下）などの重度の毒性の発現率が上昇し、対照群と比較して、乳児死亡率が用量依存的に上昇した。[非臨床毒性試験 (13.2) 参照]

ヒト IgG1 は胎盤関門を通過することが知られており、ipilimumab は IgG1 である。したがって、ipilimumab は母親から胎児に移行する可能性がある。

8.3 授乳婦

Ipilimumab がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。ヒトでの推奨用量における曝露量の 2.6 及び 7.2 倍の曝露量となる用量を投与されたサルでは、ipilimumab が 0.1 及び 0.4 mcg/mL の濃度で乳汁中に認められ、血清中薬物濃度の最大約 0.3% であった。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること、YERVOY が乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性があることから、授乳婦への本薬投与の重要性を考慮した上で、授乳を中止するかあるいは YERVOY の投与を中止するか判断すること。

8.4 小児への投与

小児患者における YERVOY の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

YERVOY 3 mg/kg を投与された患者 511 例のうち、28% は 65 歳以上であった。高齢患者（65 歳以上）と若年患者（65 歳未満）の間で安全性又は有効性の全体的な差はなかった。

8.6 腎機能障害

腎機能障害患者では、用量調節は不要である。[臨床薬理 (12.3) 参照]

8.7 肝機能障害

軽度肝機能障害患者 [総ビリルビン (TB) が基準値上限 (ULN) の 1.0 倍超～1.5 倍 又は AST が ULN 超] では、用量調節は不要である。中等度 (TB が ULN の 1.5 倍超～3.0 倍、AST は問わない) 又は重度 (TB が ULN の 3 倍超、AST は問わない) の肝機能障害患者を対象とした YERVOY の試験は実施していない。[臨床薬理 (12.3) 参照]

10 過量投与

YERVOY の過量投与に関する情報はない。

11 性状

YERVOY (ipilimumab) は遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、細胞傷害性 T 細胞抗原-4 (CTLA-4) に結合する。Ipilimumab は IgG1κ 免疫グロブリンであり、分子量は約 148 kDa である。Ipilimumab は哺乳類細胞 (チャイニーズハムスター卵巣) 培養により産生される。

YERVOY は無菌で、保存剤不使用の澄明～わずかに白濁した、無色～淡黄色の静脈内投与用溶液であり、少量の視認可能な半透明～白色の非結晶質 ipilimumab 粒子を含むことがある。本剤は 50 mg/10 mL 及び 200 mg/40 mL の単回使用バイアルである。1 mL 当たり 5 mg の ipilimumab と、添加剤としてジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) (0.04 mg)、マンニトール (10 mg)、ポリソルベート 80 (植物由来) (0.1 mg)、塩化ナトリウム (5.85 mg)、トリス塩酸塩 (3.15 mg) 及び米国薬局方注射用水を含有し、pH 7 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

CTLA-4 は T 細胞活性における抑制性の制御因子である。イピリムマブは、CTLA-4 に結合し、CTLA-4 と抗原提示細胞上の B7 (CD80/CD86) 分子との相互作用を阻害するモノクローナル抗体である。CTLA-4 の阻害は、T 細胞の活性化及び増殖を増強させ、この作用には腫瘍に浸潤するエフェクター T 細胞の活性化と増殖も含まれると考えられる。また、CTLA-4 の阻害は、制御性 T 細胞 (Treg) の機能を低下させ、抗腫瘍反応を含む T 細胞の反応性を増強させ得ると考えられる。

12.3 薬物動態

Ipilimumab を 0.3、3 又は 10 mg/kg の用量で 3 週間ごとに合計 4 回投与された切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 785 例を対象に ipilimumab の薬物動態を検討した。検討した用量範囲で、ipilimumab の最高濃度 (C_{max})、トラフ濃度 (C_{min}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量比例的に上昇した。3 週間ごとの反復投与では、ipilimumab のクリアランス (CL) は時間に対して不変であることが示され、全身蓄積は 1.5 倍以下であった。3 回目の投与までに、ipilimumab の定常状態での濃度に達した。3 mg/kg を反復投与したときの定常状態における平均 C_{min} は 19.4 mcg/mL であった。母集団薬物動態解析で得られた平均値 [変動係数 (%)] は、終末相半減期 ($t_{1/2}$) では 15.4 日 (34%)、CL では 16.8 mL/h (38%) であった。

特別な患者集団 : 様々な共変量が ipilimumab の薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した。Ipilimumab の CL は体重増加に伴って上昇したが、mg/kg に基づいて投与する際、体重に対する用量調節は推奨されない。以下の因子は、ipilimumab の CL に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった : 年齢 (23~88 歳)、性別、performance status、腎機能障害、軽度肝機能障害、癌に対す

る前治療及びベースラインでの乳酸脱水素酵素値。白人以外の集団で得られたデータが少なかったため、人種の影響については検討しなかった。

腎機能障害：母集団薬物動態解析で、軽度（GFR：60 mL/分/1.73 m²以上～90 mL/分/1.73 m²未満、349例）、中等度（GFR：30 mL/分/1.73 m²以上～60 mL/分/1.73 m²未満、349例、82例）又は重度（GFR：15 mL/分/1.73 m²以上～30 mL/分/1.73 m²未満、4例）の腎機能障害患者を対象に、腎機能が正常な患者（GFR：90 mL/分/1.73 m²以上；350例）と比較して、腎機能障害が ipilimumab の CL に及ぼす影響を評価した。腎機能障害患者と腎機能が正常な患者の間で、ipilimumab の CL に臨床的に重要な差はなかった。[特別な患者集団での使用 (8.6) 参照]

肝機能障害：母集団薬物動態解析で、軽度肝機能障害患者（米国立がん研究所の肝機能障害の基準を用いた定義のとおり、TB が ULN の 1.0 倍～1.5 倍、又は AST が ULN 超；76例）を対象に、肝機能が正常な患者（TB 及び AST が ULN 以下；708例）と比較して、肝機能障害が ipilimumab の CL に及ぼす影響を評価した。軽度肝機能障害患者と肝機能が正常な患者の間に、ipilimumab の CL に臨床的に重要な差はなかった。中等度（TB が ULN の 1.5 倍超～3 倍、AST は問わない）又は重度（TB が ULN の 3 倍超、AST は問わない）肝機能障害患者を対象とした YERVOY の試験は実施していない。[特別な患者集団での使用 (8.7) 参照]

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能の障害

がん原性

Ipilimumab のがん原性について、長期動物試験で評価は実施されていない。

変異原性

Ipilimumab の遺伝毒性については、評価されていない。

受胎能の障害

Ipilimumab の受胎能試験は実施されていない。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

妊娠初期の器官形成期開始時から分娩まで 3 週間ごとに ipilimumab を投与された妊娠カニクイザルで認められた流産、死産及び出生後死亡の重度の所見に加え [特別な患者集団での使用 (8.1) 参照]、子宮内で ipilimumab 30 mg/kg（臨床推奨用量でのヒトにおける AUC の 7.2 倍）に曝露された幼齡サル 2 例の泌尿生殖器系に発生異常がみられた。幼齡雌サル 1 例では左腎及び尿管の一側性先天性腎無形成、幼齡雄サル 1 例では尿道閉鎖とそれに伴う尿路閉塞及び陰嚢浮腫が認められた。

遺伝子操作により作製された、ipilimumab の標的である CTLA-4 のヘテロ接合マウス (CTLA-4^{+/-}) は健康と考えられ、出生児は健康な CTLA-4^{+/-}ヘテロ接合体マウスであった。交配させた CTLA-4^{+/-}ヘテロ接合体マウスの出生児は CTLA-4 欠損（負のホモ接合体、CTLA-4^{-/-}）マウスで

あった。CTLA-4-/-負のホモ接合体である出生児は健康と思われたが、2週齢までに多臓器のリンパ増殖性疾患の徴候を示し、広範囲のリンパ増殖と多臓器の組織破壊により3~4週齢までに全て死亡した。

14 臨床試験

Aldesleukin、ダカルバジン、テモゾロミド、fotemustine 又はカルボプラチンのうち1種類以上による前治療歴を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 676例を組み入れたランダム化(3:1:1)、二重盲検、ダブルダミー試験(試験1)でYERVOYの安全性及び有効性を検討した。これら676例のうち、403例がYERVOY 3 mg/kgとFreundの不完全アジュバントを用いた研究用のペプチドワクチン(gp100)との併用投与群に、137例がYERVOY 3 mg/kg単独療法群に、136例がgp100単独療法群にランダム割付けされた。本試験では、遺伝子型がHLA-A2*0201の患者のみを組み入れた。このHLA遺伝子型は、研究用のペプチドワクチンの免疫提示を促進する。また、本試験では活動性の自己免疫疾患を有する患者又は臓器移植時の全身免疫抑制療法を施行中の患者は除外された。YERVOY/プラセボは3 mg/kgの用量で3週間ごとに合計4回、点滴静注された。gp100/プラセボはペプチド2 mgの用量で3週間ごとに合計4回、深部皮下注射された。抗腫瘍効果の評価は、Week 12及びWeek 24とその後3ヵ月ごとに行った。Week 12及びWeek 24で腫瘍縮小効果が認められた患者については、効果の持続性を確認するため、それぞれWeek 16及びWeek 28の時点で評価を行った。

主要評価項目は、gp100単独療法群と比較したYERVOY+gp100投与群における全生存期間(OS)であった。副次評価項目はYERVOY単独療法群と比較したYERVOY+gp100投与群のOS、gp100単独療法群と比較したYERVOY単独療法群のOS、Week 24の奏効率(BORR)の各試験群間の比較、奏効期間などであった。

ランダム化された患者のうち、YERVOY+gp100投与群、YERVOY単独療法群及びgp100単独療法群の男性の割合はそれぞれ61%、59%及び54%であった。29%が65歳以上、年齢の中央値は57歳、71%は病期がM1cであり、12%が前治療のある脳転移を有し、98%でECOG performance statusが0及び1であった。また、23%にaldesleukinの投与歴があり、38%でLDH高値がみられた。いずれかのYERVOY投与群にランダム化された患者の61%が計画された4回の投与を全て受けた。追跡期間の中央値は8.9ヵ月であった。

OSの結果を表3及び図1に示す。

表3： 全生存期間の結果

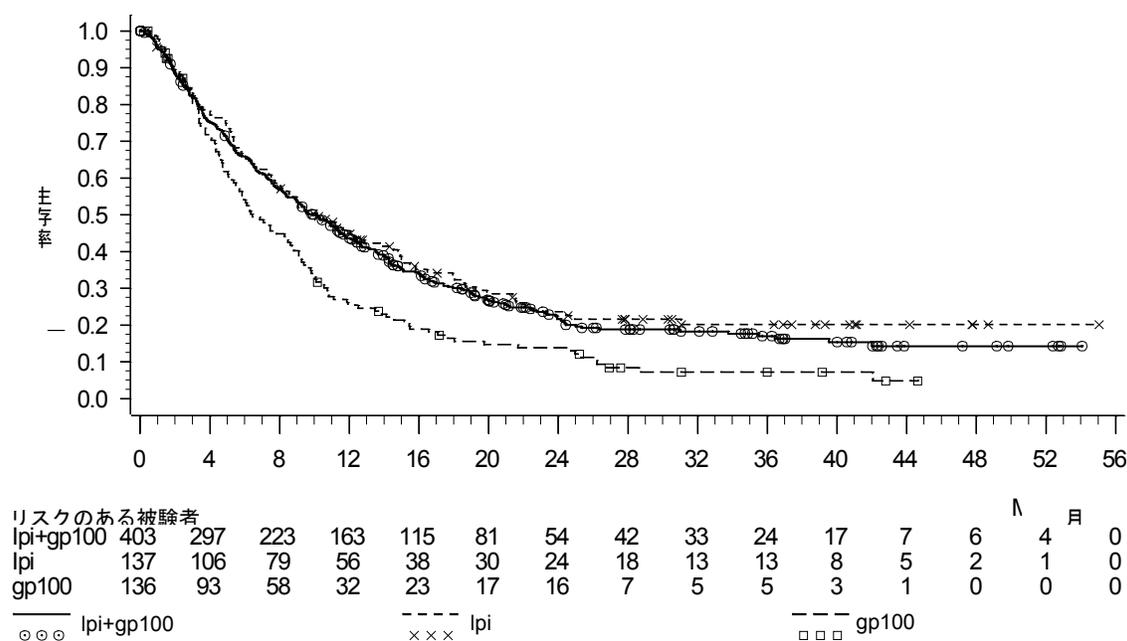
| | YERVOY 137例 | YERVOY+gp100 403例 | gp100 136例 |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| ハザード比(対gp100) (95% CI) | 0.66 (0.51, 0.87) | 0.68 (0.55, 0.85) | |
| P値 | p=0.0026 ^a | p=0.0004 | |

表 3 : 全生存期間の結果

| | YERVOY 137 例 | YERVOY+gp100 403 例 | gp100 136 例 |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
| ハザード比 (対 YERVOY) (95% CI) | | 1.04 (0.83, 1.30) | |
| 中央値 (ヵ月) (95% CI) | 10 (8.0, 13.8) | 10 (8.5, 11.5) | 6 (5.5, 8.7) |

^a 多重比較の調整は行っていない。

図 1 : 全生存期間



治験責任医師の評価による奏効率 (BORR) は YERVOY+gp100 併用投与群で 5.7% (95%CI : 3.7% ~ 8.4%)、YERVOY 単独療法群で 10.9% (95%CI : 6.3% ~ 17.4%)、gp100 単独療法群で 1.5% (95%CI : 0.2% ~ 5.2%) であった。奏効期間の中央値は、YERVOY+gp100 併用投与群では 11.5 ヲ月であり、YERVOY 単独療法及び gp100 単独療法群では未到達であった。

16 製品形態／保存及び取り扱い

YERVOY は以下の形態で供給される。

| カートン内容 | NDC |
|---------------------------------|------------------|
| 単回使用の 50 mg バイアル (5 mg/mL) 1 本 | NDC 0003-2327-11 |
| 単回使用の 200 mg バイアル (5 mg/mL) 1 本 | NDC 0003-2328-22 |

YERVOY は 2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存し、凍結させないこと。バイアルを遮光すること。

17 患者カウンセリング情報

投薬ガイドを参照のこと。

- 免疫性副作用の潜在的リスクについて患者に説明すること。
- YERVOY の各投与前に YERVOY 投薬ガイドを読むよう患者に助言すること。
- 女性には YERVOY が胎児に害を及ぼす可能性があることを助言すること。
- 授乳婦には、YERVOY の投与中は授乳しないよう助言すること。

製造元：

Bristol-Myers Squibb Company

Princeton, NJ 08543 USA

U.S. License No. 1713

1321675A0 2013年12月改訂

ANNEX I

欧州製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を迅速に確認することが可能となる。医療従事者には副作用が疑われるものすべてを報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1 医薬品名

YERVOY 5 mg/mL 点滴静注用濃縮液

2 成分及び分量

濃縮液 1 mL 当たり ipilimumab 5 mg を含有。

10 mL バイアル 1 本当たり ipilimumab 50 mg を含有。

40 mL バイアル 1 本当たり ipilimumab 200 mg を含有。

Ipilimumab は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される完全ヒト型抗ヒト CTLA-4（細胞傷害性 T 細胞抗原-4）モノクローナル抗体（IgG1κ）である。

添加剤：

濃縮液 1 mL 当たり 0.1 mmol のナトリウム（ナトリウム 2.30 mg）を含有する。

添加剤の一覧は、6.1項を参照のこと。

3 剤型

点滴静注用濃縮液（無菌濃縮液）

澄明～わずかに混濁した無色～微黄色の液体で、微粒子（わずか）を含有することがあり、pH は 7.0、オスモル濃度は 260～300 mOsm/kg である。

4 臨床上的特徴

4.1 適応症

YERVOY は、成人の進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫の治療を適応とする。

4.2 用量・用法

癌治療の経験を有する専門医が治療を開始し監督すること。

用量

成人

YERVOY の推奨される導入期の用量は、3 週間間隔で合計 4 回、1 回当たり 3 mg/kg を 90 分かけて点滴静注する。患者は、新病変の出現又は既存病変の増大にかかわらず、忍容性が認められる限り導入期の全ての投与（4 回の投与）を受けらるべきである。抗腫瘍効果の評価は導入期の終了後に実施すること。

ベースライン及び YERVOY の各投与前に肝機能検査及び甲状腺機能検査結果を評価すること。さらに、YERVOY の投与中は下痢及び大腸炎などの免疫関連の副作用の徴候又は症状の有無を確認すること（表 1A、表 1B 及び 4.4 項参照）。

投与中止又は投与延期

免疫関連の副作用の管理のため、YERVOY の投与延期又は投与中止並びに高用量副腎皮質ステロイドの全身投与を要する可能性がある。一部の症例では、その他の免疫抑制療法の追加も検討することがある（4.4 項参照）。

減量は推奨されない。

投与中止又は投与延期に関する指針を表 1A 及び 1B に示す。免疫関連の副作用の管理に関する詳細な指針を 4.4 項に記載する。

| 表 1A YERVOYの投与を中止すべき場合 | |
|---|---|
| 以下の副作用が認められた患者では、YERVOYの投与を中止すること。これらの副作用が免疫関連であると確認された場合あるいは疑われる場合には、高用量副腎皮質ステロイドの全身投与が必要な場合がある（詳細な管理指針については4.4項を参照のこと）。 | |
| 重度又は生命を脅かす副作用 | NCI-CTCAE v3Grade ^a |
| 消化管： 重度の症状（腹痛、重度の下痢又は排便回数的大幅な変化、血便、胃腸出血、消化管穿孔） | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3 又は 4 の下痢又は大腸炎 |
| 肝臓： 重度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は総ビリルビンの増加、あるいは肝毒性の症状 | <ul style="list-style-type: none"> AST 又は ALT : ULN の 8 倍超又は 総ビリルビン : ULN の 5 倍超 |
| 皮膚： 生命を脅かす皮疹（スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症など）あるいは日常生活に支障をきたす又は医学的介入を要する、重度の広範囲にわたるそう痒症 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の発疹又は Grade 3 のそう痒症 |
| 神経学的： 重度の運動性又は感覚性ニューロパチーの新規発現又は悪化 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3 又は 4 の運動性又は感覚性ニューロパチー |
| その他の臓器系^b： （例：腎炎、肺臓炎、膵炎、非感染性心筋炎） | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3 以上の免疫関連の副作用^c 局所免疫抑制療法が無効である Grade 2 以上の免疫関連の眼障害 |

^a Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 Version 3.0 (NCI-CTCAE v3) による。

^b 免疫関連の副作用と確認された、あるいは疑われるその他の副作用については、CTCAE に従って Grade 分類すること。YERVOY の投与中止は重症度に基づいて決定すること。

^c ホルモン補充療法によって管理可能な重度（Grade 3 又は 4）の内分泌障害を有する患者については、投与継続可能。

ULN = 基準値上限

| 表 1B YERVOYの投与を延期すべき場合 | |
|---|--|
| 以下の免疫関連の副作用が認められた患者では、YERVOYの投与 ^a を延期すること。詳細な管理指針については4.4項を参照のこと。 | |
| 軽度～中等度の副作用 | 処置 |
| 消化管： 医学的管理によってコントロール不能、あるいは持続（5～7日）又は再発した中等度の下痢又は大腸炎 | 1) 副作用が Grade 1 又は Grade 0 に回復するまで（あるいはベースラインに復するまで）投与を延期する。 |
| 肝臓： 中等度のトランスアミナーゼ（AST 又は ALT が ULN の 5 倍超～8 倍以下）又は総ビリルビン（ULN の 3 倍超～5 倍以下）の増加 | 2) 回復した場合は投与を再開する ^d 。 3) 回復しない場合は、回復するまで |

| 表 1B YERVOYの投与を延期すべき場合 | |
|--|--|
| 皮膚： 中等度～重度（Grade 3） ^b の発疹又は広範囲の／激しいそう痒症。原因を問わない。 | 投与を延期し、回復後に再開する ^d 。 4) Grade 1 又は Grade 0 への回復あるいはベースラインへの回復が得られない場合は、YERVOY の投与を中止する。 |
| 内分泌： ホルモン補充療法又は高用量免疫抑制療法によりコントロール不能の内分泌腺の重度の副作用（下垂体炎及び甲状腺炎など） | |
| 神経学的： 中等度（Grade 2） ^b の原因不明の運動性ニューロパチー、筋力低下又は感覚性ニューロパチー（4日間を超えて持続する） | |
| その他の中等度の副作用^c | |

^a YERVOY の減量は推奨されない。

^b Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 Version 3.0 (NCI CTCAE v3) による。

^c その他の臓器系の副作用で、免疫関連の副作用と考えられるものは CTCAE に従って Grade 分類すること。YERVOY の投与中止は重症度に基づいて決定すること。

^d 全 4 回の投与又は初回投与から 16 週間のいずれか早い時点までとする。

ULN = 基準値上限

小児への投与

18 歳未満の小児における YERVOY の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。YERVOY を 18 歳未満の小児に投与すべきではない。

特別な患者集団

高齢者への投与

高齢患者（65 歳以上）と非高齢患者（65 歳未満）の間に安全性及び有効性の全体的な差はなかった。高齢患者に対する特別な用量調節は不要である。

腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした YERVOY の安全性及び有効性の試験は実施されていない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度～中等度の腎機能障害患者では、特別な用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした YERVOY の安全性及び有効性の試験は実施されていない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度肝機能障害患者では特別な用量調節は不要である（5.2 項参照）。

トランスアミナーゼ値がベースライン時点で ULN の 5 倍以上又はビリルビン値が ULN の 3 倍を超える患者では、YERVOY を慎重に投与しなければならない（5.1 項参照）。

投与方法

推奨される点滴静注時間は 90 分間である。

YERVOY は希釈せずに静脈内投与することも可能であるが、注射用 9 mg/mL (0.9%) 生理食塩液又は注射用 50 mg/mL (5%) ブドウ糖注射液を用いて希釈し、濃度 1~4 mg/mL の溶液とすることができる。

YERVOY を急速投与又は急速静注してはならない。

投与前の本剤の取扱いに関する指示については、6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Ipilimumab は、免疫活性の上昇又は過剰な免疫活性による炎症性の副作用（免疫関連の副作用）を引き起こすことがある。これは、本剤の作用機序に関連している可能性が高い。重度又は生命を脅かす免疫関連の副作用は、消化管、肝臓、皮膚、神経、内分泌又はその他の臓器系に発現する可能性がある。免疫関連の副作用の多くは導入期間中に発現したが、ipilimumab の最終投与から数ヵ月後の発現も報告されている。その他の病因が特定されない限り、下痢、排便回数増加、血便、肝機能検査値上昇、発疹及び内分泌障害は、炎症性であり ipilimumab との関連があるとみなすこと。生命を脅かす合併症を最小限にとどめるためには、早期の診断と適切な管理が必要不可欠である。

重度の免疫関連の副作用の管理のため、高用量副腎皮質ステロイドの全身投与及び追加の免疫抑制療法が必要となる可能性がある。ipilimumab 特有の免疫関連の副作用の管理指針を以下に記載する。

免疫関連の消化管の副作用

Ipilimumab は重篤な免疫関連の消化管の副作用との関連が認められている。臨床試験では、消化管穿孔による死亡が報告されている（4.8 項参照）。

第 3 相試験（MDX010-20、5.1 項参照）にて ipilimumab 3 mg/kg の単独投与を受けた進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫の患者において、重度又は致命的な（Grade 3~5）免疫関連の消化管の副作用の発現までの期間の中央値は、投与開始後 8 週間（範囲：5~13 週間）であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、多くの症例（90%）で回復〔軽度（Grade 1）以下又はベース

ラインの重症度への改善] が認められ、発現から回復までの期間の中央値は 4 週間（範囲：0.6～22 週間）であった。

免疫関連の大腸炎又は消化管穿孔を示す可能性がある消化管の徴候及び症状について、患者を観察すること。臨床症状として、発熱を伴う又は伴わない、下痢、排便回数の増加、腹痛又は血便排泄が考えられる。Ipilimumab 投与開始後の下痢又は大腸炎については、速やかに評価し、感染やその他の原因によるものではないことを確認すること。臨床試験では、免疫関連の大腸炎は、潰瘍化の有無にかかわらず粘膜の炎症、リンパ球浸潤又は好中球浸潤を伴っていた。

下痢又は大腸炎の管理についての推奨事項は、症状の重症度（NCI-CTCAE v3 の重症度分類による）に基づいている。軽度～中等度（Grade 1 又は 2）の下痢（1 日当たりの排便回数が最大 6 回増加）を有する、あるいは軽度～中等度の大腸炎が疑われる（例：腹痛又は血便）患者では、ipilimumab の投与を継続してもよい。対症療法（例：ロペラミド、補液）及び慎重な観察を行うこと。軽度～中等度の症状が再発あるいは 5～7 日間持続する場合は、ipilimumab の予定投与を延期し、副腎皮質ステロイド（例：prednisone 1 mg/kg の 1 日 1 回経口投与相当）の投与を開始すること。Grade 0～1 への回復又はベースラインへの回復が認められた場合は、ipilimumab の投与を再開してもよい（4.2 項参照）。

重度（Grade 3 又は 4）の下痢又は大腸炎を発現した患者では、ipilimumab の投与を中止し（4.2 項参照）、直ちに高用量副腎皮質ステロイドの全身投与（静脈内投与）を開始すること（臨床試験では、メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日を使用）。下痢及びその他の症状が管理できれば、臨床的判断に基づいて副腎皮質ステロイドの漸減を開始する。臨床試験では、漸減を短期間（1 ヶ月未満）で実施した患者の一部で下痢又は大腸炎の再発が認められた。消化管穿孔又は腹膜炎の有無について確認すること。

副腎皮質ステロイド抵抗性の下痢又は大腸炎の管理に関する臨床試験での経験は少ないが、副腎皮質ステロイド療法にその他の免疫抑制薬を追加することを検討してもよい。臨床試験では、禁忌である場合を除き、インフリキシマブ 5 mg/kg の単回投与が追加された。消化管穿孔又は敗血症が疑われる場合は、インフリキシマブを使用してはならない（インフリキシマブの欧州製品概要を参照）。

免疫関連の肝毒性

Ipilimumab は、重篤な免疫関連の肝毒性との関連が認められている。臨床試験では致命的な肝不全が報告されている（4.8 項参照）。

MDX010-20 試験の ipilimumab 3 mg/kg 単回投与例では、中等度～重度又は致命的な（Grade 2～5）の免疫関連の肝毒性の発現時期は、投与開始後 3～9 週間であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、回復までの期間は 0.7～2 週間であった。

早期の臨床検査値の変化は免疫関連の肝炎の発生を示す可能性があることから、ipilimumab の各投与前に肝トランスアミナーゼ及びビリルビンを評価しなければならない（4.2 項参照）。肝機能検査値の上昇は、臨床症状を伴わないこともある。AST 又は ALT あるいは総ビリルビンの増加を評価す

ることにより、感染、腫瘍の増悪又は併用薬といった肝損傷のその他の原因を排除し、回復まで観察すること。免疫関連の肝毒性を発現した患者の肝生検では、急性炎症（好中球、リンパ球及びマクロファージ）が認められた。

Ipilimumab との関連が疑われる、ULN の 5 倍超～8 倍以下の AST 又は ALT の増加あるいは ULN の 3 倍超～5 倍以下の総ビリルビン増加がみられる患者では、ipilimumab の予定投与を延期し、回復まで肝機能検査値を観察する。肝機能検査値の改善（AST 及び ALT が ULN の 5 倍以下、総ビリルビンが ULN の 3 倍以下）後、ipilimumab の投与を再開することができる（4.2 項参照）。

ULN の 8 倍を超える AST 又は ALT の増加あるいは UNL の 5 倍を超えるビリルビンの増加が認められ、ipilimumab との関連が疑われる患者では、本剤の投与を中止し（4.2 項参照）、高用量副腎皮質ステロイドの静脈内全身投与（例：メチルプレドニゾン 2 mg/kg を 1 日 1 回相当）を直ちに開始すること。このような患者では、肝機能検査値をその正常化まで観察すること。症状が消失し、肝機能検査値が継続的な改善又はベースラインへの回復を示した場合は、臨床的判断に基づいて副腎皮質ステロイドの漸減を開始すること。1 ヶ月以上かけて漸減すること。漸減中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、副腎皮質ステロイドを増量し、漸減の速度を緩めることも可能である。

副腎皮質ステロイドに抵抗性の大幅な肝機能検査値上昇を示す患者は、副腎皮質ステロイド療法にその他の免疫抑制薬を追加することを検討してもよい。臨床試験では、副腎皮質ステロイドで効果がない患者、あるいは副腎皮質ステロイドの漸減中に肝機能検査値が上昇し、副腎皮質ステロイドを増量しても効果がなかった患者には、ミコフェノール酸モフェチルが使用された（ミコフェノール酸モフェチルの欧州製品概要を参照）。

免疫関連の皮膚系副作用

Ipilimumab は、免疫に関連する可能性がある重篤な皮膚系副作用との関連が認められている。臨床試験では、致命的な中毒性表皮壊死融解症が報告されている（4.8 項参照）。

Ipilimumab 誘発性の発疹及びそう痒症のほとんどは軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であり、対症療法で効果がみられた。MDX010-20 試験の Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例では、中等度～重度又は致死的な（Grade 2～5）の皮膚系副作用の発現までの期間の中央値は、投与開始後 3 週間（範囲：0.9～16 週間）であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、ほとんどの症例（87%）で回復がみられ、発現から回復までの期間の中央値は 5 週間（0.6～29 週間）であった。

Ipilimumab 誘発性の発疹及びそう痒症は、重症度に基づいて管理すること。軽度～中等度（Grade 1 又は 2）の皮膚系副作用を発現した被験者では、対症療法（例：抗ヒスタミン薬）を実施しながら ipilimumab の投与を継続することが可能である。軽度～中等度の発疹又はそう痒症が 1～2 週間持続し、副腎皮質ステロイドの局所投与で改善しない場合は、副腎皮質ステロイドの経口投与を開始すること（例：プレドニゾン 1 mg/kg 1 日 1 回相当）。

重度（Grade 3）の皮膚系副作用を発現した患者では、ipilimumab の予定投与を延期すること。当初の症状が軽度（Grade 1）まで改善あるいは消失すれば、ipilimumab の投与を再開してもよい（4.2 項参照）。

極めて重度（Grade 4）の発疹又は重度（Grade 3）のそう痒症を発現した患者では、ipilimumab の投与を中止し（4.2 項参照）、直ちに高用量副腎皮質ステロイドの静脈内全身投与（例：メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日）を開始すること。発疹又はそう痒症がコントロールされた後は、臨床的判断に基づき、副腎皮質ステロイドの漸減を開始すること。漸減は1 ヶ月間以上かけて行うこと。

免疫関連の神経学系副作用

Ipilimumab は重篤な免疫関連の神経系副作用との関連が認められている。臨床試験では、致命的なギラン・バレー症候群が報告されている。重症筋無力症様症状の報告もある（4.8 項参照）。患者は筋力低下を示すこともある。感覚性ニューロパチーが発現することもある。

説明できない運動性ニューロパチー、筋力低下又は感覚性ニューロパチーが 4 日間を超えて持続する場合は、必ず評価を行い、疾患進行、感染、代謝症候群及び併用薬などの炎症以外の原因を排除すること。Ipilimumab と関連がある可能性が高い中等度（Grade 2）のニューロパチー（感覚性ニューロパチーを伴う、あるいは伴わない運動性ニューロパチー）を発現した患者では、予定している投与を延期すること。神経系症状がベースラインまで回復した患者は、ipilimumab の投与を再開してもよい（4.2 項参照）。

Ipilimumab との関連が疑われる重度（Grade 3 又は 4）の感覚性ニューロパチーを有する患者では、ipilimumab の投与を中止すること（4.2 項参照）。感覚性ニューロパチーの管理に関する医療機関の指針に従って患者を治療しなければならない。また、副腎皮質ステロイドの静脈内投与（例：メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日）を直ちに開始すること。

運動性ニューロパチーが進行する徴候が認められた場合は、免疫関連とみなして管理すること。因果関係の有無にかかわらず、重度（Grade 3 又は 4）の運動性ニューロパチーを発現した患者では、ipilimumab の投与を中止すること（4.2 項参照）。

免疫関連の内分泌障害

Ipilimumab は、下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎機能不全及び甲状腺機能低下症などの症状を呈する内分泌系臓器の炎症を引き起こすことがあり（4.8 項参照）、患者は脳転移又は基礎疾患などその他の原因と類似した非特異的な症状を示すことがある。主な臨床症状として、頭痛及び疲労などがある。また、視野欠損、行動変化、電解質障害及び低血圧といった症状を示すこともある。患者の症状の原因が副腎クリーゼではないことを確認しなければならない。Ipilimumab による内分泌障害の臨床経験は少ない。

MDX010-20 試験の ipilimumab 3 mg/kg の単独投与例では、中等度～極めて重度（Grade 2～4）の免疫関連の内分泌障害発現までの期間は、投与開始から 7 週間からほぼ 20 週間の範囲であった。臨床試験で認められた免疫関連の内分泌障害は、概ね免疫抑制療法及びホルモン補充療法によりコントロールされた。

重度の脱水、低血圧又はショックなどの副腎クリーゼの徴候が認められる場合は、直ちに鉱質副腎皮質イド作用を有する副腎皮質ステロイドの静脈内投与を行うことが推奨される。また、敗血症又は感染の有無について患者を評価すること。副腎機能不全の徴候があるが副腎クリーゼではない場合、臨床検査及び画像検査などのさらなる検査を検討すること。副腎皮質ステロイドの投与開始前に、内分泌機能を検討するための臨床検査結果を評価してもよい。下垂体の画像検査又は内分泌機能の臨床検査に異常がある場合は、罹患腺の炎症の治療として、短期間の高用量副腎皮質ステロイド療法（例：6時間ごとのデキサメサゾン 4 mg 相当）が推奨される。また、ipilimumab の予定している投与は延期すべきである（4.2 項参照）。現時点では、副腎皮質ステロイドの投与により腺の機能障害が回復するか否かは不明である。適切なホルモン補充療法も開始すること。長期間のホルモン補充療法が必要となる可能性もある。

症状又は臨床検査値異常が管理され、患者の改善が明らかとなった後は、ipilimumab の投与を再開してもよい。また、臨床的判断に基づいて副腎皮質ステロイドの漸減を開始すべきである。漸減は1ヵ月以上かけて行うこと。

その他の免疫関連の副作用

その他に、MDX010-20 試験の ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例で、免疫関連と疑われる以下の副作用が報告されている：ブドウ膜炎、好酸球増加症、リパーゼ増加及び糸球体腎炎。また、MDX010-20 試験における ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ペプチドワクチンの併用例で、虹彩炎、溶血性貧血、アミラーゼ増加、多臓器不全及び肺臓炎が報告されている（4.8 項参照）。

重度（Grade 3 又は 4）である場合は、高用量副腎皮質ステロイドの全身投与の即時施行と ipilimumab の投与中止を要することがある（4.2 項参照）。Ipilimumab と関連のあるブドウ膜炎、虹彩炎又は上強膜炎では、医学的必要性に応じて副腎皮質ステロイド点眼薬の局所投与を検討すること。

特別な患者集団

眼の悪性黒色腫、原発性中枢神経系悪性黒色腫及び活動性脳転移を有する患者は、主要な臨床試験では組み入れられなかった（5.1 項参照）。

infusion reaction

臨床試験で、重度の infusion reaction が報告された。重度の infusion reaction が認められた場合は、ipilimumab の静注点滴を中止し、適切な処置を行うこと。軽度又は中等度の infusion reaction を発現した患者には、慎重に観察した上で ipilimumab を投与してもよい。解熱薬及び抗ヒスタミン薬の前投与を検討してもよい。

自己免疫疾患患者

既存の活動性自己免疫疾患又は臓器移植片維持のために免疫抑制薬の全身投与を要する患者を含め、自己免疫疾患（尋常性白斑及び適切に管理された甲状腺機能低下症等の内分泌障害以外）の既往歴を有する患者について、臨床試験では評価が行われなかった。Ipilimumab は免疫応答を可能にする T 細胞増強因子であるため（5.1 項参照）、免疫抑制療法に干渉し、基礎疾患の増悪又は移植片拒絶反応のリスク上昇をきたす可能性がある。重度の活動性自己免疫疾患患者では、さらなる免疫活性化によって生命の危険が生じる可能性があるため、ipilimumab の使用は避けるべきである。自己免疫疾患の既往歴を有するその他の患者では、個々に潜在的なリスク・ベネフィットを慎重に検討した上で、ipilimumab を慎重に使用すべきである。

食事の塩分管理中の患者

本剤は 1 mL 当たり 0.1 mmol（すなわち 2.30 mg）のナトリウムを含有する。食事の塩分管理中の患者は、考慮すること。

Vemurafenib との併用投与

第 1 相試験で、ipilimumab（3 mg/kg）と vemurafenib（960 mg を 1 日 2 回又は 720 mg を 1 日 2 回）の併用投与により、無症候性の Grade 3 のトランスアミナーゼ増加（ALT/AST : ULN の 5 倍超）及びビリルビン増加（総ビリルビン : ULN の 3 倍超）が報告された。これらの予備的データに基づき、ipilimumab と vemurafenib の併用投与は推奨されない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Ipilimumab はヒトモノクローナル抗体であり、チトクロム P450 酵素（CYP）又はその他の薬物代謝酵素による代謝を受けない。

未治療の進行期悪性黒色腫患者を対象に、Ipilimumab を単独及び化学療法剤（ダカルバジン又はパクリタキセル／カルボプラチン）との併用で投与する薬物相互作用試験を実施し、CYP 分子種（特に CYP1A2、CYP2E1、CYP2C8 及び CYP3A4）との相互作用を評価した。Ipilimumab とパクリタキセル／カルボプラチン、ダカルバジン又はその代謝物である 5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド（AIC）との間に臨床的に問題となる薬物動態的相互作用は認められなかった。

その他の相互作用

副腎皮質ステロイド

ベースライン、すなわち ipilimumab 投与開始前の副腎皮質ステロイドの全身投与は、ipilimumab の薬力学的活性及び有効性を損なう可能性があるため、避けるべきである。ただし、ipilimumab の投与開始後に、免疫関連の副作用の治療のために副腎皮質ステロイドの全身投与又はその他の免疫抑

制薬の投与を行うことは可能である。Ipilimumab の投与開始後に副腎皮質ステロイドを全身投与しても、ipilimumab の有効性が損なわれることはないと考えられる。

抗凝固薬

抗凝固薬の使用により胃腸出血のリスクが上昇することが知られている。胃腸出血は ipilimumab の副作用である（4.8 項参照）ことから、抗凝固薬の併用投与を要する患者は慎重に観察すること。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊婦

妊婦における ipilimumab の使用に関するデータはない。動物を用いた生殖試験で、生殖毒性が示された（5.3 項参照）。ヒト IgG1 は胎盤を通過する。胎児発生に対する潜在的リスクは不明である。臨床的利益が潜在的リスクを上回る場合を除き、妊婦あるいは有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性における YERVOY の使用は推奨されない。

授乳婦

妊娠中に ipilimumab を投与されたカニクイザルの乳汁中で極めて低濃度の ipilimumab が認められた。Ipilimumab がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。ヒト乳汁中への IgG の移行は概して少なく、IgG の経口バイオアベイラビリティも低い。乳児に意味のある全身曝露は生じないと考えられ、授乳された新生児／乳児に対する影響はないと予想される。しかし、母乳を与えられた乳児における副作用の可能性があるため、子供にとっての授乳の利益と母親にとっての YERVOY 投与の利益を考慮して、授乳を中止するか YERVOY の投与を中止するかを決定しなければならない。

受胎能

受胎能に対する ipilimumab の影響を評価する試験は実施されていない。したがって、男女の受胎能に対する ipilimumab の影響は不明である。

4.7 運転又は機械操作に対する影響

YERVOY は運転能力及び機械操作能力に対してわずかな影響を及ぼす。

疲労などの副作用の可能性（4.8 項参照）があるため、ipilimumab が悪影響を及ぼさないことが確かとされるまで、患者は運転又は機械操作を慎重に行うべきである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

様々な用量の ipilimumab の様々な腫瘍に対する使用を評価する臨床プログラムで、ipilimumab は約 10,000 例の患者に投与された。特に明記する場合を除き、以下に示すデータは、悪性黒色腫を対象とした臨床試験で ipilimumab 3 mg/kg のデータである。第 3 相試験 MDX010-20 (5.1 項参照) では、患者への投与回数の中央値は 4 回 (範囲: 1~4 回) であった。

Ipilimumab は主に免疫活性の上昇又は過剰な免疫活性から生じる副作用との関連が認められている。重度の反応を含め、それらの多くは適切な処置の開始後又は ipilimumab の投与中止後に消失した (免疫関連の副作用の管理については、4.4 項を参照)。

MDX010-20 試験の ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例での主な副作用 (患者の 10%以上に発現) は、下痢、発疹、そう痒症、疲労、悪心、嘔吐、食欲減退及び腹痛であった。その多くは軽度~中等度 (Grade 1 又は 2) であった。患者の 10%が副作用のために ipilimumab の投与を中止した。

副作用の集計表

臨床試験で ipilimumab 3 mg/kg を投与された進行期悪性黒色腫患者 (767 例) に発現した副作用を表 2 に示す。

これらの副作用は、器官別大分類及び発現頻度別に示している。発現頻度は、very common (1/10 以上)、common (1/100 以上~1/10 未満)、uncommon (1/1,000 以上~1/100 未満)、rare (1/10,000 以上~1/1,000 未満)、very rare (1/10,000 未満) と定義した。発現頻度の各分類内で、副作用を重篤度の高いものから示した。MDX010-20 試験で ipilimumab を投与された HLA-A2*0201 陽性患者における免疫関連の副作用の発現率は、臨床プログラム全体で認められた発現率と同程度であった。

第 2 相及び第 3 相臨床試験全体で併合した化学療法未治療の患者 (75 例、前治療あり)、並びにレトロスペクティブ観察試験 2 試験における未治療例 (273 例及び 157 例) における ipilimumab 3 mg/kg の安全性プロファイルは、既治療の進行期悪性黒色腫患者で認められた安全性プロファイルと同様であった。

| 表 2 : Ipilimumab 3 mg/kgを投与された進行期悪性黒色腫患者 (767 例) に発現した副作用 ^a | |
|--|--|
| 感染症および寄生虫症 | |
| Uncommon | 敗血症 ^b 、敗血症性ショック ^b 、尿路感染、気道感染 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) | |
| Common | 腫瘍疼痛 |
| Uncommon | 腫瘍随伴症候群 |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Common | 貧血、リンパ球減少症 |

| | |
|----------------------|---|
| Uncommon | 溶血性貧血 ^b 、血小板減少症、好酸球増加症、好中球減少症 |
| 免疫系障害 | |
| Uncommon | 過敏症 |
| Very rare | アナフィラキシー反応 |
| 内分泌障害 | |
| Common | 下垂体機能低下症（下垂体炎を含む） ^c 、甲状腺機能低下症 ^c |
| Uncommon | 副腎機能不全 ^c 、続発性副腎皮質機能不全 ^d 、甲状腺機能亢進症 ^c 、性腺機能低下 |
| Rare | 自己免疫性甲状腺炎 ^d 、甲状腺炎 ^d |
| 代謝および栄養障害 | |
| Very common | 食欲減退 |
| Common | 脱水、低カリウム血症 |
| Uncommon | 低ナトリウム血症、アルカローシス、低リン酸血症、腫瘍崩壊症候群、低カルシウム血症 ^d |
| 精神障害 | |
| Common | 錯乱状態 |
| Uncommon | 精神状態変化、うつ病、リビドー減退 |
| 神経系障害 | |
| Common | 末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、頭痛、嗜眠 |
| Uncommon | ギラン・バレー症候群 ^{b,c} 、髄膜炎（無菌性）、自己免疫性中枢神経障害（脳炎） ^d 、失神、脳ニューロパチー、脳浮腫、末梢性ニューロパチー、運動失調、振戦、ミオクローヌス、構語障害 |
| Rare | 重症筋無力症 ^d |
| 眼障害 | |
| Common | 霧視、眼痛 |
| Uncommon | ブドウ膜炎 ^c 、硝子体出血、虹彩炎 ^c 、眼球浮腫 ^d 、眼瞼炎 ^d 、視力低下、眼の異物感、結膜炎 |
| 心臓障害 | |
| Uncommon | 不整脈、心房細動 |
| 血管障害 | |
| Common | 低血圧、潮紅、ほてり |
| Uncommon | 血管炎、血管障害 ^b 、末梢性虚血、起立性低血圧 |
| Rare | 側頭動脈炎 ^d |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| Common | 呼吸困難、咳嗽 |

| | |
|--------------------------|---|
| Uncommon | 呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群 ^b 、肺浸潤、肺水腫、肺臓炎、アレルギー性鼻炎 |
| 胃腸障害 | |
| Very common | 下痢 ^c 、嘔吐、悪心 |
| Common | 胃腸出血、大腸炎 ^{b,c} 、便秘、胃食道逆流性疾患、腹痛、粘膜の炎症 ^d |
| Uncommon | 消化管穿孔 ^{b,c} 、大腸穿孔 ^{b,c} 、腸管穿孔 ^{b,c} 、腹膜炎 ^b 、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、食道炎、イレウス ^d |
| Rare | 直腸炎 ^d |
| 肝胆道系障害 | |
| Common | 肝機能異常 |
| Uncommon | 肝不全 ^{b,c} 、肝炎、肝腫大、黄疸 |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| Very common | 発疹 ^c 、そう痒症 ^c |
| Common | 皮膚炎、紅斑、尋常性白斑、蕁麻疹、湿疹 ^d 、脱毛、寝汗、皮膚乾燥 |
| Uncommon | 中毒性表皮壊死融解症 ^{b,c} 、白血球破砕性血管炎、皮膚剥脱、毛髪変色 ^d |
| Rare | 多形紅斑 ^d 、乾癬 ^d |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| Common | 関節痛、筋痛、筋骨格痛、筋痙縮 |
| Uncommon | リウマチ性多発筋痛、筋炎 ^d 、関節炎、筋力低下 ^d |
| Rare | 多発性筋炎 ^d |
| 腎および尿路障害 | |
| Uncommon | 腎不全 ^b 、糸球体腎炎 ^c 、自己免疫性腎炎 ^d 、腎尿細管性アシドーシス、血尿 ^d |
| Rare | 蛋白尿 ^d |
| 生殖系および乳房障害 | |
| Uncommon | 無月経 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| Very common | 疲労、注射部位反応、発熱 |
| Common | 悪寒、無力症、浮腫、疼痛、インフルエンザ様疾患 ^d |
| Uncommon | 多臓器不全 ^{b,c} 、全身性炎症反応症候群 ^d 、注入に伴う反応 |
| 臨床検査 | |
| Common | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 ^c 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ^c 、血中アルカリホスファターゼ増加 ^d 、血中ビリルビン増加、体重減少 |
| Uncommon | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^d 、血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中コルチゾール減少、血中副腎皮質トロピン減少、リパーゼ増加 ^c 、血中アミラーゼ増加 ^c 、抗核抗体陽性 ^d 、血中テストステロン減少 |

| | |
|------|--|
| Rare | 血中甲状腺刺激ホルモン減少 ^d 、サイロキシン減少 ^d 、血中プロラクチン異常 ^d |
|------|--|

- a 発現頻度は、悪性黒色腫を対象に ipilimumab 3 mg/kg を検討した臨床試験 9 試験の併合データに基づく。
- b 致死的転帰を含む。
- c これらの炎症性の可能性がある副作用に関するその他の情報を「特定の副作用の記述」及び 4.4 項に示す。上記の各項に示すデータは、第 3 相試験 MDX010-20 の成績を反映している。
- d 悪性黒色腫を対象とする完了した臨床試験 9 試験以外のデータを含めて発現頻度を求めた。

悪性黒色腫の臨床試験において ipilimumab をその他の用量（3 mg/kg 未満又は 3 mg/kg 超）で投与された患者において、表 2 以外の副作用も報告されている。これらの副作用の発現率は、特に明記する場合を除き、1%未満であった：髄膜炎、心筋炎、心嚢液貯留、心筋症、自己免疫性肝炎、結節性紅斑、自己免疫性膵炎、下垂体機能亢進症、副甲状腺機能低下症、感染性腹膜炎、上強膜炎、強膜炎、レイノー現象、手掌・足底発赤知覚不全症候群、サイトカイン放出症候群、サルコイドーシス、血中ゴナドトロピン減少、白血球減少症、赤血球増加症、リンパ球増加症、眼筋炎及び感音性聴力低下。

特定の副作用の記述

明記する場合を除き、以下の特定の副作用に関するデータは、進行期（切除不能又は転移性）悪性黒色腫の第 3 相試験（MDX010-20、5.1 項参照）において、ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例（131 例）又は ipilimumab 3 mg/kg と gp100 の併用投与例（380 例）から得られたものである。これらの副作用の管理指針を 4.4 項に記載する。

免疫関連の消化管の副作用

Ipilimumab は重篤な免疫関連の消化管の副作用との関連が認められている。Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 の併用投与例の 1%未満で、消化管穿孔による死亡が認められた。

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群では、重症度を問わない下痢及び大腸炎がそれぞれ 27%及び 8%で認められた。重度（Grade 3 又は 4）の下痢及び重度（Grade 3 又は 4）の大腸炎の発現頻度はそれぞれ 5%であった。重度又は致命的な（Grade 3～5）免疫関連の消化管の副作用の発現までの期間の中央値は、投与開始から 8 週間（範囲：5～13 週間）であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、多くの症例（90%）で回復〔軽度（Grade 1）未満への改善、あるいはベースラインでの重症度への回復〕がみられ、発現から回復までの期間の中央値は 4 週間（範囲：0.6～22 週間）であった。臨床試験では、免疫関連の大腸炎に伴って、潰瘍化を伴う又は伴わない粘膜炎症、並びにリンパ球浸潤及び好中球浸潤がみられた。

免疫関連の肝毒性

Ipilimumab は、重篤な免疫関連の肝毒性との関連が認められている。Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例の 1%未満で致命的な肝不全が報告されている。

重症度を問わない AST 及び ALT 増加が患者のそれぞれ 1%及び 2%で認められた。重度 (Grade 3 又は 4) の AST 又は ALT 増加はみられなかった。中等度～重度又は致命的な (Grade 2～5) 免疫関連の肝毒性発現までの期間は、投与開始後 3～9 週間であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、消失までの期間は 0.7～2 週間であった。臨床試験では、免疫関連の肝毒性を発現した患者の肝生検で急性炎症 (好中球、リンパ球及びマクロファージ) が認められた。

推奨用量を超える用量の ipilimumab とダカルバジンとの併用投与例では、ipilimumab 3 mg/kg の単独投与例よりも高頻度に免疫関連の肝毒性が認められた。

免疫関連の皮膚系副作用

Ipilimumab は、免疫に関連する可能性がある重篤な皮膚系副作用との関連が認められている。臨床試験では、ipilimumab と gp100 の併用投与例の 1%未満で致命的な中毒性表皮壊死融解症が報告されている (5.1 項参照)

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群では、重症度を問わない発疹及びそう痒症が患者のそれぞれ 26%に発現した。Ipilimumab 誘発性の発疹及びそう痒症のほとんどは軽度 (Grade 1) 又は中等度 (Grade 2) であり、対症療法で効果がみられた。中等度～重度又は致命的な (Grade 2～5) 皮膚系副作用の発現までの期間の中央値は、投与開始から 3 週間 (範囲 : 0.9～16 週間) であった。治験実施計画書に規定された管理指針により、ほとんど (87%) の症例で消失が認められ、発現から消失までの期間の中央値は 5 週間 (範囲 : 0.6～29 週間) であった。

免疫関連の神経系副作用

Ipilimumab は重篤な免疫関連の神経系副作用との関連が認められている。Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 の併用投与例の 1%未満で致命的なギラン・バレー症候群が報告されている。臨床試験でより高用量の ipilimumab を投与された患者の 1%未満で、重症筋無力症様症状も認められている。

免疫関連の内分泌障害

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群で、重症度を問わない下垂体機能低下症が患者の 4%で認められた。重症度を問わない副腎機能不全、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症は患者のそれぞれ 2%に発現した。重度 (Grade 3 又は 4) の下垂体機能低下症は患者の 3%で認められた。重度又は極めて重度 (Grade 3 又は 4) の副腎機能不全、甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症はみられなかった。中等度～極めて重度 (Grade 2～4) の免疫関連の内分泌障害の発現までの期間は投与開始から 7 週間～ほぼ 20 週間であった。臨床試験で認められた免疫関連の内分泌障害は、概ねホルモン補充療法によりコントロールされた。

その他の免疫関連の副作用

その他に、ipilimumab 3 mg/kg 単独投与例の 2%未満で、免疫関連と疑われる以下の副作用が報告されている：ブドウ膜炎、好酸球増加症、リパーゼ増加及び糸球体腎炎。また、Ipilimumab 3 mg/kg と gp100 ペプチドワクチンの併用例で、虹彩炎、溶血性貧血、アミラーゼ増加、多臓器不全及び肺臓炎が報告されている

副作用の疑いの報告

本剤承認後における副作用の疑いの報告は重要である。それにより、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者は、Appendix V に示した国の報告システムを通じて、あらゆる副作用の疑いを報告されたい。

4.9 過量投与

Ipilimumab の最大耐量は確認されていない。臨床試験では、最大 20 mg/kg を投与された患者で明らかな毒性作用はみられなかった。

過量投与の場合は、副作用の徴候及び症状の有無について患者を慎重に観察し、適切な対照療法を行うこと。

5 薬理学的特徴

5.1 薬力学的特性

治療薬クラス：抗腫瘍薬、モノクローナル抗体

ATC コード：L01XC11

作用機序

細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) は、T 細胞活性の主要な制御因子である。イピリムマブは CTLA-4 経路によって誘導される T 細胞の抑制性シグナルを阻害する CTLA-4 免疫チェックポイント阻害剤であり、腫瘍細胞に対して直接 T 細胞の免疫反応を起こす反応性エフェクター T 細胞の数を増加させる。また、CTLA-4 の阻害は、制御性 T 細胞 (Treg) の機能を低下させ、腫瘍免疫反応を増強する。更に、イピリムマブは、腫瘍組織における Treg 数を選択的に減少させる可能性があり、その結果、腫瘍内の活性化 T 細胞数と Treg 数の比 (エフェクター T 細胞/Treg) が増加して腫瘍細胞死を誘導すると考えられる。

薬力学的効果

Ipilimumab を投与された悪性黒色腫患者では、導入期を通じて末梢血中の平均リンパ球絶対数 (ALC) が増加した。第 2 相試験では、この増加は用量依存性であった。MDX010-20 試験 (5.1 項

参照) では、gp100 併用又は非併用での ipilimumab 3 mg/kg 投与により、導入期を通じて ALC が増加したが、治験薬である gp100 ペプチドワクチンを単独投与された対照群の患者では、ALC に意味のある変化はなかった。

悪性黒色腫患者の末梢血中では、ipilimumab 投与後に活性化 HLA-DR+ CD4+及び CD8+ T 細胞の平均割合の増加が認められ、その作用機序と一致していた。Ipilimumab の投与後、セントラルメモリーT細胞 [(CCR7+ CD45RA-) CD4+及び CD8+] の平均割合の増加、並びにより小さいが有意なエフェクターメモリーT細胞 [(CCR7- CD45RA-) CD8+] の平均割合の増加も認められた。

免疫原性

第 2 相及び第 3 相試験で ipilimumab を投与された進行期悪性黒色腫患者のうち抗 ipilimumab 抗体が認められた患者は 2%未満であった。いずれの患者も投与関連又は投与部位周辺の過敏症又はアナフィラキシー様反応を示さなかった。Ipilimumab に対する中和抗体は検出されなかった。全体として、抗体産生と副作用の間に明らかな関連性はなかった。

臨床試験

第 3 相試験 (MDX010-20) では、前治療歴のある進行期 (切除不能又は転移性) 悪性黒色腫患者において、推奨用量である ipilimumab 3 mg/kg の全生存期間 (OS) の優位性が示された。眼悪性黒色腫、原発性中枢神経系悪性黒色腫、活動性脳転移、ヒト免疫不全症ウイルス (HIV)、B 型肝炎及び C 型肝炎を有する患者は、主要臨床試験に組み入れられなかった。また、臨床試験では ECOG performance status が 1 を超える粘膜悪性黒色腫患者は除外された。肝転移がなくベースラインの AST が ULN の 2.5 倍を超える患者、肝転移を有しベースラインの AST が ULN の 5 倍を超える患者、並びにベースラインの総ビリルビンが ULN の 3 倍以上であった患者も除外された。

自己免疫疾患の既往歴を有する患者については、4.4 項も参照のこと。

MDX010-20

第 3 相二重盲検試験において、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うち、いずれか 1 種類以上を含む前治療歴のある進行期 (切除不能又は転移性) 悪性黒色腫患者を組み入れた。患者を 3:1:1 の比で ipilimumab 3 mg/kg + 治験薬 gp100 ペプチドワクチン (gp100) 投与群、ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群又は gp100 単独投与群にランダムに割り付けた。すべての患者が HLA-A2*0201 型であった。この HLA 型は gp100 の免疫提示を促進する。患者の割付けにおいてベースラインの BRAF 変異の有無は考慮しなかった。患者に 3 週間ごとに ipilimumab を合計 4 回、忍容する限り投与した (導入期)。導入期の終了前に明らかな腫瘍量の増加が認められた患者は、performance status が十分であれば、忍容する限り導入投与を継続した。導入期の終了後、Week 12 前後に ipilimumab の抗腫瘍効果を評価した。

初回の臨床効果 [PR (部分奏功) 又は CR (完全奏功)] が認められた後又は初回の腫瘍評価から SD (安定) (mWHO 基準による) が 3 ヶ月を超えて認められた後に PD (進行) を発現した患者に対して ipilimumab による追加投与 (再投与) を行った。主要評価項目は ipilimumab+ gp100 併用投与群と gp100 単独投与群の間の OS の比較であった。主な副次的評価項目は、ipilimumab+ gp100 併用投与群と ipilimumab 単独投与群の間、並びに ipilimumab 単独投与群と gp100 単独投与群の間の OS の比較であった。

合計 676 例がランダム割付けされた。内訳は、ipilimumab 単独投与群が 137 例、ipilimumab + gp100 併用投与群が 403 例、gp100 単独投与群が 136 例であった。患者のほとんどが 4 回の導入投与をすべて受けた。32 例が再投与を受け、そのうち 8 例は ipilimumab 単独投与群、23 例が ipilimumab + gp100 併用投与群、1 例が gp100 単独投与群であった。追跡期間は最長 55 ヶ月間であった。ベースライン特性は各投与群間で均等であった。年齢の中央値は 57 歳、患者の多く (71%~73%) の病期は M1c、患者の 37%~40% でベースラインの乳酸脱水素酵素 (LDH) 高値が認められた。また、計 77 例が脳転移の前治療歴を有していた。

Ipilimumab を含む投与群は、対照である gp100 単独投与群と比較して、OS における統計的に有意な優位性を示した。Ipilimumab 単独投与群と gp100 単独投与群の OS を比較したハザード比 (HR) は 0.66 (95%CI : 0.51, 0.87 ; P = 0.0026) であった。

部分集団解析により、認められた OS の改善は、ほとんどの部分患者集団 [M (転移) 病期、インターロイキン 2 による前治療、ベースラインの LDH、年齢、性別及び前治療の数及び種類] で一致していた。一方、50 歳を超える女性では、ipilimumab による OS の改善を裏づけるデータは少なかった。したがって、50 歳を超える女性に対する ipilimumab の有効性は不確実である。部分集団解析の対象患者数が少なかったため、上記データから確定的な結論を得ることはできない。

1 年及び 2 年での OS の中央値及び推定割合を表 3 に示す。

| 表 3 : MDX010-20 試験における全生存期間 | | |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Ipilimumab 3 mg/kg 137 例 | gp100 ^a 136 例 |
| 月数の中央値 (95%CI) | 10 ヶ月 (8.0, 13.8) | 6 ヶ月 (5.5, 8.7) |
| 1 年での OS (95%CI) | 46% (37.0, 54.1) | 25% (18.1, 32.9) |
| 2 年での OS (95%CI) | 24% (16.0, 31.5) | 14% (8.0, 20.0) |

^a gp100 ペプチドワクチンは実験対照として用いた。

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与群では、SD がみられた患者及び PD がみられた患者における OS 中央値はそれぞれ 22 ヶ月及び 8 ヶ月であった。本解析の時点で、CR 又は PR がみられた患者での中央値は未到達であった。

再投与を要した患者では、BORR (奏功率) は ipilimumab 単独投与群で 38% (3/8 例)、gp100 単独投与群では 0% であった。病勢コントロール率 (DCR) (CR+PR+SD と定義) はそれぞれ 75% (6/8

例) 及び 0%であった。これらの解析では対象患者数が少なかったことから、ipilimumab 再投与の有効性に関して確定的な結論を得ることはできない。

Ipilimumab 投与後の臨床活性の発現又は維持は、副腎皮質ステロイドの全身投与の有無にかかわらず同程度であった。

その他の試験

Ipilimumab 3 mg/kg 単独投与による OS は、第 2 相及び第 3 相臨床試験全体で併合した化学療法未治療の患者 (78 例、ランダム化例) と、レトロスペクティブ観察試験 2 試験における未治療の患者 (273 例及び 157 例) で、概ね一致していた。観察試験 2 試験において、進行期悪性黒色腫の診断時に脳転移を有していた患者の割合はそれぞれ 12.1%及び 33.1%であった。これらの試験では、推定 1 年生存率は 59.2% (95%CI : 53.0~64.8) 及び 46.7% (95%CI : 38.1~54.9) であった。第 2 相及び第 3 相臨床試験全体で併合した化学療法未治療の患者 (78 例) での推定 1 年、2 年及び 3 年生存率はそれぞれ 54.1% (95%CI : 42.5~65.6) 、31.6% (95%CI : 20.7~42.9) 及び 23.7% (95% CI : 14.3~34.4) であった。

欧州医薬品庁は、悪性黒色腫の治療について、小児母集団における 1 つ以上の部分集合で得られた YERVOY の試験結果の提出期限を延長した (小児への投与に関する情報については、4.2 項参照)。

5.2 薬物動態上の特性

Ipilimumab の導入用量として 0.3~10 mg/kg を 3 週間ごとに合計 4 回投与された進行期悪性黒色腫患者 785 例を対象に、ipilimumab の薬物動態を検討した。Ipilimumab の C_{max} 、 C_{min} 及び AUC は、検討した用量範囲内で用量比例性を示した。Ipilimumab を 3 週間ごとに反復投与したとき、クリアランスは時間によって変化しなかった。また、蓄積指数が 1.5 倍以下であったことから、全身蓄積はごくわずかであった。3 回目の投与までに ipilimumab の定常状態に達した。母集団薬物動態解析に基づき、ipilimumab の平均パラメータ [変動係数 (%)] は以下の通りであった。消失半減期は 15.4 日 (34.4%)、全身クリアランスは 16.8 mL/h (38.1%)、定常状態分布容積は 7.471 (10.1%) であった。3 mg/kg の導入期の定常状態での ipilimumab C_{min} 平均値 [変動係数 (%)] は 19.4 µg/mL (74.6%) であった。

Ipilimumab のクリアランスは体重増加及びベースラインでの LDH 値の上昇に伴って上昇したが、mg/kg に基づいて投与する際、LDH 増加又は体重に対する用量調節は不要である。クリアランスは年齢 (範囲 : 23~88 歳)、性別、ブデソニド又はダカルバジンの併用、performance status、HLA-A2*0201 の有無、軽度肝機能障害、腎機能障害、免疫原性及び癌の前治療による影響を受けなかった。白人以外の民族集団でのデータが不十分であったため、人種の影響は検討しなかった。小児集団あるいは肝機能障害又は腎機能障害患者集団を対象に ipilimumab の薬物動態を評価する対照試験は実施されていない。

進行期悪性黒色腫を有する患者 497 例を対象とした曝露-反応解析では、OS は前治療の全身抗癌療法と無関係であり、血漿中の ipilimumab C_{minss}（定常状態におけるトラフ濃度）の上昇と共に延長された。

腎機能障害

転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験で得られたデータの母集団薬物動態解析では、既存の軽度又は中等度の腎機能障害は ipilimumab のクリアランスに影響を及ぼさないことが示された。既存の重度腎機能障害に関する臨床データ及び薬物動態データは少なく、用量調節が必要となる可能性については、確認することができない。

肝機能障害

転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験で得られたデータの母集団薬物動態解析では、既存の軽度肝機能障害は ipilimumab のクリアランスに影響を及ぼさないことが示された。既存の中等度肝機能障害に関する臨床データ及び薬物動態データは少なく、用量調節が必要となる可能性については、確認することができない。臨床試験において、既存の重度肝機能障害を有する患者は特定されなかった。

5.3 前臨床安全性データ

サルを用いた静脈内反復投与毒性試験において、ipilimumab の忍容性は概して良好であった。免疫性副作用の発現頻度は低く（約 3%）、大腸炎（1 例が死亡に至る）、皮膚炎及び infusion reaction（注入速度が速かったことに起因する急激なサイトカイン放出による可能性あり）などがみられた。1 試験で甲状腺及び精巣の重量低下が認められたが、それに伴う組織病理学的所見はなかった。当該所見の臨床的関連性は不明である。

Ipilimumab が出生前後の発生に及ぼす影響をカニクイザルを用いた試験で検討した。妊娠サルに妊娠初期の器官形成期開始時から分娩まで、臨床用量である ipilimumab 3 mg/kg での曝露量（AUC）と同程度又はより高い曝露レベルで、3 週間ごとに ipilimumab を投与した。妊娠初期及び中期に、生殖に対する投与に関連した有害作用は認められなかった。妊娠後期から、両 ipilimumab 投与群で流産、死産及び早産（それに伴う出生体重の低下）などの発現率が上昇し、対照群と比較して、乳児死亡率が上昇した。これらの所見は用量依存的であった。さらに、子宮内で ipilimumab に曝露された幼齢 2 例の泌尿生殖器系で、外観及び内臓の発生異常が認められた。幼齢雌ラット 1 例では左腎及び尿管の片側性先天性腎無形成、幼齢雄ラット 1 例では尿道閉鎖とそれに伴う尿道閉塞及び陰囊皮下浮腫が認められた。これらの形成異常と投与との関連性は不明確である。

Ipilimumab の変異原性及びがん原性を評価する試験は実施されていない。また、受胎能試験は実施されていない。

6 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

トリス塩酸塩 (2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール塩酸塩)

塩化ナトリウム

マンニトール (E421)

ペンテト酸 (ジエチレントリアミン五酢酸)

ポリソルベート 80

水酸化ナトリウム (pH 調整用)

塩酸 (pH 調整用)

注射用水

6.2 配合禁忌

配合性試験が実施されていない場合は、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期限

未開封のバイアル：3年間

開封後：

点滴静注液：微生物学的観点から、本剤は開封後直ちに投与、あるいは希釈して投与すべきである。希釈前後の濃縮液（1～4 mg/mL）については、25°C 及び 2°C～8°C で 24 時間の化学的及び物理的な使用時安定性が立証されている。直ちに使用しない場合は、点滴溶液（希釈前又は希釈後）を最長 24 時間まで冷蔵保存（2°C～8°C）又は室温保存（20°C～25°C）することができる。

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵庫に保存すること（2°C～8°C）。

凍結させないこと。

遮光のため、元の包装のまま保存すること。

本剤の最初の開封後又は希釈後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の性質及び内容

無菌濃縮液 10 mL が充填された、ストッパー（コーティングされたブチルゴム製）及びフリップオフキャップ（アルミ）付きバイアル（第1種ガラス製）。包装サイズ：1

無菌濃縮液 40 mL が充填された、ストッパー（コーティングされたブチルゴム製）及びフリップオフキャップ（アルミ）付きバイアル（第1種ガラス製）。包装サイズ：1

すべての包装サイズが販売されるわけではない。

6.6 廃棄その他の取扱いに関する特別な注意事項

訓練を受けた人員が、特に無菌性に関する実施基準に従って調剤を行うこと。

用量の算出方法：

患者に対する処方用量は mg/kg で示される。処方用量に基づき、総用量を算出する。患者への総投与量により YERVOY 濃縮液のバイアルが 2 本以上必要となる可能性がある。

- YERVOY 濃縮液の 10 mL バイアル 1 本に 50 mg の ipilimumab が含まれる。また、40 mL バイアル 1 本では 200 mg の ipilimumab が含まれる。
- Ipilimumab の総用量 (mg) = 患者の体重 (kg) × 処方用量 (mg/kg)
- 用量を調製するための YERVOY 濃縮液の容量 (mL) = 総用量 (mg) ÷ 5 (YERVOY 濃縮液の含量は 5 mg/mL)

点滴溶液の調製：

点滴溶液を調製する際は、確実に無菌操作を行うよう注意すること。点滴溶液の調製は、静脈内投与製剤の安全な取扱いに関する標準的な注意事項に従い、ラミナーフローフード又は安全キャビネットで行う。

YERVOY は、以下のいずれかの状態で静脈内投与することができる。

- 適切な無菌シリンジを用いて点滴容器に移した後、希釈しない状態。
- 元の濃縮液容量の最大 5 倍（濃縮液 1 に対して希釈液最大 4）となるまで希釈した状態。最終濃度は 1~4 mg/mL とする。YERVOY 濃縮液の希釈には、以下のいずれかを使用することができる。
 - 注射用 9 mg/mL (0.9%) 生理食塩液
 - 注射用 50 mg/mL (5%) ブドウ糖注射液

ステップ 1

- 適切な本数の YERVOY のバイアルを室温で約 5 分間放置する。
- YERVOY 濃縮液の微粒子及び変色の有無を検査する。YERVOY 濃縮液は澄明～わずかに混濁した無色～微黄色の液体であり、微粒子（わずか）を含むことがある。異常な量の微粒子や変色が認められた場合は、使用してはならない。
- 適切な無菌シリンジを用いて、必要量の YERVOY 濃縮液を取り出す。

STEP 2

- 濃縮液を無菌の真空ガラス瓶又は輸液バッグ（PVC 又は非 PVC）に移す。
- 適切な場合は、必要量の注射用 9 mg/mL（0.9%）生理食塩液又は注射用 50 mg/mL（5%）ブドウ糖注射液で希釈する。手で回して穏やかに点滴静注液を混合する。

投与：

YERVOY 点滴静注液は、急速投与又は急速静注してはならない。YERVOY 点滴静注液は 90 分間かけて点滴静注すること。

YERVOY 点滴静注液は、その他の薬剤と同時に同じ点滴チューブで投与しないこと。別の点滴チューブを用いて投与すること。

点滴静注セットと、無菌、ピロジェンフリー で蛋白結合性の低いインラインフィルター（孔径 0.2 μm ～1.2 μm ）を用いること。

YERVOY 点滴静注液は以下の資材と適合する。

- PVC 製点滴静注セット
- ポリエーテルスルホン（0.2 μm ～1.2 μm ）及びナイロン（0.2 μm ）製インラインフィルター

点滴終了時に、チューブを注射用 9 mg/mL（0.9%）生理食塩液又は注射用 50 mg/mL（5%）ブドウ糖注射液でフラッシングする。

使用後に残った溶液又は廃棄物は地域の規則に従って廃棄処分する。

7 販売承認保持者

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8 製造販売承認番号

EU/1/11/698/001-002

9 初回承認日／承認の更新日

初回承認日：2011年7月13日

10 本文の改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use YERVOY safely and effectively. See full prescribing information for YERVOY.

YERVOY® (ipilimumab)
Injection, for intravenous infusion
Initial U.S. Approval: 2011

WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.

YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated adverse reactions due to T-cell activation and proliferation. These immune-mediated reactions may involve any organ system; however, the most common severe immune-mediated adverse reactions are enterocolitis, hepatitis, dermatitis (including toxic epidermal necrolysis), neuropathy, and endocrinopathy. The majority of these immune-mediated reactions initially manifested during treatment; however, a minority occurred weeks to months after discontinuation of YERVOY.

Permanently discontinue YERVOY and initiate systemic high-dose corticosteroid therapy for severe immune-mediated reactions. (2.2)

Assess patients for signs and symptoms of enterocolitis, dermatitis, neuropathy, and endocrinopathy and evaluate clinical chemistries including liver function tests and thyroid function tests at baseline and before each dose. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)

INDICATIONS AND USAGE

YERVOY is a human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)-blocking antibody indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- YERVOY 3 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for a total of four doses. (2.1)

- Permanently discontinue for severe adverse reactions. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 50 mg/10 mL (5 mg/mL) (3)
- 200 mg/40 mL (5 mg/mL) (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Immune-mediated adverse reactions: Permanently discontinue for severe reactions. Withhold dose for moderate immune-mediated adverse reactions until return to baseline, improvement to mild severity, or complete resolution, and patient is receiving less than 7.5 mg prednisone or equivalent per day. Administer systemic high-dose corticosteroids for severe, persistent, or recurring immune-mediated reactions. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)

- Immune-mediated hepatitis: Evaluate liver function tests before each dose of YERVOY. (5.2)
- Immune-mediated endocrinopathies: Monitor thyroid function tests and clinical chemistries prior to each dose. Evaluate at each visit for signs and symptoms of endocrinopathy. Institute hormone replacement therapy as needed. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥5%) are fatigue, diarrhea, pruritus, rash, and colitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, YERVOY may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing mothers: Discontinue nursing or discontinue YERVOY. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosing
- 2.2 Recommended Dose Modifications
- 2.3 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Immune-mediated Enterocolitis
- 5.2 Immune-mediated Hepatitis
- 5.3 Immune-mediated Dermatitis
- 5.4 Immune-mediated Neuropathies
- 5.5 Immune-mediated Endocrinopathies
- 5.6 Other Immune-mediated Adverse Reactions, Including Ocular Manifestations

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: IMMUNE-MEDIATED ADVERSE REACTIONS

YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated adverse reactions due to T-cell activation and proliferation. These immune-mediated reactions may involve any organ system; however, the most common severe immune-mediated adverse reactions are enterocolitis, hepatitis, dermatitis (including toxic epidermal necrolysis), neuropathy, and endocrinopathy. The majority of these immune-mediated reactions initially manifested during treatment; however, a minority occurred weeks to months after discontinuation of YERVOY.

Permanently discontinue YERVOY and initiate systemic high-dose corticosteroid therapy for severe immune-mediated reactions. [See *Dosage and Administration (2.2)*.]

Assess patients for signs and symptoms of enterocolitis, dermatitis, neuropathy, and endocrinopathy and evaluate clinical chemistries including liver function tests and thyroid function tests at baseline and before each dose. [See *Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)*.]

1 INDICATIONS AND USAGE

YERVOY (ipilimumab) is indicated for the treatment of unresectable or metastatic melanoma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose of YERVOY is 3 mg/kg administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for a total of 4 doses.

2.2 Recommended Dose Modifications

- Withhold scheduled dose of YERVOY for any moderate immune-mediated adverse reactions or for symptomatic endocrinopathy. For patients with complete or partial resolution of adverse reactions (Grade 0–1), and who are receiving less than 7.5 mg prednisone or

equivalent per day, resume YERVOY at a dose of 3 mg/kg every 3 weeks until administration of all 4 planned doses or 16 weeks from first dose, whichever occurs earlier.

- Permanently discontinue YERVOY for any of the following:
 - Persistent moderate adverse reactions or inability to reduce corticosteroid dose to 7.5 mg prednisone or equivalent per day.
 - Failure to complete full treatment course within 16 weeks from administration of first dose.
 - Severe or life-threatening adverse reactions, including any of the following:
 - Colitis with abdominal pain, fever, ileus, or peritoneal signs; increase in stool frequency (7 or more over baseline), stool incontinence, need for intravenous hydration for more than 24 hours, gastrointestinal hemorrhage, and gastrointestinal perforation
 - Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >5 times the upper limit of normal or total bilirubin >3 times the upper limit of normal
 - Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or rash complicated by full thickness dermal ulceration, or necrotic, bullous, or hemorrhagic manifestations
 - Severe motor or sensory neuropathy, Guillain-Barré syndrome, or myasthenia gravis
 - Severe immune-mediated reactions involving any organ system (eg, nephritis, pneumonitis, pancreatitis, non-infectious myocarditis)
 - Immune-mediated ocular disease that is unresponsive to topical immunosuppressive therapy

2.3 Preparation and Administration

- Do not shake product.
- Inspect parenteral drug products visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Discard vial if solution is cloudy, there is pronounced discoloration (solution may have pale-yellow color), or there is foreign particulate matter other than translucent-to-white, amorphous particles.

Preparation of Solution

- Allow the vials to stand at room temperature for approximately 5 minutes prior to preparation of infusion.
- Withdraw the required volume of YERVOY and transfer into an intravenous bag.

- Dilute with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 mg/mL to 2 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.
- Store the diluted solution for no more than 24 hours under refrigeration (2°C to 8°C, 36°F to 46°F) or at room temperature (20°C to 25°C, 68°F to 77°F).
- Discard partially used vials or empty vials of YERVOY.

Administration Instructions

- Do not mix YERVOY with, or administer as an infusion with, other medicinal products.
- Flush the intravenous line with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP after each dose.
- Administer diluted solution over 90 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding in-line filter.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

50 mg/10 mL (5 mg/mL)

200 mg/40 mL (5 mg/mL)

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

YERVOY can result in severe and fatal immune-mediated reactions due to T-cell activation and proliferation. *[See Boxed Warning.]*

5.1 Immune-mediated Enterocolitis

In Study 1, severe, life-threatening, or fatal (diarrhea of 7 or more stools above baseline, fever, ileus, peritoneal signs; Grade 3–5) immune-mediated enterocolitis occurred in 34 (7%) YERVOY-treated patients, and moderate (diarrhea with up to 6 stools above baseline, abdominal pain, mucus or blood in stool; Grade 2) enterocolitis occurred in 28 (5%) YERVOY-treated patients. Across all YERVOY-treated patients (n=511), 5 (1%) patients developed intestinal

perforation, 4 (0.8%) patients died as a result of complications, and 26 (5%) patients were hospitalized for severe enterocolitis.

The median time to onset was 7.4 weeks (range: 1.6–13.4) and 6.3 weeks (range: 0.3–18.9) after the initiation of YERVOY for patients with Grade 3–5 enterocolitis and with Grade 2 enterocolitis, respectively.

Twenty-nine patients (85%) with Grade 3–5 enterocolitis were treated with high-dose (≥ 40 mg prednisone equivalent per day) corticosteroids, with a median dose of 80 mg/day of prednisone or equivalent; the median duration of treatment was 2.3 weeks (ranging up to 13.9 weeks) followed by corticosteroid taper. Of the 28 patients with moderate enterocolitis, 46% were not treated with systemic corticosteroids, 29% were treated with < 40 mg prednisone or equivalent per day for a median duration of 5.1 weeks, and 25% were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 10 days prior to corticosteroid taper. Infliximab was administered to 5 of the 62 patients (8%) with moderate, severe, or life-threatening immune-mediated enterocolitis following inadequate response to corticosteroids.

Of the 34 patients with Grade 3–5 enterocolitis, 74% experienced complete resolution, 3% experienced improvement to Grade 2 severity, and 24% did not improve. Among the 28 patients with Grade 2 enterocolitis, 79% experienced complete resolution, 11% improved, and 11% did not improve.

Monitor patients for signs and symptoms of enterocolitis (such as diarrhea, abdominal pain, mucus or blood in stool, with or without fever) and of bowel perforation (such as peritoneal signs and ileus). In symptomatic patients, rule out infectious etiologies and consider endoscopic evaluation for persistent or severe symptoms.

Permanently discontinue YERVOY in patients with severe enterocolitis and initiate systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. In clinical trials, rapid corticosteroid tapering resulted in recurrence or worsening symptoms of enterocolitis in some patients.

Withhold YERVOY dosing for moderate enterocolitis; administer anti-diarrheal treatment and, if persistent for more than 1 week, initiate systemic corticosteroids at a dose of 0.5 mg/kg/day prednisone or equivalent. [*See Dosage and Administration (2.2).*]

5.2 Immune-mediated Hepatitis

In Study 1, severe, life-threatening, or fatal hepatotoxicity (AST or ALT elevations of more than 5 times the upper limit of normal or total bilirubin elevations more than 3 times the upper limit of normal; Grade 3–5) occurred in 8 (2%) YERVOY-treated patients, with fatal hepatic failure in 0.2% and hospitalization in 0.4% of YERVOY-treated patients. An additional 13 (2.5%) patients experienced moderate hepatotoxicity manifested by liver function test abnormalities (AST or ALT elevations of more than 2.5 times but not more than 5 times the upper limit of normal or total bilirubin elevation of more than 1.5 times but not more than 3 times the upper limit of normal; Grade 2). The underlying pathology was not ascertained in all patients but in some instances included immune-mediated hepatitis. There were insufficient numbers of patients with biopsy-proven hepatitis to characterize the clinical course of this event.

Monitor liver function tests (hepatic transaminase and bilirubin levels) and assess patients for signs and symptoms of hepatotoxicity before each dose of YERVOY. In patients with hepatotoxicity, rule out infectious or malignant causes and increase frequency of liver function test monitoring until resolution.

Permanently discontinue YERVOY in patients with Grade 3–5 hepatotoxicity and administer systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent. When liver function tests show sustained improvement or return to baseline, initiate corticosteroid tapering and continue to taper over 1 month. Across the clinical development program for YERVOY, mycophenolate treatment has been administered in patients who have persistent severe hepatitis despite high-dose corticosteroids. Withhold YERVOY in patients with Grade 2 hepatotoxicity. *[See Dosage and Administration (2.2).]*

Concurrent Administration with Vemurafenib

In a dose-finding trial, Grade 3 increases in transaminases with or without concomitant increases in total bilirubin occurred in 6 of 10 patients who received concurrent YERVOY (3 mg/kg) and vemurafenib (960 mg BID or 720 mg BID).

5.3 Immune-mediated Dermatitis

In Study 1, severe, life-threatening, or fatal immune-mediated dermatitis (eg, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or rash complicated by full thickness dermal ulceration, or

necrotic, bullous, or hemorrhagic manifestations; Grade 3–5) occurred in 13 (2.5%) YERVOY-treated patients. One (0.2%) patient died as a result of toxic epidermal necrolysis and one additional patient required hospitalization for severe dermatitis. There were 63 (12%) patients with moderate (Grade 2) dermatitis.

The median time to onset of moderate, severe, or life-threatening immune-mediated dermatitis was 3.1 weeks and ranged up to 17.3 weeks from the initiation of YERVOY.

Seven (54%) YERVOY-treated patients with severe dermatitis received high-dose corticosteroids (median dose 60 mg prednisone/day or equivalent) for up to 14.9 weeks followed by corticosteroid taper. Of these 7 patients, 6 had complete resolution; time to resolution ranged up to 15.6 weeks.

Of the 63 patients with moderate dermatitis, 25 (40%) were treated with systemic corticosteroids (median of 60 mg/day of prednisone or equivalent) for a median of 2.1 weeks, 7 (11%) were treated with only topical corticosteroids, and 31 (49%) did not receive systemic or topical corticosteroids. Forty-four (70%) patients with moderate dermatitis were reported to have complete resolution, 7 (11%) improved to mild (Grade 1) severity, and 12 (19%) had no reported improvement.

Monitor patients for signs and symptoms of dermatitis such as rash and pruritus. Unless an alternate etiology has been identified, signs or symptoms of dermatitis should be considered immune-mediated.

Permanently discontinue YERVOY in patients with Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or rash complicated by full thickness dermal ulceration, or necrotic, bullous, or hemorrhagic manifestations. Administer systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent. When dermatitis is controlled, corticosteroid tapering should occur over a period of at least 1 month. Withhold YERVOY dosing in patients with moderate to severe signs and symptoms. [*See Dosage and Administration (2.2).*]

For mild to moderate dermatitis, such as localized rash and pruritus, treat symptomatically. Administer topical or systemic corticosteroids if there is no improvement of symptoms within 1 week.

5.4 Immune-mediated Neuropathies

In Study 1, 1 case of fatal Guillain-Barré syndrome and 1 case of severe (Grade 3) peripheral motor neuropathy were reported. Across the clinical development program of YERVOY, myasthenia gravis and additional cases of Guillain-Barré syndrome have been reported.

Monitor for symptoms of motor or sensory neuropathy such as unilateral or bilateral weakness, sensory alterations, or paresthesia. Permanently discontinue YERVOY in patients with severe neuropathy (interfering with daily activities) such as Guillain-Barré-like syndromes. Institute medical intervention as appropriate for management of severe neuropathy. Consider initiation of systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent for severe neuropathies. Withhold YERVOY dosing in patients with moderate neuropathy (not interfering with daily activities). [*See Dosage and Administration (2.2).*]

5.5 Immune-mediated Endocrinopathies

In Study 1, severe to life-threatening immune-mediated endocrinopathies (requiring hospitalization, urgent medical intervention, or interfering with activities of daily living; Grade 3–4) occurred in 9 (1.8%) YERVOY-treated patients. All 9 patients had hypopituitarism and some had additional concomitant endocrinopathies such as adrenal insufficiency, hypogonadism, and hypothyroidism. Six of the 9 patients were hospitalized for severe endocrinopathies. Moderate endocrinopathy (requiring hormone replacement or medical intervention; Grade 2) occurred in 12 (2.3%) patients and consisted of hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypopituitarism, and 1 case each of hyperthyroidism and Cushing’s syndrome. The median time to onset of moderate to severe immune-mediated endocrinopathy was 11 weeks and ranged up to 19.3 weeks after the initiation of YERVOY.

Of the 21 patients with moderate to life-threatening endocrinopathy, 17 patients required long-term hormone replacement therapy including, most commonly, adrenal hormones (n=10) and thyroid hormones (n=13).

Monitor patients for clinical signs and symptoms of hypophysitis, adrenal insufficiency (including adrenal crisis), and hyper- or hypothyroidism. Patients may present with fatigue, headache, mental status changes, abdominal pain, unusual bowel habits, and hypotension, or nonspecific symptoms which may resemble other causes such as brain metastasis or underlying

disease. Unless an alternate etiology has been identified, signs or symptoms of endocrinopathies should be considered immune-mediated.

Monitor thyroid function tests and clinical chemistries at the start of treatment, before each dose, and as clinically indicated based on symptoms. In a limited number of patients, hypophysitis was diagnosed by imaging studies through enlargement of the pituitary gland.

Withhold YERVOY dosing in symptomatic patients. Initiate systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent, and initiate appropriate hormone replacement therapy. *[See Dosage and Administration (2.2).]*

5.6 Other Immune-mediated Adverse Reactions, Including Ocular Manifestations

The following clinically significant immune-mediated adverse reactions were seen in less than 1% of YERVOY-treated patients in Study 1: nephritis, pneumonitis, meningitis, pericarditis, uveitis, iritis, and hemolytic anemia.

Across the clinical development program for YERVOY, the following likely immune-mediated adverse reactions were also reported with less than 1% incidence: myocarditis, angiopathy, temporal arteritis, vasculitis, polymyalgia rheumatica, conjunctivitis, blepharitis, episcleritis, scleritis, leukocytoclastic vasculitis, erythema multiforme, psoriasis, pancreatitis, arthritis, autoimmune thyroiditis, sarcoidosis, neurosensory hypoacusis, autoimmune central neuropathy (encephalitis), myositis, polymyositis, and ocular myositis.

Permanently discontinue YERVOY for clinically significant or severe immune-mediated adverse reactions. Initiate systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent for severe immune-mediated adverse reactions.

Administer corticosteroid eye drops to patients who develop uveitis, iritis, or episcleritis. Permanently discontinue YERVOY for immune-mediated ocular disease that is unresponsive to local immunosuppressive therapy. *[See Dosage and Administration (2.2).]*

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-mediated enterocolitis [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Immune-mediated hepatitis [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Immune-mediated dermatitis [see *Warnings and Precautions (5.3)*].
- Immune-mediated neuropathies [see *Warnings and Precautions (5.4)*].
- Immune-mediated endocrinopathies [see *Warnings and Precautions (5.5)*].
- Other immune-mediated adverse reactions, including ocular manifestations [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared with rates in other clinical trials or experience with therapeutics in the same class and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The clinical development program excluded patients with active autoimmune disease or those receiving systemic immunosuppression for organ transplantation. Exposure to YERVOY 3 mg/kg for 4 doses given by intravenous infusion in previously treated patients with unresectable or metastatic melanoma was assessed in a randomized, double-blind clinical study (Study 1). [See *Clinical Studies (14)*.] One hundred thirty-one patients (median age 57 years, 60% male) received YERVOY as a single agent, 380 patients (median age 56 years, 61% male) received YERVOY with an investigational gp100 peptide vaccine (gp100), and 132 patients (median age 57 years, 54% male) received gp100 peptide vaccine alone. Patients in the study received a median of 4 doses (range: 1–4 doses). YERVOY was discontinued for adverse reactions in 10% of patients.

The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) in patients who received YERVOY at 3 mg/kg were fatigue, diarrhea, pruritus, rash, and colitis.

Table 1 presents selected adverse reactions from Study 1, which occurred in at least 5% of patients in the YERVOY-containing arms and with at least 5% increased incidence over the

control gp100 arm for all-grade events and at least 1% incidence over the control group for Grade 3–5 events.

Table 1: Selected Adverse Reactions in Study 1

| System Organ Class/ Preferred Term | Percentage (%) of Patients ^a | | | | | |
|---|---|--------------|----------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| | YERVOY 3 mg/kg n=131 | | YERVOY 3 mg/kg+gp100 n=380 | | gp100 n=132 | |
| | Any Grade | Grade 3–5 | Any Grade | Grade 3–5 | Any Grade | Grade 3–5 |
| Gastrointestinal Disorders | | | | | | |
| Diarrhea | 32 | 5 | 37 | 4 | 20 | 1 |
| Colitis | 8 | 5 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| Skin and Subcutaneous Tissue Disorders | | | | | | |
| Pruritus | 31 | 0 | 21 | <1 | 11 | 0 |
| Rash | 29 | 2 | 25 | 2 | 8 | 0 |
| General Disorders and Administration Site Conditions | | | | | | |
| Fatigue | 41 | 7 | 34 | 5 | 31 | 3 |

^a Incidences presented in this table are based on reports of adverse events regardless of causality.

Table 2 presents the per-patient incidence of severe, life-threatening, or fatal immune-mediated adverse reactions from Study 1.

Table 2: Severe to Fatal Immune-mediated Adverse Reactions in Study 1

| | Percentage (%) of Patients | |
|---|----------------------------|----------------------------------|
| | YERVOY 3 mg/kg n=131 | YERVOY 3 mg/kg+gp100 n=380 |
| Any Immune-mediated Adverse Reaction | 15 | 12 |
| Enterocolitis^{a,b} | 7 | 7 |
| Hepatotoxicity^a | 1 | 2 |
| Dermatitis^a | 2 | 3 |
| Neuropathy^a | 1 | <1 |
| Endocrinopathy | 4 | 1 |
| Hypopituitarism | 4 | 1 |
| Adrenal insufficiency | 0 | 1 |

Table 2: Severe to Fatal Immune-mediated Adverse Reactions in Study 1

| | Percentage (%) of Patients | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| | YERVOY 3 mg/kg n=131 | YERVOY 3 mg/kg+gp100 n=380 |
| Other | | |
| Pneumonitis | 0 | <1 |
| Meningitis | 0 | <1 |
| Nephritis | 1 | 0 |
| Eosinophilia ^c | 1 | 0 |
| Pericarditis ^{a,c} | 0 | <1 |

^a Including fatal outcome.

^b Including intestinal perforation.

^c Underlying etiology not established.

Across clinical studies that utilized YERVOY doses ranging from 0.3 to 10 mg/kg, the following adverse reactions were also reported (incidence less than 1% unless otherwise noted): urticaria (2%), large intestinal ulcer, esophagitis, acute respiratory distress syndrome, renal failure, and infusion reaction.

Based on the experience in the entire clinical program for melanoma, the incidence and severity of enterocolitis and hepatitis appear to be dose dependent.

6.2 Immunogenicity

In clinical studies, 1.1% of 1024 evaluable patients tested positive for binding antibodies against ipilimumab in an electrochemiluminescent (ECL) based assay. This assay has substantial limitations in detecting anti-ipilimumab antibodies in the presence of ipilimumab. Infusion-related or peri-infusional reactions consistent with hypersensitivity or anaphylaxis were not reported in these 11 patients nor were neutralizing antibodies against ipilimumab detected.

Because trough levels of ipilimumab interfere with the ECL assay results, a subset analysis was performed in the dose cohort with the lowest trough levels. In this analysis, 6.9% of 58 evaluable patients, who were treated with 0.3 mg/kg dose, tested positive for binding antibodies against ipilimumab.

Immunogenicity assay results are highly dependent on several factors including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant

medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to YERVOY with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with YERVOY.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of YERVOY in pregnant women. Use YERVOY during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In a combined study of embryo-fetal and peri-postnatal development, pregnant cynomolgus monkeys received ipilimumab every 3 weeks from the onset of organogenesis in the first trimester through parturition, at exposure levels either 2.6 or 7.2 times higher by AUC than the exposures at the clinical dose of 3 mg/kg of ipilimumab. No treatment-related adverse effects on reproduction were detected during the first two trimesters of pregnancy. Beginning in the third trimester, the ipilimumab-treated groups experienced higher incidences of severe toxicities including abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and higher incidences of infant mortality in a dose-related manner compared to controls. [See *Nonclinical Toxicology (13.2).*]

Human IgG1 is known to cross the placental barrier and ipilimumab is an IgG1; therefore, ipilimumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ipilimumab is secreted in human milk. In monkeys treated at dose levels resulting in exposures 2.6 and 7.2 times higher than those in humans at the recommended dose, ipilimumab was present in milk at concentrations of 0.1 and 0.4 mcg/mL, representing a ratio of up to 0.3% of the serum concentration of the drug. Because many drugs are secreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from

YERVOY, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue YERVOY, taking into account the importance of YERVOY to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of YERVOY have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 511 patients treated with YERVOY at 3 mg/kg, 28% were 65 years and over. No overall differences in safety or efficacy were reported between the elderly patients (65 years and over) and younger patients (less than 65 years).

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is needed for patients with renal impairment. *[See Clinical Pharmacology (12.3).]*

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] $>1.0 \times$ to $1.5 \times$ the upper limit of normal [ULN] or AST $>ULN$). YERVOY has not been studied in patients with moderate (TB $>1.5 \times$ to $3.0 \times$ ULN and any AST) or severe (TB $>3 \times$ ULN and any AST) hepatic impairment. *[See Clinical Pharmacology (12.3).]*

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage with YERVOY.

11 DESCRIPTION

YERVOY (ipilimumab) is a recombinant, human monoclonal antibody that binds to the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). Ipilimumab is an IgG1 kappa immunoglobulin with an approximate molecular weight of 148 kDa. Ipilimumab is produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cell culture.

YERVOY is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution for intravenous infusion, which may contain a small amount of visible translucent-to-white, amorphous ipilimumab particulates. It is supplied in single-use vials of 50 mg/10 mL and 200 mg/40 mL. Each milliliter contains 5 mg of ipilimumab and the following inactive ingredients: diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) (0.04 mg), mannitol (10 mg), polysorbate 80 (vegetable origin) (0.1 mg), sodium chloride (5.85 mg), tris hydrochloride (3.15 mg), and Water for Injection, USP at a pH of 7.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CTLA-4 is a negative regulator of T-cell activity. Ipilimumab is a monoclonal antibody that binds to CTLA-4 and blocks the interaction of CTLA-4 with its ligands, CD80/CD86. Blockade of CTLA-4 has been shown to augment T-cell activation and proliferation, including the activation and proliferation of tumor infiltrating T-effector cells. Inhibition of CTLA-4 signaling can also reduce T-regulatory cell function, which may contribute to a general increase in T cell responsiveness, including the anti-tumor immune response.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of ipilimumab were studied in 785 patients with unresectable or metastatic melanoma who received doses of 0.3, 3, or 10 mg/kg once every 3 weeks for 4 doses. Peak concentration (C_{max}), trough concentration (C_{min}), and area under the plasma concentration versus time curve (AUC) of ipilimumab increased dose proportionally within the dose range examined. Upon repeated dosing every 3 weeks, the clearance (CL) of ipilimumab was found to be time-invariant, and systemic accumulation was 1.5-fold or less. Steady-state concentrations of ipilimumab were reached by the third dose; the mean C_{min} at steady-state was 19.4 mcg/mL following repeated doses of 3 mg/kg. The mean value (% coefficient of variation) generated through population pharmacokinetic analysis for the terminal half-life ($t_{1/2}$) was 15.4 days (34%) and for CL was 16.8 mL/h (38%).

Specific Populations: The effects of various covariates on the pharmacokinetics of ipilimumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. The CL of ipilimumab increased with increasing body weight; however, no dose adjustment is recommended for body weight after administration on a mg/kg basis. The following factors had no clinically important effect on the

CL of ipilimumab: age (range: 23–88 years), gender, performance status, renal impairment, mild hepatic impairment, previous cancer therapy, and baseline lactate dehydrogenase (LDH) levels. The effect of race was not examined due to limited data available in non-Caucasian ethnic groups.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the CL of ipilimumab was evaluated in patients with mild (GFR <90 and ≥ 60 mL/min/1.73 m²; n=349), moderate (GFR <60 and ≥ 30 mL/min/1.73 m²; n=82), or severe (GFR <30 and ≥ 15 mL/min/1.73 m²; n=4) renal impairment compared to patients with normal renal function (GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; n=350) in population pharmacokinetic analyses. No clinically important differences in the CL of ipilimumab were found between patients with renal impairment and patients with normal renal function. [See Use in Specific Populations (8.6).]

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the CL of ipilimumab was evaluated in patients with mild hepatic impairment (TB 1.0 \times to 1.5 \times ULN or AST >ULN as defined using the National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction; n=76) compared to patients with normal hepatic function (TB and AST \leq ULN; n=708) in the population pharmacokinetic analyses. No clinically important differences in the CL of ipilimumab were found between patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. YERVOY has not been studied in patients with moderate (TB >1.5 \times to 3 \times ULN and any AST) or severe hepatic impairment (TB >3 \times ULN and any AST). [See Use in Specific Populations (8.7).]

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of ipilimumab has not been evaluated in long-term animal studies.

Mutagenesis

The genotoxic potential of ipilimumab has not been evaluated.

Impairment of Fertility

Fertility studies have not been performed with ipilimumab.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In addition to the severe findings of abortion, stillbirths, and postnatal deaths observed in pregnant cynomolgus monkeys that received ipilimumab every 3 weeks from the onset of organogenesis in the first trimester through parturition [*see Use in Specific Populations (8.1)*], developmental abnormalities were identified in the urogenital system of 2 infant monkeys exposed *in utero* to 30 mg/kg of ipilimumab (7.2 times the AUC in humans at the clinically recommended dose). One female infant monkey had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and 1 male infant monkey had an imperforate urethra with associated urinary obstruction and subcutaneous scrotal edema.

Genetically engineered mice heterozygous for CTLA-4 (CTLA-4+/-), the target for ipilimumab, appeared healthy and gave birth to healthy CTLA-4+/- heterozygous offspring. Mated CTLA-4+/- heterozygous mice also produced offspring deficient in CTLA-4 (homozygous negative, CTLA-4-/-). The CTLA-4-/- homozygous negative offspring appeared healthy at birth, exhibited signs of multiorgan lymphoproliferative disease by 2 weeks of age, and all died by 3–4 weeks of age with massive lymphoproliferation and multiorgan tissue destruction.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of YERVOY were investigated in a randomized (3:1:1), double-blind, double-dummy study (Study 1) that included 676 randomized patients with unresectable or metastatic melanoma previously treated with one or more of the following: aldesleukin, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, or carboplatin. Of these 676 patients, 403 were randomized to receive YERVOY at 3 mg/kg in combination with an investigational peptide vaccine with incomplete Freund's adjuvant (gp100), 137 were randomized to receive YERVOY at 3 mg/kg, and 136 were randomized to receive gp100 alone. The study enrolled only patients with HLA-A2*0201 genotype; this HLA genotype facilitates the immune presentation of the investigational peptide vaccine. The study excluded patients with active autoimmune disease or those receiving systemic immunosuppression for organ transplantation. YERVOY/placebo was administered at 3 mg/kg as an intravenous infusion every 3 weeks for 4 doses. Gp100/placebo was administered at a dose of 2 mg peptide by deep subcutaneous injection every 3 weeks for 4

doses. Assessment of tumor response was conducted at weeks 12 and 24, and every 3 months thereafter. Patients with evidence of objective tumor response at 12 or 24 weeks had assessment for confirmation of durability of response at 16 or 28 weeks, respectively.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) in the YERVOY+gp100 arm compared to that in the gp100 arm. Secondary efficacy outcome measures were OS in the YERVOY+gp100 arm compared to the YERVOY arm, OS in the YERVOY arm compared to the gp100 arm, best overall response rate (BORR) at week 24 between each of the study arms, and duration of response.

Of the randomized patients, 61%, 59%, and 54% in the YERVOY+gp100, YERVOY, and gp100 arms, respectively, were men. Twenty-nine percent were ≥ 65 years of age, the median age was 57 years, 71% had M1c stage, 12% had a history of previously treated brain metastasis, 98% had ECOG performance status of 0 and 1, 23% had received aldesleukin, and 38% had elevated LDH level. Sixty-one percent of patients randomized to either YERVOY-containing arm received all 4 planned doses. The median duration of follow-up was 8.9 months.

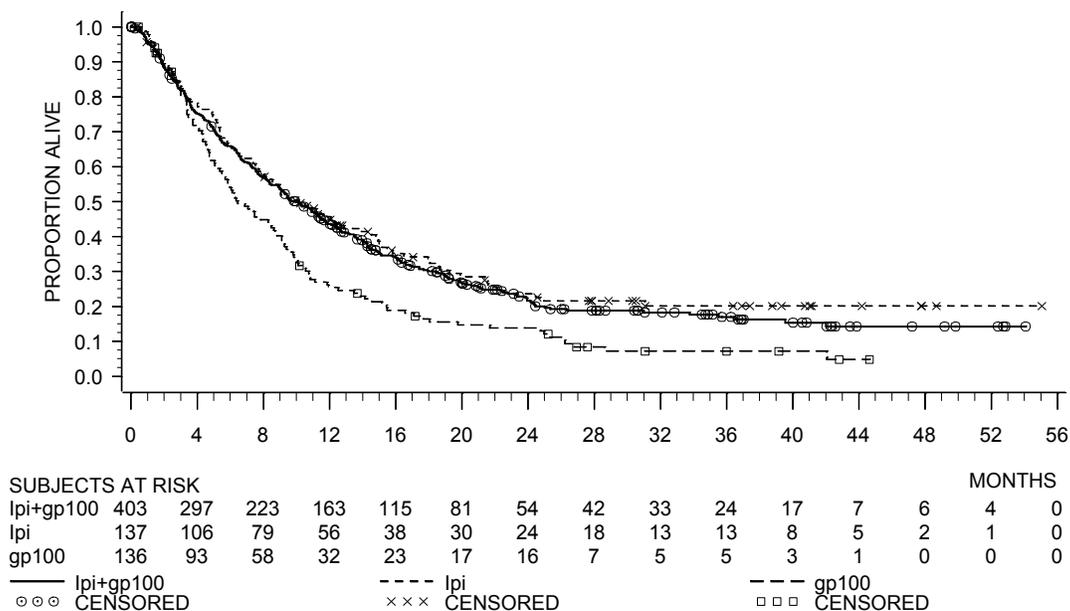
The OS results are shown in Table 3 and Figure 1.

Table 3: Overall Survival Results

| | YERVOY n=137 | YERVOY+gp100 n=403 | gp100 n=136 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| Hazard Ratio (vs. gp100) | 0.66 | 0.68 | |
| (95% CI) | (0.51, 0.87) | (0.55, 0.85) | |
| p-value | p=0.0026 ^a | p=0.0004 | |
| Hazard Ratio (vs. YERVOY) | | 1.04 | |
| (95% CI) | | (0.83, 1.30) | |
| Median (months) | 10 | 10 | 6 |
| (95% CI) | (8.0, 13.8) | (8.5, 11.5) | (5.5, 8.7) |

^a Not adjusted for multiple comparisons.

Figure 1: Overall Survival



The best overall response rate (BORR) as assessed by the investigator was 5.7% (95% CI: 3.7%, 8.4%) in the YERVOY+gp100 arm, 10.9% (95% CI: 6.3%, 17.4%) in the YERVOY arm, and 1.5% (95% CI: 0.2%, 5.2%) in the gp100 arm. The median duration of response was 11.5 months in the YERVOY+gp100 arm and has not been reached in the YERVOY or gp100 arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

YERVOY is available as follows:

| Carton Contents | NDC |
|--|------------------|
| One 50 mg vial (5 mg/mL), single-use vial | NDC 0003-2327-11 |
| One 200 mg vial (5 mg/mL), single-use vial | NDC 0003-2328-22 |

Store YERVOY under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Protect vials from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- Inform patients of the potential risk of immune-mediated adverse reactions.
- Advise patients to read the YERVOY Medication Guide before each YERVOY infusion.
- Advise women that YERVOY may cause fetal harm.
- Advise nursing mothers not to breastfeed while taking YERVOY.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA
U.S. License No. 1713

1321675A1

Rev March 2015

MEDICATION GUIDE

YERVOY® (yur-voi) (ipilimumab)

Read this Medication Guide before you start receiving YERVOY and before each infusion. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about YERVOY?

YERVOY can cause serious side effects in many parts of your body which can lead to death. These side effects are most likely to begin during treatment; however, side effects can show up months after your last infusion.

These side effects may include:

- 1. Inflammation of the intestines (colitis) that can cause tears or holes (perforation) in the intestines.** Signs and symptoms of colitis may include:
 - diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
 - blood in your stools or dark, tarry, sticky stools
 - stomach pain (abdominal pain) or tenderness
- 2. Inflammation of the liver (hepatitis) that can lead to liver failure.** Signs and symptoms of hepatitis may include:
 - yellowing of your skin or the whites of your eyes
 - dark urine (tea colored)
 - nausea or vomiting
 - pain on the right side of your stomach
 - bleeding or bruise more easily than normal
- 3. Inflammation of the skin that can lead to severe skin reaction (toxic epidermal necrolysis).** Signs and symptoms of severe skin reactions may include:
 - skin rash with or without itching
 - sores in your mouth
 - your skin blisters and/or peels
- 4. Inflammation of the nerves that can lead to paralysis.** Symptoms of nerve problems may include:
 - unusual weakness of legs, arms, or face
 - numbness or tingling in hands or feet

5. Inflammation of hormone glands (especially the pituitary, adrenal, and thyroid glands) that may affect how these glands work. Signs and symptoms that your glands are not working properly may include:

- persistent or unusual headaches
- unusual sluggishness, feeling cold all the time, or weight gain
- changes in mood or behavior such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness
- dizziness or fainting

6. Inflammation of the eyes. Symptoms may include:

- blurry vision, double vision, or other vision problems
- eye pain or redness

Call your healthcare provider if you have any of these signs or symptoms or they get worse. Do not try to treat symptoms yourself.

Getting medical treatment right away may keep the problem from becoming more serious. Your oncologist may decide to delay or stop YERVOY.

What is YERVOY?

YERVOY is a prescription medicine used in adults to treat melanoma (a kind of skin cancer) that has spread or cannot be removed by surgery.

It is not known if YERVOY is safe and effective in children less than 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before getting YERVOY?

Before you are given YERVOY, tell your healthcare provider about all your health problems if you:

- have an active condition where your immune system attacks your body (autoimmune disease), such as ulcerative colitis, Crohn's disease, lupus, or sarcoidosis
- had an organ transplant, such as a kidney transplant
- have liver damage from diseases or drugs
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. YERVOY may cause stillbirth, premature delivery, and/or death of your unborn baby
- are breastfeeding

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including all prescription and non-prescription medicines, steroids or other medicines that lower your immune response, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list to show your doctors and pharmacists each time you get a new medicine.

You should not start a new medicine before you talk with the healthcare provider who prescribes you YERVOY.

How will I receive YERVOY?

You will get YERVOY through an intravenous line in your vein (infusion). It takes about 90 minutes to get a full dose.

- YERVOY is usually given every 3 weeks for up to 4 doses. Your healthcare provider may change how often you receive YERVOY or how long the infusion may take.
- Your healthcare provider should perform blood tests before starting and during treatment with YERVOY.

It is important for you to keep all appointments with your healthcare provider. Call your healthcare provider if you miss an appointment. There may be special instructions for you.

What are the possible side effects of YERVOY?

YERVOY can cause serious side effects. See "What is the most important information I should know about YERVOY?"

The most common side effects of YERVOY include:

- tiredness
- diarrhea
- itching
- rash

These are not all of the possible side effects of YERVOY. For more information, ask your healthcare provider.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072.

General information about the safe and effective use of YERVOY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.

This Medication Guide summarizes the most important information about YERVOY. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about YERVOY that is written for healthcare professionals.

For more information, call 1-800-321-1335.

What are the ingredients of YERVOY?

Active ingredient: ipilimumab

Inactive ingredients: diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), mannitol, polysorbate 80, sodium chloride, tris hydrochloride, and Water for Injection, USP

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA
U.S. License No. 1713

1321675A1
1321744A0

Rev December 2013

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

YERVOY 5 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate contains 5 mg ipilimumab.

One 10 ml vial contains 50 mg of ipilimumab.

One 40 ml vial contains 200 mg of ipilimumab.

Ipilimumab is a fully human anti-CTLA-4 monoclonal antibody (IgG1 κ) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

Excipients with known effect:

Each ml of concentrate contains 0.1 mmol sodium, which is 2.30 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain light (few) particulates and has a pH of 7.0 and an osmolarity of 260-300 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

YERVOY is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology

Adults

The recommended induction regimen of YERVOY is 3 mg/kg administered intravenously over a 90-minute period every 3 weeks for a total of 4 doses. Patients should receive the entire induction regimen (4 doses) as tolerated, regardless of the appearance of new lesions or growth of existing lesions. Assessments of tumour response should be conducted only after completion of induction therapy.

Liver function tests (LFTs) and thyroid function tests should be evaluated at baseline and before each dose of YERVOY. In addition, any signs or symptoms of immune-related adverse reactions, including

diarrhoea and colitis, must be assessed during treatment with YERVOY (see Tables 1A, 1B, and section 4.4).

Permanent discontinuation of treatment or withholding of doses

Management of immune-related adverse reactions may require withholding of a dose or permanent discontinuation of YERVOY therapy and institution of systemic high-dose corticosteroid. In some cases, addition of other immunosuppressive therapy may be considered (see section 4.4).

Dose reduction is not recommended.

Guidelines for permanent discontinuation or withholding of doses are described in Tables 1A and 1B. Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

| Table 1A When to permanently discontinue YERVOY | |
|--|--|
| Permanently discontinue YERVOY in patients with the following adverse reactions. Management of these adverse reactions may also require systemic high-dose corticosteroid therapy if demonstrated or suspected to be immune-related (see section 4.4 for detailed management guidelines). | |
| <u>Severe or life-threatening adverse reactions</u> | NCI-CTCAE v3 Grade^a |
| Gastrointestinal: Severe symptoms (abdominal pain, severe diarrhoea or significant change in the number of stools, blood in stool, gastrointestinal haemorrhage, gastrointestinal perforation) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grade 3 or 4 diarrhoea or colitis |
| Hepatic: Severe elevations in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin or symptoms of hepatotoxicity | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AST or ALT > 8 x ULN or ▪ Total bilirubin > 5 x ULN |
| Skin: Life threatening skin rash (including Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis) or severe widespread pruritus interfering with activities of daily living or requiring medical intervention | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grade 4 rash or Grade 3 pruritus |
| Neurologic: New onset or worsening severe motor or sensory neuropathy | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grade 3 or 4 motor or sensory neuropathy |
| Other organ systems^b: (e.g. nephritis, pneumonitis, pancreatitis, non-infectious myocarditis) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ Grade 3 immune-related reactions^c ▪ ≥ Grade 2 for immune-related eye disorders NOT responding to topical immunosuppressive therapy |

^a Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^b Any other adverse reactions that are demonstrated or suspected to be immune-related should be graded according to CTCAE. Decision whether to discontinue YERVOY should be based on severity.

^c Patients with severe (Grade 3 or 4) endocrinopathy controlled with hormone replacement therapy may remain on therapy.

ULN = upper limit of normal

| Table 1B When to withhold dose of YERVOY | |
|--|---|
| Withhold YERVOY dose^a in patients with the following immune-related adverse reactions. See section 4.4 for detailed management guidelines. | |
| <u>Mild to moderate adverse reactions</u> | Action |
| Gastrointestinal: Moderate diarrhoea or colitis that either is not controlled with medical management or that persists (5-7 days) or recurs | <ol style="list-style-type: none"> 1. Withhold dose until an adverse reaction resolves to Grade 1 or Grade 0 (or returns to baseline). 2. If resolution occurs, resume therapy.^d 3. If resolution has not occurred, continue to withhold doses until resolution then resume treatment.^d 4. Discontinue YERVOY if resolution to Grade 1 or Grade 0 or return to baseline does not occur. |
| Hepatic: Moderate elevations in transaminase (AST or ALT > 5 to ≤ 8 x ULN) or total bilirubin (> 3 to ≤ 5 x ULN) levels | |
| Skin: Moderate to severe (Grade 3) ^b skin rash or widespread/intense pruritus regardless of etiology | |
| Endocrine: Severe adverse reactions in the endocrine glands, such as hypophysitis and thyroiditis that are not adequately controlled with hormone replacement therapy or high-dose immunosuppressive therapy | |
| Neurological: Moderate (Grade 2) ^b unexplained motor neuropathy, muscle weakness, or sensory neuropathy (lasting more than 4 days) | |
| Other moderate adverse reactions^c | |

^a No dose reduction of YERVOY is recommended.

^b Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Any other organ system adverse reactions that are considered immune-related should be graded according to CTCAE. Decision whether to withhold a dose should be based on severity.

^d Until administration of all 4 doses or 16 weeks from first dose, whichever occurs earlier.

ULN = upper limit of normal

Paediatric population

The safety and efficacy of YERVOY in children below 18 years of age have not been established. No data are available. YERVOY should not be used in children below 18 years of age.

Special populations

Older people

No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). No specific dose adjustment is necessary in this population.

Patients with renal impairment

The safety and efficacy of YERVOY have not been studied in patients with renal impairment. Based on population pharmacokinetic results, no specific dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal dysfunction (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment

The safety and efficacy of YERVOY have not been studied in patients with hepatic impairment. Based on the population pharmacokinetic results, no specific dose adjustment is necessary in patients with

mild hepatic impairment (see section 5.2). YERVOY must be administered with caution in patients with transaminase levels $\geq 5 \times \text{ULN}$ or bilirubin levels $> 3 \times \text{ULN}$ at baseline (see section 5.1).

Method of administration

The recommended infusion period is 90 minutes.

YERVOY can be used for intravenous administration without dilution or may be diluted in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection to concentrations between 1 and 4 mg/ml.

YERVOY must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

For instructions on the handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Ipilimumab is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the gastrointestinal, liver, skin, nervous, endocrine, or other organ systems. While most immune-related adverse reactions occurred during the induction period, onset months after the last dose of ipilimumab has also been reported. Unless an alternate etiology has been identified, diarrhoea, increased stool frequency, bloody stool, LFT elevations, rash and endocrinopathy must be considered inflammatory and ipilimumab-related. Early diagnosis and appropriate management are essential to minimise life-threatening complications.

Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. Ipilimumab-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described below.

Immune-related gastrointestinal reactions

Ipilimumab is associated with serious immune-related gastrointestinal reactions. Fatalities due to gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials (see section 4.8).

In patients who received ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in a Phase 3 study of advanced (unresectable or metastatic) melanoma (MDX010-20, see section 5.1), the median time to onset of severe or fatal (Grade 3-5) immune-related gastrointestinal reactions was 8 weeks (range 5 to 13 weeks) from the start of treatment. With protocol-specified management guidelines, resolution (defined as improvement to mild [Grade 1] or less or to the severity at baseline) occurred in most cases (90%), with a median time from onset to resolution of 4 weeks (range 0.6 to 22 weeks). Patients must be monitored for gastrointestinal signs and symptoms that may be indicative of immune-related colitis or gastrointestinal perforation. Clinical presentation may include diarrhoea, increased frequency of bowel movements, abdominal pain, or haematochezia, with or without fever. Diarrhoea or colitis occurring after initiation of ipilimumab must be promptly evaluated to exclude infectious or other alternate etiologies. In clinical trials, immune-related colitis was associated with evidence of mucosal inflammation, with or without ulcerations, and lymphocytic and neutrophilic infiltration.

Management recommendations for diarrhoea or colitis are based on severity of symptoms (per NCI-CTCAE v3 severity grading classification). Patients with mild to moderate (Grade 1 or 2) diarrhoea (an increase of up to 6 stools per day) or suspected mild to moderate colitis (e.g. abdominal pain or blood in stools) may remain on ipilimumab. Symptomatic treatment (e.g. loperamide, fluid

replacement) and close monitoring are advised. If mild to moderate symptoms recur or persist for 5-7 days, the scheduled dose of ipilimumab should be withheld and corticosteroid therapy (e.g. prednisone 1 mg/kg orally once daily or equivalent) should be initiated. If resolution to Grades 0-1 or return to baseline occurs, ipilimumab may be resumed (see section 4.2).

Ipilimumab must be permanently discontinued in patients with severe (Grade 3 or 4) diarrhoea or colitis (see section 4.2), and systemic high-dose intravenous corticosteroid therapy should be initiated immediately. (In clinical trials, methylprednisolone 2 mg/kg/day has been used). Once diarrhoea and other symptoms are controlled, the initiation of corticosteroid taper should be based on clinical judgment. In clinical trials, rapid tapering (over periods < 1 month) resulted in recurrence of diarrhoea or colitis in some patients. Patients must be evaluated for evidence of gastrointestinal perforation or peritonitis.

The experience from clinical trials on the management of corticosteroid-refractory diarrhoea or colitis is limited. However, addition of an alternative immunosuppressive agent to the corticosteroid regimen may be considered. In clinical trials, a single dose of infliximab 5 mg/kg was added unless contraindicated. Infliximab must not be used if gastrointestinal perforation or sepsis is suspected (see the Summary of Product Characteristics for infliximab).

Immune-related hepatotoxicity

Ipilimumab is associated with serious immune-related hepatotoxicity. Fatal hepatic failure has been reported in clinical trials (see section 4.8).

In patients who received ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in MDX010-20, time to onset of moderate to severe or fatal (Grade 2-5) immune-related hepatotoxicity ranged from 3 to 9 weeks from the start of treatment. With protocol-specified management guidelines, time to resolution ranged from 0.7 to 2 weeks.

Hepatic transaminase and bilirubin must be evaluated before each dose of ipilimumab, as early laboratory changes may be indicative of emerging immune-related hepatitis (see section 4.2). Elevations in LFTs may develop in the absence of clinical symptoms. Increases in AST and ALT or total bilirubin should be evaluated to exclude other causes of hepatic injury, including infections, tumour progression, or concomitant medication and monitored until resolution. Liver biopsies from patients who had immune-related hepatotoxicity showed evidence of acute inflammation (neutrophils, lymphocytes, and macrophages).

For patients with elevated AST or ALT in the range of $> 5 \leq 8$ x ULN or total bilirubin in the range of $> 3 \leq 5$ x ULN that is suspected to be related to ipilimumab, the scheduled dose of ipilimumab should be withheld, and LFTs must be monitored until resolution. After LFT levels improve (AST and ALT ≤ 5 x ULN and total bilirubin ≤ 3 x ULN), ipilimumab may be resumed (see section 4.2).

For patients with AST or ALT elevations > 8 x ULN or bilirubin > 5 x ULN that are suspected to be related to ipilimumab, treatment must be permanently discontinued (see section 4.2), and systemic high-dose intravenous corticosteroid therapy (e.g. methylprednisolone 2 mg/kg daily or equivalent) should be initiated immediately. In such patients, LFTs must be monitored until normalization. Once symptoms have resolved and LFTs show sustained improvement or return to baseline, the initiation of corticosteroid taper should be based on clinical judgment. Tapering should occur over a period of at least 1 month. Elevations in LFTs during taper may be managed with an increase in the dose of corticosteroid and a slower taper.

For patients with significant LFT elevations that are refractory to corticosteroid therapy, addition of an alternative immunosuppressive agent to the corticosteroid regimen may be considered. In clinical trials, mycophenolate mofetil was used in patients without response to corticosteroid therapy, or who had an LFT elevation during corticosteroid tapering that was not responsive to an increase in the dose of corticosteroids (see the Summary of Product Characteristics for mycophenolate mofetil).

Immune-related skin adverse reactions

Ipilimumab is associated with serious skin adverse reactions that may be immune-related. Fatal toxic epidermal necrolysis has been reported in clinical trials (see section 4.8).

Ipilimumab-induced rash and pruritus were predominantly mild or moderate (Grade 1 or 2) and responsive to symptomatic therapy. In patients who received ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in MDX010-20, the median time to onset of moderate to severe or fatal (Grade 2-5) skin adverse reactions was 3 weeks (range 0.9-16 weeks) from start of treatment. With protocol-specified management guidelines, resolution occurred in most cases (87%), with a median time from onset to resolution of 5 weeks (range 0.6 to 29 weeks).

Ipilimumab-induced rash and pruritus should be managed based on severity. Patients with a mild to moderate (Grade 1 or 2) skin adverse reaction may remain on ipilimumab therapy with symptomatic treatment (e.g. antihistamines). For mild to moderate rash or pruritus that persists for 1 to 2 weeks and does not improve with topical corticosteroids, oral corticosteroid therapy should be initiated (e.g. prednisone 1 mg/kg once daily or equivalent).

For patients with a severe (Grade 3) skin adverse reaction, the scheduled dose of ipilimumab should be withheld. If initial symptoms improve to mild (Grade 1) or resolve, ipilimumab therapy may be resumed (see section 4.2).

Ipilimumab must be permanently discontinued in patients with a very severe (Grade 4) rash or severe (Grade 3) pruritus (see section 4.2), and systemic high-dose intravenous corticosteroid therapy (e.g. methylprednisolone 2 mg/kg/day) should be initiated immediately. Once rash or pruritus is controlled, initiation of corticosteroid taper should be based on clinical judgment. Tapering should occur over a period of at least 1 month.

Immune-related neurological reactions

Ipilimumab is associated with serious immune-related neurological adverse reactions. Fatal Guillain-Barré syndrome has been reported in clinical trials. Myasthenia gravis-like symptoms have also been reported (see section 4.8). Patients may present with muscle weakness. Sensory neuropathy may also occur.

Unexplained motor neuropathy, muscle weakness, or sensory neuropathy lasting > 4 days must be evaluated, and non-inflammatory causes such as disease progression, infections, metabolic syndromes and concomitant medication should be excluded. For patients with moderate (Grade 2) neuropathy (motor with or without sensory) likely related to ipilimumab, the scheduled dose should be withheld. If neurologic symptoms resolve to baseline, the patient may resume ipilimumab (see section 4.2).

Ipilimumab must be permanently discontinued in patients with severe (Grade 3 or 4) sensory neuropathy suspected to be related to ipilimumab (see section 4.2). Patients must be treated according to institutional guidelines for management of sensory neuropathy, and intravenous corticosteroids (e.g. methylprednisolone 2 mg/kg/day) should be initiated immediately.

Progressive signs of motor neuropathy must be considered immune-related and managed accordingly. Ipilimumab must be permanently discontinued in patients with severe (Grade 3 or 4) motor neuropathy regardless of causality (see section 4.2).

Immune-related endocrinopathy

Ipilimumab can cause inflammation of the endocrine system organs, manifesting as hypophysitis, hypopituitarism, adrenal insufficiency, and hypothyroidism (see section 4.8), and patients may present with nonspecific symptoms, which may resemble other causes such as brain metastasis or underlying disease. The most common clinical presentation includes headache and fatigue. Symptoms may also include visual field defects, behavioural changes, electrolyte disturbances, and hypotension. Adrenal

crisis as a cause of the patient's symptoms must be excluded. Clinical experience with ipilimumab-associated endocrinopathy is limited.

For patients who received ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in MDX010-20, time to onset of moderate to very severe (Grade 2-4) immune-related endocrinopathy ranged from 7 to nearly 20 weeks from the start of treatment. Immune-related endocrinopathy observed in clinical trials was generally controlled with immunosuppressive therapy and hormone replacement therapy.

If there are any signs of adrenal crisis such as severe dehydration, hypotension, or shock, immediate administration of intravenous corticosteroids with mineralocorticoid activity is recommended, and the patient must be evaluated for presence of sepsis or infections. If there are signs of adrenal insufficiency but the patient is not in adrenal crisis, further investigations should be considered including laboratory and imaging assessment. Evaluation of laboratory results to assess endocrine function may be performed before corticosteroid therapy is initiated. If pituitary imaging or laboratory tests of endocrine function are abnormal, a short course of high-dose corticosteroid therapy (e.g. dexamethasone 4 mg every 6 hrs or equivalent) is recommended to treat the inflammation of the affected gland, and the scheduled dose of ipilimumab should be withheld (see section 4.2). It is currently unknown if the corticosteroid treatment reverses the gland dysfunction. Appropriate hormone replacement should also be initiated. Long-term hormone replacement therapy may be necessary.

Once symptoms or laboratory abnormalities are controlled and overall patient improvement is evident, treatment with ipilimumab may be resumed and initiation of corticosteroid taper should be based on clinical judgment. Tapering should occur over a period of at least 1 month.

Other immune-related adverse reactions

The following additional adverse reactions suspected to be immune-related have been reported in patients treated with ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in MDX010-20: uveitis, eosinophilia, lipase elevation, and glomerulonephritis. In addition, iritis, haemolytic anaemia, amylase elevations, multi-organ failure, and pneumonitis have been reported in patients treated with ipilimumab 3 mg/kg + gp100 peptide vaccine in MDX010-20 (see section 4.8).

If severe (Grade 3 or 4), these reactions may require immediate systemic high-dose corticosteroid therapy and discontinuation of ipilimumab (see section 4.2). For ipilimumab-related uveitis, iritis, or episcleritis, topical corticosteroid eye drops should be considered as medically indicated.

Special populations

Patients with ocular melanoma, primary CNS melanoma and active brain metastases were not included in the pivotal clinical trial (see section 5.1).

Infusion reaction

There were isolated reports of severe infusion reactions in clinical trials. In case of a severe infusion reaction, ipilimumab infusion must be discontinued and appropriate medical therapy administered. Patients with mild or moderate infusion reaction may receive ipilimumab with close monitoring. Premedication with antipyretic and antihistamine may be considered.

Patients with autoimmune disease

Patients with a history of autoimmune disease (other than vitiligo and adequately controlled endocrine deficiencies such as hypothyroidism), including those who require systemic immunosuppressive therapy for pre-existing active autoimmune disease or for organ transplantation graft maintenance, were not evaluated in clinical trials. Ipilimumab is a T-cell potentiator that enables the immune response (see section 5.1) and may interfere with immunosuppressive therapy, resulting in an exacerbation of the underlying disease or increased risk of graft rejection. Ipilimumab should be

avoided in patients with severe active autoimmune disease where further immune activation is potentially imminently life threatening. In other patients with a history of autoimmune disease, ipilimumab should be used with caution after careful consideration of the potential risk-benefit on an individual basis.

Patients on controlled sodium diet

Each ml of this medicinal product contains 0.1 mmol (or 2.30 mg) sodium. To be taken into consideration when treating patients on a controlled sodium diet.

Concurrent administration with vemurafenib

In a Phase 1 trial, asymptomatic grade 3 increases in transaminases (ALT/AST > 5 × ULN) and bilirubin (total bilirubin > 3 × ULN) were reported with concurrent administration of ipilimumab (3 mg/kg) and vemurafenib (960 mg BID or 720 mg BID). Based on these preliminary data, the concurrent administration of ipilimumab and vemurafenib is not recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Ipilimumab is a human monoclonal antibody that is not metabolized by cytochrome P450 enzymes (CYPs) or other drug metabolizing enzymes.

A drug-interaction study of ipilimumab administered alone and in combination with chemotherapy (dacarbazine or paclitaxel/carboplatin) was conducted evaluating interaction with CYP isozymes (particularly CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, and CYP3A4) in patients with treatment-naïve advanced melanoma. No clinically relevant pharmacokinetic drug-drug interaction was observed between ipilimumab and paclitaxel/carboplatin, dacarbazine or its metabolite, 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC).

Other forms of interaction

Corticosteroids

The use of systemic corticosteroids at baseline, before starting ipilimumab, should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of ipilimumab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting ipilimumab to treat immune-related adverse reactions. The use of systemic corticosteroids after starting ipilimumab treatment does not appear to impair the efficacy of ipilimumab.

Anticoagulants

The use of anticoagulants is known to increase the risk of gastrointestinal haemorrhage. Since gastrointestinal haemorrhage is an adverse reaction with ipilimumab (see section 4.8), patients who require concomitant anticoagulant therapy should be monitored closely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of ipilimumab in pregnant women. Animal reproduction studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Human IgG1 crosses the placental barrier. The potential risk of treatment to the developing foetus is unknown. YERVOY is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using effective contraception, unless the clinical benefit outweighs the potential risk.

Breast-feeding

Ipilimumab has been shown to be present at very low levels in milk from cynomolgus monkeys treated during pregnancy. It is unknown whether ipilimumab is secreted in human milk. Secretion of IgGs in human milk is generally limited and IgGs have a low oral bioavailability. Significant systemic

exposure of the infant is not expected and no effects on the breastfed newborn/infant are anticipated. However, because of the potential for adverse reactions in nursing infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from YERVOY therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of YERVOY therapy for the woman.

Fertility

Studies to evaluate the effect of ipilimumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of ipilimumab on male and female fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

YERVOY has minor influence on the ability to drive and use machines.

Because of potential adverse reactions such as fatigue (see section 4.8), patients should be advised to use caution when driving or operating machinery until they are certain that ipilimumab does not adversely affect them.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Ipilimumab has been administered to approximately 10,000 patients in a clinical program evaluating its use with various doses and tumour types. Unless otherwise specified, the data below reflect exposure to ipilimumab at 3 mg/kg in clinical trials of melanoma. In the Phase 3 study MDX010-20, (see section 5.1), patients received a median of 4 doses (range 1-4).

Ipilimumab is most commonly associated with adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of ipilimumab (see section 4.4 for management of immune-related adverse reactions).

In patients who received 3 mg/kg ipilimumab monotherapy in MDX010-20, the most frequently reported adverse reactions ($\geq 10\%$ of patients) were diarrhoea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite, and abdominal pain. The majority were mild to moderate (Grade 1 or 2). *Ipilimumab* therapy was discontinued for adverse reactions in 10% of patients.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in patients with advanced melanoma who were treated with ipilimumab 3 mg/kg in clinical trials (n= 767) are presented in Table 2.

These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Rates of immune-related adverse reactions in HLA-A2*0201 positive patients who received ipilimumab in MDX010-20 were similar to those observed in the overall clinical program.

The safety profile of ipilimumab 3 mg/kg in chemotherapy-naive patients pooled across Phase 2 and 3 clinical trials (N= 75; treated) and in treatment-naive patients in two retrospective observational studies (N= 273 and N= 157) was similar to that in previously-treated advanced melanoma.

| Table 2: Adverse reactions in patients with advanced melanoma treated with ipilimumab 3 mg/kg (n= 767)^a | |
|---|--|
| Infections and infestations | |
| Uncommon | sepsis ^b , septic shock ^b , urinary tract infection, respiratory tract infection |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) | |
| Common | tumour pain |
| Uncommon | paraneoplastic syndrome |
| Blood and lymphatic system disorders | |
| Common | anaemia, lymphopenia |
| Uncommon | haemolytic anaemia ^b , thrombocytopenia, eosinophilia, neutropenia |
| Immune system disorders | |
| Uncommon | hypersensitivity |
| Very rare | anaphylactic reaction |
| Endocrine disorders | |
| Common | hypopituitarism (including hypophysitis) ^c , hypothyroidism ^c |
| Uncommon | adrenal insufficiency ^c , secondary adrenocortical insufficiency ^d , hyperthyroidism ^c , hypogonadism |
| Rare | autoimmune thyroiditis ^d , thyroiditis ^d |
| Metabolism and nutrition disorders | |
| Very common | decreased appetite |
| Common | dehydration, hypokalemia |
| Uncommon | hyponatremia, alkalosis, hypophosphatemia, tumour lysis syndrome, hypocalcaemia ^d |
| Psychiatric disorders | |
| Common | confusional state |
| Uncommon | mental status changes, depression, decreased libido |
| Nervous system disorders | |
| Common | peripheral sensory neuropathy, dizziness, headache, lethargy |
| Uncommon | Guillain-Barré syndrome ^{b,c} , meningitis (aseptic), autoimmune central neuropathy (encephalitis) ^d , syncope, cranial neuropathy, brain oedema, peripheral neuropathy, ataxia, tremor, myoclonus, dysarthria |
| Rare | myasthenia gravis ^d |
| Eye disorders | |
| Common | blurred vision, eye pain |
| Uncommon | uveitis ^c , vitreous haemorrhage, iritis ^c , eye oedema ^d , blepharitis ^d , reduced visual acuity, foreign body sensation in eyes, conjunctivitis |
| Cardiac disorders | |
| Uncommon | arrhythmia, atrial fibrillation |
| Vascular disorders | |
| Common | hypotension, flushing, hot flush |
| Uncommon | vasculitis, angiopathy ^b , peripheral ischaemia, orthostatic hypotension |
| Rare | temporal arteritis ^d |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | |
| Common | dyspnea, cough |
| Uncommon | respiratory failure, acute respiratory distress syndrome ^b , lung infiltration, pulmonary oedema, pneumonitis, allergic rhinitis |
| Gastrointestinal disorders | |
| Very common | diarrhoea ^c , vomiting, nausea |
| Common | gastrointestinal haemorrhage, colitis ^{b,c} , constipation, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, mucosal inflammation ^d |
| Uncommon | gastrointestinal perforation ^{b,c} , large intestine perforation ^{b,c} , intestinal perforation ^{b,c} , peritonitis ^b , gastroenteritis, diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, gastric ulcer, |

| | |
|---|--|
| | large intestinal ulcer, oesophagitis, ileus ^d |
| Rare | proctitis ^d |
| Hepatobiliary disorders | |
| Common | abnormal hepatic function |
| Uncommon | hepatic failure ^{b,c} , hepatitis, hepatomegaly, jaundice |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | |
| Very common | rash ^c , pruritus ^c |
| Common | dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, eczema ^d , alopecia, night sweats, dry skin |
| Uncommon | toxic epidermal necrolysis ^{b,c} , leukocytoclastic vasculitis, skin exfoliation, hair colour changes ^d |
| Rare | erythema multiforme ^d , psoriasis ^d |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | |
| Common | arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, muscle spasms |
| Uncommon | polymyalgia rheumatica, myositis ^d , arthritis, muscular weakness ^d |
| Rare | polymyositis ^d |
| Renal and urinary disorders | |
| Uncommon | renal failure ^b , glomerulonephritis ^c , autoimmune nephritis ^d , renal tubular acidosis, haematuria ^d |
| Rare | proteinuria ^d |
| Reproductive system and breast disorders | |
| Uncommon | amenorrhea |
| General disorders and administration site conditions | |
| Very common | fatigue, injection site reaction, pyrexia |
| Common | chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness ^d |
| Uncommon | multi-organ failure ^{b,c} , systemic inflammatory response syndrome ^d , infusion related reaction |
| Investigations | |
| Common | increased alanine aminotransferase ^c , increased aspartate aminotransferase ^c , increased blood alkaline phosphatase ^d , increased blood bilirubin, weight decreased |
| Uncommon | increased gamma-glutamyltransferase ^d , increased blood creatinine, increased blood thyroid stimulating hormone, decreased blood cortisol, decreased blood corticotrophin, increased lipase ^c , increased blood amylase ^c , positive antinuclear antibody ^d , decreased blood testosterone |
| Rare | decreased blood thyroid stimulating hormone ^d , decreased thyroxine ^d , abnormal blood prolactin ^d |

- a Frequencies are based on pooled data from 9 clinical trials investigating the ipilimumab 3 mg/kg dose in melanoma.
- b Including fatal outcome.
- c Additional information about these potentially inflammatory adverse reactions is provided in “Description of selected adverse reactions” and section 4.4. Data presented in those sections primarily reflect experience from a Phase 3 study, MDX010-20.
- d Data outside the 9 completed clinical trials in melanoma were included in frequency determinations.

Additional adverse reactions not listed in Table 2 have been reported in patients who received other doses (either < or > 3 mg/kg) of ipilimumab in clinical trials of melanoma. These additional reactions occurred at a frequency of < 1% unless otherwise noted: meningism, myocarditis, pericardial effusion, cardiomyopathy, autoimmune hepatitis, erythema nodosum, autoimmune pancreatitis, hyperpituitarism, hypoparathyroidism, infectious peritonitis, episcleritis, scleritis, Raynaud’s phenomenon, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, cytokine release syndrome, sarcoidosis, decreased blood gonadotrophin, leukopenia, polycythaemia, lymphocytosis, ocular myositis, and neurosensory hypoacusis.

Description of selected adverse reactions

Except where noted, data for the following selected adverse reactions are based on patients who received either ipilimumab 3 mg/kg monotherapy (n= 131) or ipilimumab 3 mg/kg in combination with gp100 (n= 380) in a Phase 3 study of advanced (unresectable or metastatic) melanoma (MDX010-20, see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune-related gastrointestinal reactions

Ipilimumab is associated with serious immune-related gastrointestinal reactions. Fatalities due to gastrointestinal perforation have been reported in < 1% of patients who received ipilimumab 3 mg/kg in combination with gp100.

In the ipilimumab 3 mg/kg monotherapy group, diarrhoea and colitis of any severity were reported in 27% and 8%, respectively. The frequency of severe (Grade 3 or 4) diarrhoea and severe (Grade 3 or 4) colitis was 5% each. The median time to onset of severe or fatal (Grade 3 to 5) immune-related gastrointestinal reactions was 8 weeks (range 5 to 13 weeks) from the start of treatment. With protocol-specified management guidelines, resolution (defined as improvement to mild [Grade 1] or less or to the severity at baseline) occurred in most cases (90%), with a median time from onset to resolution of 4 weeks (range 0.6 to 22 weeks). In clinical trials, immune-related colitis was associated with evidence of mucosal inflammation, with or without ulcerations, and lymphocytic and neutrophilic infiltration.

Immune-related hepatotoxicity

Ipilimumab is associated with serious immune-related hepatotoxicity. Fatal hepatic failure has been reported in < 1% of patients who received ipilimumab 3 mg/kg monotherapy.

Increases in AST and ALT of any severity were reported in 1% and 2% of patients, respectively. There were no reports of severe (Grade 3 or 4) AST or ALT elevation. Time to onset of moderate to severe or fatal (Grade 2 to 5) immune-related hepatotoxicity ranged from 3 to 9 weeks from the start of treatment. With protocol-specified management guidelines, time to resolution ranged from 0.7 to 2 weeks. In clinical trials, liver biopsies from patients who had immune-related hepatotoxicity showed evidence of acute inflammation (neutrophils, lymphocytes, and macrophages).

In patients receiving ipilimumab at a higher than recommended dose in combination with dacarbazine, immune-related hepatotoxicity occurred more frequently than in patients receiving ipilimumab 3 mg/kg monotherapy.

Immune-related skin adverse reactions

Ipilimumab is associated with serious skin adverse reactions that may be immune-related. Fatal toxic epidermal necrolysis has been reported in < 1% of patients who received ipilimumab in combination with gp100 (see section 5.1).

In the ipilimumab 3 mg/kg monotherapy group, rash and pruritus of any severity were each reported in 26% of patients. Ipilimumab-induced rash and pruritus were predominantly mild (Grade 1) or moderate (Grade 2) and responsive to symptomatic therapy. The median time to onset of moderate to severe or fatal (Grade 2 to 5) skin adverse reactions was 3 weeks from start of treatment (range 0.9 to 16 weeks). With protocol-specified management guidelines, resolution occurred in most cases (87%), with a median time from onset to resolution of 5 weeks (range 0.6 to 29 weeks).

Immune-related neurological reactions

Ipilimumab is associated with serious immune-related neurological reactions. Fatal Guillain-Barré syndrome has been reported in < 1% of patients who received ipilimumab 3 mg/kg in combination with gp100. Myasthenia gravis-like symptoms have also been reported in < 1% of patients who received higher doses of ipilimumab in clinical trials.

Immune-related endocrinopathy

In the ipilimumab 3 mg/kg monotherapy group, hypopituitarism of any severity was reported in 4% of patients. Adrenal insufficiency, hyperthyroidism, and hypothyroidism of any severity were each reported in 2% of patients. The frequency of severe (Grade 3 or 4) hypopituitarism was reported in 3% of patients. There were no reports of severe or very severe (Grade 3 or 4) adrenal insufficiency, hyperthyroidism, or hypothyroidism. Time to onset of moderate to very severe (Grade 2 to 4) immune-related endocrinopathy ranged from 7 to nearly 20 weeks from the start of treatment. Immune-related endocrinopathy observed in clinical trials was generally controlled with hormone replacement therapy.

Other immune-related adverse reactions

The following additional adverse reactions suspected to be immune-related have been reported in < 2% of patients treated with ipilimumab 3 mg/kg monotherapy: uveitis, eosinophilia, lipase elevation, and glomerulonephritis. In addition, iritis, haemolytic anemia, amylase elevations, multi-organ failure, and pneumonitis have been reported in patients treated with ipilimumab 3 mg/kg in combination with gp100 peptide vaccine.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in Appendix V.**

4.9 Overdose

The maximum tolerated dose of ipilimumab has not been determined. In clinical trials, patients received up to 20 mg/kg without apparent toxic effects.

In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies
ATC code: L01XC11.

Mechanism of action

Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) is a key regulator of T-cell activity. Ipilimumab is a CTLA-4 immune checkpoint inhibitor that blocks T-cell inhibitory signals induced by the CTLA-4 pathway, increasing the number of reactive T-effector cells which mobilize to mount a direct T-cell immune attack against tumour cells. CTLA-4 blockade can also reduce T-regulatory cell function, which may contribute to an anti-tumour immune response. Ipilimumab may selectively deplete T-regulatory cells at the tumour site, leading to an increase in the intratumoral T-effector/ T-regulatory cell ratio which drives tumour cell death.

Pharmacodynamic effects

In patients with melanoma who received ipilimumab, the mean peripheral blood absolute lymphocyte counts (ALC) increased throughout the induction dosing period. In Phase 2 studies, this increase was dose-dependent. In MDX010-20 (see section 5.1), ipilimumab at 3 mg/kg with or without gp100 increased ALC throughout the induction dosing period, but no meaningful change in ALC was observed in the control group of patients who received an investigational gp100 peptide vaccine alone. In peripheral blood of patients with melanoma, a mean increase in the percent of activated HLA-DR+ CD4+ and CD8+ T cells was observed after treatment with ipilimumab, consistent with its mechanism

of action. A mean increase in the percent of central memory (CCR7+ CD45RA-) CD4+ and CD8+ T cells and a smaller, but significant, mean increase in the percent of effector memory (CCR7- CD45RA-) CD8+ T cells also was observed after treatment with ipilimumab.

Immunogenicity

Less than 2% of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in Phase 2 and 3 clinical trials developed antibodies against ipilimumab. None had any infusion-related or peri-infusional hypersensitivity or anaphylactic reactions. Neutralizing antibodies against ipilimumab were not detected. Overall, no apparent association was observed between antibody development and adverse reactions.

Clinical trials

Overall survival (OS) advantage of ipilimumab at the recommended dose of 3 mg/kg in patients with previously-treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma was demonstrated in a Phase 3 study (MDX010-20). Patients with ocular melanoma, primary CNS melanoma, active brain metastases, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B, and hepatitis C were not included in the pivotal clinical trial. Clinical trials excluded patients with ECOG performance status > 1 and mucosal melanoma. Patients without liver metastasis who had a baseline AST > 2.5 x ULN, patients with liver metastasis who had a baseline AST > 5 x ULN, and patients with a baseline total bilirubin \geq 3 x ULN were also excluded.

For patients with a history of autoimmune disease, see also section 4.4.

MDX010-20

A Phase 3, double-blind study enrolled patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma who had previously been treated with regimens containing one or more of the following: IL-2, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, or carboplatin. Patients were randomized in a 3:1:1 ratio to receive ipilimumab 3 mg/kg + an investigational gp100 peptide vaccine (gp100), ipilimumab 3 mg/kg monotherapy, or gp100 alone. All patients were HLA-A2*0201 type; this HLA type supports the immune presentation of gp100. Patients were enrolled regardless of their baseline BRAF mutation status. Patients received ipilimumab every 3 weeks for 4 doses as tolerated (induction therapy). Patients with apparent tumour burden increase before completion of the induction period were continued on induction therapy as tolerated if they had adequate performance status. Assessment of tumour response to ipilimumab was conducted at approximately Week 12, after completion of induction therapy.

Additional treatment with ipilimumab (re-treatment) was offered to those who developed PD after initial clinical response (PR or CR) or after SD (per the modified WHO criteria) > 3 months from the first tumour assessment. The primary endpoint was OS in the ipilimumab+ gp100 group vs. the gp100 group. Key secondary endpoints were OS in the ipilimumab+ gp100 group vs. the ipilimumab monotherapy group and in the ipilimumab monotherapy group vs. the gp100 group.

A total of 676 patients were randomized: 137 to the ipilimumab monotherapy group, 403 to the ipilimumab + gp100 group, and 136 to the gp100 alone group. The majority had received all 4 doses during induction. Thirty-two patients received re-treatment: 8 in the ipilimumab monotherapy group, 23 in the ipilimumab + gp100 group, and 1 in the gp100 group. Duration of follow-up ranged up to 55 months. Baseline characteristics were well balanced across groups. The median age was 57 years. The majority (71-73%) of patients had M1c stage disease and 37-40% of patients had an elevated lactate dehydrogenase (LDH) at baseline. A total of 77 patients had a history of previously treated brain metastases.

The ipilimumab-containing regimens demonstrated a statistically significant advantage over the gp100 control group in OS. The hazard ratio (HR) for comparison of OS between ipilimumab monotherapy and gp100 was 0.66 (95% CI: 0.51, 0.87; p = 0.0026).

By subgroup analysis, the observed OS benefit was consistent within most of the subgroups of patients (M [metastases]-stage, prior interleukin-2, baseline LDH, age, sex, and the type and number of prior therapy). However, for women above 50 years of age, the data supporting an OS benefit of ipilimumab treatment were limited. The efficacy of ipilimumab for women above 50 years of age is therefore uncertain. As the subgroups analysis includes only small numbers of patients, no definitive conclusions can be drawn from these data.

Median and estimated rates of OS at 1 year and 2 years are presented in Table 3.

| | Ipilimumab 3 mg/kg n= 137 | gp100 ^a n= 136 |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Median Months (95% CI) | 10 months (8.0, 13.8) | 6 months (5.5, 8.7) |
| OS at 1 year % (95% CI) | 46% (37.0, 54.1) | 25% (18.1, 32.9) |
| OS at 2 years % (95% CI) | 24% (16.0, 31.5) | 14% (8.0, 20.0) |

^a gp100 peptide vaccine is an experimental control.

In the ipilimumab 3 mg/kg monotherapy group, median OS was 22 months and 8 months for patients with SD and those with PD, respectively. At the time of this analysis, medians were not reached for patients with CR or PR.

For patients who required re-treatment, the BORR was 38% (3/8 patients) in the ipilimumab monotherapy group, and 0% in the gp100 group. The disease control rate (DCR) (defined as CR+PR+SD) was 75% (6/8 patients) and 0%, respectively. Because of the limited number of patients in these analyses, no definitive conclusion regarding the efficacy of ipilimumab re-treatment can be drawn.

The development or maintenance of clinical activity following ipilimumab treatment was similar with or without the use of systemic corticosteroids.

Other studies

OS of ipilimumab 3 mg/kg monotherapy in chemotherapy-naive patients pooled across Phase 2 and 3 clinical trials (N= 78; randomised) and in treatment-naive patients in two retrospective observational studies (N= 273 and N= 157) were generally consistent. In the two observational studies, 12.1% and 33.1% of the patients had brain metastases at the time of advanced melanoma diagnosis. In these studies, the estimated 1-year survival rates were 59.2% (95% CI: 53.0 - 64.8) and 46.7% (95% CI: 38.1 - 54.9). The estimated 1-year, 2-year and 3-year survival rates for chemotherapy-naive patients (N= 78) pooled across Phase 2 and 3 clinical trials were 54.1% (95% CI: 42.5 - 65.6), 31.6% (95% CI: 20.7 - 42.9) and 23.7% (95% CI: 14.3 - 34.4) respectively.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with YERVOY in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of ipilimumab was studied in 785 patients with advanced melanoma who received induction doses ranging from 0.3 to 10 mg/kg administered once every 3 weeks for 4 doses. C_{max} , C_{min} and AUC of ipilimumab were found to be dose proportional within the dose range examined. Upon repeated dosing of ipilimumab administered every 3 weeks, clearance was found to be time-invariant, and minimal systemic accumulation was observed as evident by an accumulation index 1.5 fold or less. Ipilimumab steady-state was reached by the third dose. Based on population pharmacokinetic analysis, the following mean (percent coefficient of variation) parameters of ipilimumab were obtained: terminal half-life of 15.4 days (34.4%); systemic clearance of 16.8 ml/h

(38.1%); and volume of distribution at steady-state of 7.47 l (10.1%). The mean (percent coefficient of variation) ipilimumab C_{min} achieved at steady-state with a 3 mg/kg induction regimen was 19.4 µg/ml (74.6%).

Ipilimumab clearance increased with increasing body weight and with increasing LDH at baseline; however, no dose adjustment is required for elevated LDH or body weight after administration on a mg/kg basis. Clearance was not affected by age (range 23-88 years), gender, concomitant use of budesonide or dacarbazine, performance status, HLA-A2*0201 status, mild hepatic impairment, renal impairment, immunogenicity, and previous anticancer therapy. The effect of race was not examined as there was insufficient data in non-Caucasian ethnic groups. No controlled studies have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of ipilimumab in the paediatric population or in patients with hepatic or renal impairment.

Based on an exposure-response analysis in 497 patients with advanced melanoma, OS was independent of prior systemic anti-cancer therapy and increased with higher ipilimumab C_{min} plasma concentrations.

Renal impairment

In the population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies in patients with metastatic melanoma, pre-existing mild and moderate renal impairment did not influence the clearance of ipilimumab. Clinical and pharmacokinetic data with pre-existing severe renal impairment are limited; the potential need for dose adjustment cannot be determined.

Hepatic impairment

In the population pharmacokinetic analysis of data from clinical studies in patients with metastatic melanoma, pre-existing mild hepatic impairment did not influence the clearance of ipilimumab. Clinical and pharmacokinetic data with pre-existing moderate hepatic impairment are limited; the potential need for dose adjustment cannot be determined. No patients with pre-existing severe hepatic impairment were identified in clinical studies.

5.3 Preclinical safety data

In intravenous repeat-dose toxicology studies in monkeys, ipilimumab was generally well tolerated. Immune-mediated adverse reactions were observed infrequently (~3%) and included colitis (which resulted in a single fatality), dermatitis, and infusion reaction (possibly due to acute cytokine release resulting from a rapid injection rate). A decrease in the weight of the thyroid and testes was seen in one study without accompanying histopathologic findings; the clinical relevance of this finding is unknown.

The effects of ipilimumab on prenatal and postnatal development were investigated in a study in cynomolgus monkeys. Pregnant monkeys received ipilimumab every 3 weeks from the onset of organogenesis in the first trimester through delivery, at exposure (AUC) levels either similar to or higher than those associated with the clinical dose of 3 mg/kg of ipilimumab. No treatment-related adverse effects on reproduction were detected during the first two trimesters of pregnancy. Beginning in the third trimester, both ipilimumab groups experienced higher incidences of abortion, stillbirth, premature delivery (with corresponding lower birth weight), and infant mortality relative to control animals; these findings were dose-dependent. Additionally, developmental external or visceral abnormalities were identified in the urogenital system of 2 infants exposed *in utero* to ipilimumab. One female infant had unilateral renal agenesis of the left kidney and ureter, and one male infant had an imperforate urethra with associated urinary obstruction and subcutaneous scrotal edema. The relationship of these malformations to treatment is unclear.

Studies to evaluate the mutagenic and carcinogenic potential of ipilimumab have not been performed. Fertility studies have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tris hydrochloride (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol hydrochloride)
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)
Hydrochloric acid (for pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial: 3 years

After opening:

Solution for infusion: From a microbiological point of view, once opened, the medicinal product should be infused or diluted and infused immediately. The chemical and physical in-use stability of the undiluted or diluted concentrate (between 1 and 4 mg/ml) has been demonstrated for 24 hrs at 25°C and 2 to 8°C. If not used immediately, the infusion solution (undiluted or diluted) may be stored for up to 24 hours in a refrigerator (2°C to 8°C) or at room temperature (20°C to 25°C).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after first opening or dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 ml of sterile concentrate in a vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a flip-off seal (aluminium). Pack size of 1.

40 ml of sterile concentrate in a vial (Type I glass) with a stopper (coated butyl rubber) and a flip-off seal (aluminium). Pack size of 1.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Calculating the dose:

The prescribed dose for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of YERVOY concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- Each 10 ml vial of YERVOY concentrate provides 50 mg of ipilimumab; each 40 ml vial provides 200 mg of ipilimumab.
- The total ipilimumab dose in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The volume of YERVOY concentrate to prepare the dose (ml) = the total dose in mg, divided by 5 (the YERVOY concentrate strength is 5 mg/ml).

Preparing the infusion:

Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

YERVOY can be used for intravenous administration either:

- without dilution, after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- after diluting to up to 5 times the original volume of concentrate (up to 4 parts of diluent to 1 part of concentrate). The final concentration should range from 1 to 4 mg/ml. To dilute the YERVOY concentrate, you can use either:
 - sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection; or
 - 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection

STEP 1

- Allow the appropriate number of vials of YERVOY to stand at room temperature for approximately 5 minutes.
- Inspect the YERVOY concentrate for particulate matter or discoloration. YERVOY concentrate is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain light (few) particulates. Do not use if unusual amount of particles and signs of discoloration are present.
- Withdraw the required volume of YERVOY concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2

- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or IV bag (PVC or non-PVC).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation.

Administration:

YERVOY infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

Administer the YERVOY infusion intravenously over a period of 90 minutes.

YERVOY infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

YERVOY infusion is compatible with:

- PVC infusion sets
- Polyethersulfone (0.2 µm to 1.2 µm) and nylon (0.2 µm) in-line filters

Flush the line with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection at the end of the infusion.

Any unused medicinal product or waste material should be discarded in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/11/698/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S)
AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

• **Additional risk minimisation measures**

The Marketing Authorisation Holder shall ensure that all physicians who are expected to prescribe YERVOY are provided with the following:

- Healthcare Professional FAQ Brochure

- Patient Information Brochures including Alert Cards

Key elements of the Healthcare Professional FAQ Brochure (Q&A format):

- Brief introduction to ipilimumab (indication and the purpose of this tool).
- List of important immune-related adverse reactions (irARs) and their symptoms, as outlined in section 4.4 of the Summary of Product Characteristics (SmPC):
 - Inflammation of the gastrointestinal tract, such as colitis, which can lead to bowel perforation
 - Inflammation of the liver, such as hepatitis, which can lead to liver failure
 - Inflammation of the skin that can lead to severe skin reaction (toxic epidermal necrolysis)
 - Inflammation of the nerves that can lead to neuropathy
 - Inflammation of the endocrine system, including the adrenal, pituitary, or thyroid glands
 - Inflammation of the eyes
 - Other related irARs (e.g. pneumonitis, glomerulonephritis, multi-organ failure...)
 - Severe infusion reaction
- Information that ipilimumab can cause serious side effects in many parts of the body that can lead to death and require early intervention, as outlined in the guidelines for the management of immune-related adverse reactions in section 4.4 of the SmPC.
- Importance of evaluating liver function tests (LFTs), TSH and signs/symptoms of irARs before each treatment.
- Follow-up of patients due to late onset (months after treatment) of irARs
- Reminder to distribute the Patient Information Brochure, and to educate patients/caregivers about symptoms of irARs and of the need to report them immediately to the physician.

Key elements for the Patient Information Brochure and Alert Card:

- Brief introduction to ipilimumab indication and the purpose of this tool.
- Information that ipilimumab can cause serious side effects in many parts of the body that can lead to death and need to be addressed immediately
- Request to inform the physician of all medical conditions before treatment.
- Description of the main symptoms of irARs and the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur, persist or worsen.
 - Gastrointestinal: diarrhea, bloody stool, abdominal pain, nausea, or vomiting
 - Liver: yellowing of your skin or whites of your eyes
 - Skin: rash, blisters and/or peeling, mouth sores
 - Eye: blurred vision, vision changes, eye pain,
 - General: fever, headache, feeling tired, dizziness or fainting, dark urine, bleeding, weakness, numbness of legs, arms, or faces, changes in behavior, such as less sex drive, being irritable or forgetful
- The importance of not attempting to self-treat any symptoms without consulting their Healthcare professional first.
- Placeholder including the weblink of the Package Leaflet on the EMA website
- The importance of carrying the detachable wallet-sized Patient Alert Card at all times to show it at all medical visits to healthcare professionals other than the prescriber (e.g. emergency healthcare professionals). The Card reminds patients about key symptoms that need to be reported immediately to the physician/nurse. It also contains prompts to enter contact details of the physician and to alert other physicians that the patient is treated with ipilimumab.

The Marketing Authorisation Holder shall agree the format and content of the above material with the National Competent Authority prior to launch in the Member State.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

| Description | Due Date |
|--|-------------------------------|
| The Marketing Authorisation Holder shall perform a randomized comparison study of 3 mg/kg versus 10 mg/kg evaluating efficacy and safety in advanced melanoma with a survival endpoint, based on a CHMP-agreed protocol. | Final study report: 4Q2017 |

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

YERVOY 5 mg/ml concentrate for solution for infusion
Ipilimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of concentrate contains 5 mg ipilimumab.
Each vial contains 50 mg ipilimumab.
Each vial contains 200 mg ipilimumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Tris hydrochloride, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

YERVOY 5 mg/ml sterile concentrate
Ipilimumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of concentrate contains 5 mg ipilimumab.
Each vial contains 50 mg ipilimumab.
Each vial contains 200 mg ipilimumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Tris hydrochloride, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Sterile concentrate

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IV use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park - Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/11/698/001
EU/1/11/698/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

YERVOY 5 mg/ml concentrate for solution for infusion Ipilimumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What YERVOY is and what it is used for
2. What you need to know before you use YERVOY
3. How to use YERVOY
4. Possible side effects
5. How to store YERVOY
6. Contents of the pack and other information

1. What YERVOY is and what it is used for

YERVOY contains the active substance ipilimumab, a protein which helps your immune system to attack and destroy cancer cells by your immune cells.

Ipilimumab is used to treat advanced melanoma (a type of skin cancer) in adults.

2. What you need to know before you use YERVOY

You should not be given YERVOY

- if you are **allergic** to ipilimumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in Section 6 "Contents of the pack and other information"). **Talk to your doctor** if you are not sure.

Warnings and precautions

- Talk to your doctor before using YERVOY.
 - **inflammation of the intestines (colitis)** which can worsen to bleedings or bowel perforation. Signs and symptoms of colitis may include diarrhoea (watery, loose or soft stools), an increased number of bowel movements than usual, blood in your stools or darker-coloured stools, pain or tenderness in your stomach area.
 - **inflammation of the liver (hepatitis)** that can lead to liver failure. Signs and symptoms of hepatitis may include eye or skin yellowing (jaundice), pain on the right side of your stomach area, tiredness.
 - **inflammation of the skin** that can lead to severe skin reaction (toxic epidermal necrolysis). Signs and symptoms of severe skin reaction may include such as skin rash with or without itching, peeling of the skin, dry skin.

- **inflammation of the nerves** that can lead to paralysis. Symptoms of nerve problems may include muscle weakness, numbness or tingling in your hands or feet, loss of consciousness or difficulty waking up.
- **inflammation of hormone** producing glands (especially the pituitary, adrenal and thyroid glands) that may affect how these glands work. Signs and symptoms that your glands are not working properly may include headaches, blurry or double vision, tiredness, decreased sexual drive, behavioral changes.
- **inflammation of the eyes.** Signs and symptoms may include redness in the eye, pain in the eye, vision problems or blurry vision.

Tell your doctor immediately if you have any of these signs or symptoms or they get worse. **Do not try to treat your symptoms with other medicines.** Your doctor may give you other medicines in order to prevent more severe complications and reduce your symptoms, withhold the next dose of YERVOY, or stop your treatment with YERVOY altogether.

Please note that these signs and symptoms are **sometimes delayed**, and may develop weeks or months after your last dose. Before treatment, your doctor will check your general health. You will also have **blood tests** during treatment.

Check with your doctor or nurse before you are given YERVOY

- if you have an **autoimmune disease** (a condition where the body attacks its own cells);
- if you have, or have ever had, **chronic viral infection of the liver**, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV);
- if you have **human immunodeficiency virus (HIV)** infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Children

YERVOY should not be used in children below 18 years of age until more information becomes available.

Other medicines and YERVOY

Before you are given YERVOY, tell your doctor

- if you are taking any medicines that suppress your immune system, such as corticosteroids. These medicines may interfere with the effect of YERVOY. However, once you are treated with YERVOY, your doctor may give you corticosteroids to reduce the side-effects that you may have with YERVOY.
- if you are taking any medicines that stop your blood from clotting (anticoagulants). These medicines may increase the likelihood of bleeding in the stomach or intestine, which is a side-effect of YERVOY.

Also tell your doctor if you are taking or have recently taken any other medicines.

Do not take any other medicines during your treatment without talking to your doctor first. Based on early data, the combination of YERVOY (ipilimumab) and Zelboraf (vemurafenib, another medicine for the treatment of melanoma) is not recommended due to increased toxicity to the liver.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you are pregnant, if you are planning to become pregnant, or if you are breast-feeding.

You must not use YERVOY if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it. The effects of YERVOY in pregnant women are not known, but it is possible that the active substance, ipilimumab, could harm an unborn baby.

- You must use **effective contraception** while you are being treated with YERVOY if you are a woman who could become pregnant.

- If you become pregnant while using YERVOY **tell your doctor**.

It is not known whether ipilimumab gets into breast milk. However, significant exposure of ipilimumab to the infant through breast milk is not expected and no effects on the breastfed infant are anticipated. Ask your doctor if you can breast feed during or after treatment with YERVOY.

Driving and using machines

Do not drive or use machines after you have been given YERVOY unless you are sure you are feeling well. Feeling tired or weak is a very common side effect of YERVOY. This can affect your ability to drive or to use machines.

YERVOY contains sodium

Tell your doctor if you are on a low-sodium (low-salt) diet before you are given YERVOY. It contains 2.3 mg sodium per ml of concentrate.

3. How to use YERVOY

How YERVOY is given

YERVOY will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of an experienced doctor.

It will be given to you as an infusion (a drip) into a vein (intravenously) over a period of 90 minutes.

The amount of YERVOY you will be given will be calculated based on your body weight. Depending on your dose, some or all of the content of the YERVOY vial may be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection before use. More than one vial may be necessary to obtain the required dose.

How much YERVOY is given

The recommended dose is 3 mg of ipilimumab per kilogram of your body weight.

You will be treated with YERVOY once every 3 weeks, for a total of 4 doses. You may notice the appearance of new lesions or growth of existing lesions on your skin, which can be expected when you are being treated with YERVOY. Your doctor will continue giving you YERVOY for a total of 4 doses, depending on your tolerance to the treatment.

If you miss a dose of YERVOY

It is very important for you to keep all your appointments to receive YERVOY. If you miss an appointment, ask your doctor when to schedule your next dose.

If you stop using YERVOY

Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with YERVOY unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions about your treatment or the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss these with you and will explain the risks and benefits of your treatment.

Be aware of important symptoms of inflammation

YERVOY acts on your immune system and may cause **inflammation** in parts of your body. Inflammation may cause serious damage to your body and some inflammatory conditions may be life-threatening.

The following side effects have been reported in clinical trials:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- loss of appetite
- diarrhoea, vomiting or feeling sick (nausea)
- skin rash, itching
- feeling tired or weak, reaction at site of injection, fever

➔ **Tell your doctor immediately** if you get any of these side effects.

Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- tumour pain
- underactive function of the thyroid gland which can cause tiredness or weight gain, underactive function of the pituitary gland
- dehydration
- confusion
- damage to the nerves (causing pain, weakness and cramps), dizziness, headache,
- blurred vision, pain in the eye
- low blood pressure, temporary redness of the face and neck, feeling of intense heat with sweating and rapid heart beat
- shortness of breath, cough
- bleeding in the stomach or intestine, inflammation of the intestines (colitis), constipation, heartburn, stomach pain
- abnormal function of the liver
- inflammation of the inner surface lining of a particular organ
- inflammation and redness of the skin, skin colour change in patches (vitiligo), hives (itchy, bumpy rash), hair loss or thinning, excessive sweating at night, dry skin
- pain in muscles and joints, muscle spasms
- shivering, lack of energy, swelling, pain
- flu-like illness
- weight loss

➔ **Tell your doctor immediately** if you get any of these side effects.

Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- serious bacterial infection of the blood (sepsis, septic shock), inflammation around the brain or spinal cord, inflammation of the stomach and intestines, inflammation of bowel wall (causing fever, vomiting and stomach pain), urinary tract infection, infection of the respiratory tract
- a group of symptoms due to cancer in the body such as high blood levels of calcium and cholesterol, and low blood levels of sugar (paraneoplastic syndrome)
- allergic reaction
- underactive function of the adrenal glands, overactive function of the thyroid gland, which can cause rapid heart rate, sweating and weight loss, defect of the glands producing sex hormones
- decreased function of the adrenal glands caused by an underactive hypothalamus (part of the brain)
- a group of metabolic complications occurring after cancer treatment characterised by high blood levels of potassium and phosphate, and low blood levels of calcium (tumour lysis syndrome).
- changes in mental health, depression, lowered sex drive
- severe and possibly fatal inflammation of the nerves causing pain, weakness or paralysis in the extremities (Guillain-Barré syndrome), fainting, inflammation of the nerves within the brain, excessive accumulation of fluid in the brain, difficulty in coordinating movements (ataxia), shaking, brief involuntary muscle contraction, difficulty in speaking
- inflammation of the eye which causes redness or pain, bleeding in the eye, inflammation of the coloured part of the eye, reduced vision, a foreign body sensation in the eyes, swollen runny eyes, swelling of the eye, inflammation of the eyelids
- irregular or abnormal heart beat

- inflammation of the blood vessels, disease of the blood vessels, restriction in the blood supply to the extremities, low blood pressure when standing up
- extreme difficulty in breathing, fluid accumulation in the lungs, inflammation of the lungs, hay fever
- bowel perforation, inflammation of the membrane of the stomach wall, inflammation of the small intestine, inflammation of the bowel or the pancreas, peptic ulcer, inflammation of the food pipe, blockage of the intestines
- liver failure, inflammation of the liver, enlarged liver, yellowing of the skin or eyes (jaundice)
- severe and possibly fatal peeling of the skin (toxic epidermal necrolysis)
- inflammation of the muscles causing pain or stiffness in the hip and shoulder, painful joints
- inflammation of the thyroid gland, the kidney, or the central nervous system
- multi organ inflammation
- inflammation of skeletal muscles
- muscle weakness
- kidney function failure, kidney disease
- absence of menstrual periods
- multi organ dysfunction, reaction related to infusion of the medicine
- change in hair colour

→ Tell your doctor immediately if you get any of these side effects.
Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- inflammatory disease of blood vessels (most commonly head arteries)
- inflammation of the anus and the rectal wall (marked by bloody stools and a frequent urge to defecate)
- skin disease characterized by dry red patches covered with scales (psoriasis)
- inflammation and redness of the skin (erythema multiforme)

→ Tell your doctor immediately if you get any of these side effects.
Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Very rare (may affect up to 1 in 10,000 people)

- Serious, potential life-threatening allergic reaction

→ Tell your doctor immediately if you get any of these side effects.
Do not try to treat your symptoms with other medicines.

In addition, the following uncommon (may affect up to 1 in 100 people) side effects have been reported in patients who received other doses of YERVOY in clinical trials:

- triad of symptoms (meningism): neck stiffness, intolerance of bright light and headache, flu-like discomfort
- inflammation of the heart muscle, weakness of the heart muscle, fluid around the heart
- inflammation of the liver or the pancreas, nodules of inflammatory cells in various organs of your body
- infection within the abdomen
- painful skin lesions of the arms and legs and face (erythema nodosum)
- overactive pituitary gland
- decreased function of the parathyroid gland
- inflammation of the eye, eye muscle inflammation
- decreased hearing
- poor blood circulation which makes toes and fingers numb or pale
- damage to the tissues of the hands and feet resulting in redness, swelling and blisters

→ Tell your doctor immediately if you get any of these side effects.
Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Changes in test results

YERVOY may cause changes in the results of tests carried out by your doctor. These include:

- a variation in the number of red blood cells (which carry oxygen), white blood cells (which are important in fighting infection) or platelets (cells which help the blood to clot)
- an abnormal variation of hormones and liver enzyme levels in the blood
- abnormal liver function test
- abnormal levels of calcium, sodium, phosphate or potassium in the blood
- presence of blood or proteins in the urine
- an abnormally high alkalinity of the blood and other body tissues
- kidneys unable to remove acids from blood normally
- presence of antibodies in the blood against some of your own cells

Reporting of side effects

If you get any side effects, **talk to your doctor**. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store YERVOY

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What YERVOY contains

- The active substance is ipilimumab.
Each ml of sterile concentrate contains 5 mg of ipilimumab.
Each vial contains either 50 mg or 200 mg of ipilimumab.
- The other ingredients are Tris-hydrochloride, sodium chloride (see section 2 "YERVOY contains sodium"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80, sodium hydroxide, hydrochloric acid and water for injections.

What YERVOY looks like and contents of the pack

YERVOY concentrate for solution for infusion is clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow and may contain light (few) particulates.

It is available in packs containing either 1 vial of 10 ml or 1 vial of 40 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 370 5 2790 762

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: + 372 6827 400
Tlf: + 47 67 55 53 50

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +385(1)6311-833

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation should be performed by trained personnel in accordance with good practices rules, especially with respect to asepsis.

Calculating the dose:

The **prescribed dose** for the patient is given in mg/kg. Based on this prescribed dose, calculate the total dose to be given. More than one vial of YERVOY concentrate may be needed to give the total dose for the patient.

- Each 10 ml vial of YERVOY concentrate provides 50 mg of ipilimumab; each 40 ml vial provides 200 mg of ipilimumab.
- The **total ipilimumab dose** in mg = the patient's weight in kg × the prescribed dose in mg/kg.
- The **volume of YERVOY concentrate** to prepare the dose (ml) = the total dose in mg, divided by 5 (the YERVOY concentrate strength is 5 mg/ml).

Preparing the infusion:

Take care to ensure aseptic handling when you prepare the infusion. The infusion should be prepared in a laminar flow hood or safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

YERVOY can be used for intravenous administration either:

- **without dilution**, after transfer to an infusion container using an appropriate sterile syringe; or
- **after diluting** to up to 5 times the original volume of concentrate (up to 4 parts of diluent to 1 part of concentrate). The final concentration should range from 1 to 4 mg/ml. To dilute the YERVOY concentrate, you can use either:
 - sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection; or

- 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection

STEP 1

- Allow the appropriate number of vials of YERVOY to stand at room temperature for approximately 5 minutes.
- Inspect the YERVOY concentrate for particulate matter or discoloration. YERVOY concentrate is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow liquid that may contain light (few) particulates. Do not use if unusual amount of particles and signs of discoloration are present.
- Withdraw the required volume of YERVOY concentrate using an appropriate sterile syringe.

STEP 2

- Transfer the concentrate into a sterile, evacuated glass bottle or IV bag (PVC or non-PVC).
- If applicable, dilute with the required volume of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection. Gently mix the infusion by manual rotation.

Administration:

YERVOY infusion must not be administered as an intravenous push or bolus injection. Administer the YERVOY infusion intravenously **over a period of 90 minutes**.

YERVOY infusion should not be infused at the same time in the same intravenous line with other agents. Use a separate infusion line for the infusion.

Use an infusion set and an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein binding filter (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

YERVOY infusion is compatible with:

- PVC infusion sets
- Polyethersulfone (0.2 µm to 1.2 µm) and nylon (0.2 µm) in-line filters

Flush the line with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 50 mg/ml (5%) glucose solution for injection at the end of the infusion.

Storage conditions and shelf life:

Unopened vial

YERVOY must be **stored in a refrigerator** (2°C to 8°C). The vials must be kept in the original package in order to protect from light. YERVOY should not be frozen.

Do not use YERVOY after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

YERVOY infusion

From a microbiological point of view, once opened, the medicine **should be infused or diluted and infused immediately**. The chemical and physical in-use stability of the undiluted or diluted infusion solution (between 1 and 4 mg/ml) has been demonstrated for 24 hours at room temperature (20°C to 25°C) or when refrigerated (2°C to 8°C). If not used immediately, the infusion solution (undiluted or diluted) must be used within 24 hours when stored either under refrigeration (2°C to 8°C) or at room temperature (20°C to 25°C). Other in-use storage time and conditions are the responsibility of the user.

Disposal:

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
COMPANY CORE DATA SHEET
(CCDS)

IPILIMUMAB

CONFIDENTIAL

Approval Date: [REDACTED]
Replaces Document Dated [REDACTED]

CTD第1部

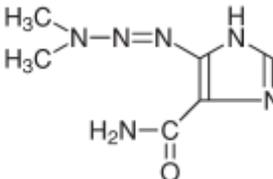
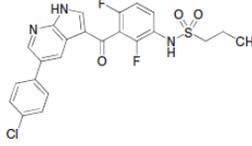
1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 同種同効品一覧表

Table 1-1: 同種同効品一覧表

| | | | | |
|---------|--|--|--|---|
| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| 会社名 | ブリストル・マイヤーズ株式会社 | 協和発酵キリン株式会社 | 小野薬品工業株式会社 | 中外製薬株式会社 |
| 承認年月 | — | 1985年11月 | 平成26年7月4日 | 平成26年12月26日 |
| 再審査結果年月 | — | 1994年3月 | — | — |
| 規制区分 | 生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること | 劇薬、 処方せん医薬品* *注意－医師等の処方せんにより使用すること | 生物由来製品、劇薬、 処方せん医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること | 劇薬、処方箋医薬品 ^(注1) 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 化学構造式 | 本質：イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成され |  | 本質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。 |  |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | る糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。 | | | |
| 剤型・含量 | 1バイアル（10mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え）50.0mg | 1 瓶中ダカルバジン 100 mg | 1 バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）20mg/2mL、100mg/10mL | 帯赤白色～だいたい白色のフィルムコーティング錠 ベムラフェニブ 240mg |
| 効能・効果 | 根治切除不能な悪性黒色腫 | 悪性黒色腫 ホジキン病（ホジキンリンパ腫） 褐色細胞腫 | 根治切除不能な悪性黒色腫 | BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 |
| 効能又は効果に関連する使用上の注意 | (1)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。 (2)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 | | (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 (3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと | 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。 3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|---|--|--------------------------------------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| 用法・用量 | 通常、成人には、イピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。 | <p>1. 悪性黒色腫</p> <p>通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）</p> <p>通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回375mg/m²（体表面積）を静脈内投与し、13日間休薬する。これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。</p> <p>3. 褐色細胞腫</p> <p>通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリ</p> | 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 | 通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。 |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | |
|-----------------------|---|--|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|--|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | |
| | | <p>スチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして 1日1回 600mg/m²（体表面積）を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。</p> <p>これを1コースとし、繰り返し投与する。</p> <p>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> | | | | | | |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 | <p>(1) 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(2) 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>投与延期及び中止の基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Grade 2の副作用（内分泌障害及び</td> <td>Grade 1以下又はベースラインに回復す</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用 | 処置 | • Grade 2の副作用（内分泌障害及び | Grade 1以下又はベースラインに回復す | <p>1. 注射液の調製法：ダカルバジン 100mg に、日局注射用水 10mL を加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。</p> <p>2. 点滴静注する場合は遮光すること。[「8. 適用上の注意」の項2)の(3)、3)の(4)参照]</p> <p>3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。</p> <p>4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含</p> | <p>(1) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>1) 本剤の投与時には1回投与量として 2mg/kg となるように必要量を抜き取る。</p> <p>2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。</p> <p>(2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22µm）を使用すること。</p> <p>(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及</p> | <p>1. 副作用が発現した場合には、以下「減量・休薬の規定」を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。</p> <p>また、QT 間隔延長が発現した場合には、以下「QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定」を参考にして減量・休薬すること。</p> |
| 副作用 | 処置 | | | | | | | |
| • Grade 2の副作用（内分泌障害及び | Grade 1以下又はベースラインに回復す | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|----------|---|---|--|---------------------------------------|----------|-------------------------|---------|--------------------------|------|--|--------|--|--------|------|---------|------|----------------------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td>皮膚障害を除く） • Grade 3 の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害</td> <td>るまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>• Grade 3 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害 • Grade 4 の皮膚障害</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </table> <p>Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events） ver.3.0 に準じる。</p> <p>(3) 本剤は、90 分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は 5%</p> | 皮膚障害を除く） • Grade 3 の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害 | るまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。 | • Grade 3 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害 • Grade 4 の皮膚障害 | 投与を中止する。 | む | む | <p>表 1：減量・休薬の規定</p> <table border="1"> <tr> <td>NCI-CTCAE^{注2)}による Grade 判定</td> <td>治療期間中の処置</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 又は忍容可能な Grade 2</td> <td>減量・休薬不要</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">忍容不能な Grade 2 又は Grade 3</td> <td>初回発現</td> <td>休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg（1 日 2 回）で投与を再開^{注3)}</td> </tr> <tr> <td>2 回目発現</td> <td>休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg（1 日 2 回）で投与を再開^{注4)}</td> </tr> <tr> <td>3 回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>初回発現</td> <td>原則投与中止 治療継続が患者にとつ</td> </tr> </table> | NCI-CTCAE ^{注2)} による Grade 判定 | 治療期間中の処置 | Grade 1 又は忍容可能な Grade 2 | 減量・休薬不要 | 忍容不能な Grade 2 又は Grade 3 | 初回発現 | 休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg（1 日 2 回）で投与を再開 ^{注3)} | 2 回目発現 | 休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg（1 日 2 回）で投与を再開 ^{注4)} | 3 回目発現 | 投与中止 | Grade 4 | 初回発現 | 原則投与中止 治療継続が患者にとつ |
| 皮膚障害を除く） • Grade 3 の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害 | るまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| • Grade 3 の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2 以上の眼障害 • Grade 4 の皮膚障害 | 投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NCI-CTCAE ^{注2)} による Grade 判定 | 治療期間中の処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 又は忍容可能な Grade 2 | 減量・休薬不要 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 忍容不能な Grade 2 又は Grade 3 | 初回発現 | 休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg（1 日 2 回）で投与を再開 ^{注3)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2 回目発現 | 休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg（1 日 2 回）で投与を再開 ^{注4)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 回目発現 | 投与中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 初回発現 | 原則投与中止 治療継続が患者にとつ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|--------------|--------------------------------------|---|--|--|-------|------|-------|----------|-----------------------------------|------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | |
| | ブドウ糖注射液を用いること。 | | | <table border="1"> <tr> <td></td> <td>で望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開^{注4)}</td> </tr> <tr> <td>2回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> <p>注2) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</p> <p>注3) 休薬前に1回 720mg に減量されていた場合には1回 480mg とする。</p> <p>注4) 休薬前に1回 480mg に減量されていた場合には本剤の投与を中止する。</p> <p>表2：QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定</p> <table border="1"> <tr> <th>QT 間隔</th> <th>治療期間中の処置</th> </tr> <tr> <td>QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> | | で望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4)} | 2回目発現 | 投与中止 | QT 間隔 | 治療期間中の処置 | QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が | 投与中止 |
| | で望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4)} | | | | | | | | | | | |
| 2回目発現 | 投与中止 | | | | | | | | | | | |
| QT 間隔 | 治療期間中の処置 | | | | | | | | | | | |
| QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が | 投与中止 | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | |
|--|----------------|---|--------------------------------------|--|-------------|--|--|--|------|---|-------|---|-------|------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | |
| | | | | <table border="1"> <tr> <td colspan="2">60ms を超える場合</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が 60ms 以下の場合</td> <td>初回発現</td> <td>休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 720mg（1日2回）で投与を再開 <small>注3)</small></td> </tr> <tr> <td>2回目発現</td> <td>休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開 <small>注4)</small></td> </tr> <tr> <td>3回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> <p>2. 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい（【薬物動態】の項参照）。</p> | 60ms を超える場合 | | | QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が 60ms 以下の場合 | 初回発現 | 休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 720mg（1日2回）で投与を再開 <small>注3)</small> | 2回目発現 | 休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開 <small>注4)</small> | 3回目発現 | 投与中止 |
| 60ms を超える場合 | | | | | | | | | | | | | | |
| QTc 値が 500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が 60ms 以下の場合 | 初回発現 | 休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 720mg（1日2回）で投与を再開 <small>注3)</small> | | | | | | | | | | | | |
| | 2回目発現 | 休業 QTc 値が 500ms 以下まで軽快後、1回 480mg（1日2回）で投与を再開 <small>注4)</small> | | | | | | | | | | | | |
| | 3回目発現 | 投与中止 | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|---|---|--|---|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | | | | 3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 |
| 警告 | <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 （＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要</p> | <p>本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。</p> | <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大</p> | <p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|--------|---|--|---|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) | | な副作用」の項参照) | |
| 禁忌 | 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 | 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 使用上の注意 | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。] (2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 [自己免疫疾患が増悪するおそれがある。] | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 肝障害又は腎障害のある患者 [障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強くあらわれるおそれがある。] 2) 感染症を合併している患者 [骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。] 3) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれるおそれがある。] | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 [自己免疫疾患が増悪するおそれがある。] (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）] | 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。] (2) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が起こるおそれがある。]（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照) |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|---|--|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（【警告】及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。</p> <p>2) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。</p> <p>3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。</p> <p>4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、</p> | <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(2) 皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(3) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前に QTc のベースライン値が 500ms を超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けるこ</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|--|--|---|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4)Infusion reaction が発現する可能性がある。 Infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> | <p>5) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む）」等）を熟読すること。</p> | <p>発熱等）の確認及び胸部 X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。</p> <p>（「重大な副作用」の項参照）</p> | <p>と。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又は ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|----------------|--------------|--------------------------------------|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | | | | <p>すること。</p> <p>(6) ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|---|--------------------------------------|--------------|---------|---------------|------------------------|---------------|---|------|-----------|---------|-----------------------------|---|----------------------------------|---|------|-----------|---------|---------------------------------------|--|---|--------|--------|--------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | <p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤放射線照射</td> <td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。</td> <td>副作用が相互に増強される。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 他の抗悪性腫瘍剤放射線照射 | 骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 | 副作用が相互に増強される。 | <p>3.相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td> <td>接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td> <td>本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン | 接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | 本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 | <p>3.相互作用</p> <p>本剤はCYP3A4を誘導し、CYP1A2及びCYP2C9を阻害することが示されている。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4の基質となる薬剤ミダゾラム、アトルバスタチン、シンバスタチン等</td> <td>CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> <td>CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP1A2</td> <td>CYP1A2</td> <td>CYP1A2</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | CYP3A4の基質となる薬剤ミダゾラム、アトルバスタチン、シンバスタチン等 | CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。 | CYP1A2 | CYP1A2 | CYP1A2 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 他の抗悪性腫瘍剤放射線照射 | 骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 | 副作用が相互に増強される。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン | 接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | 本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CYP3A4の基質となる薬剤ミダゾラム、アトルバスタチン、シンバスタチン等 | CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CYP1A2 | CYP1A2 | CYP1A2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|--|-------------------------------|--|---|---------------------------|--|---------------------------------|-------------|-------------|-----------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | |
| | | | | <table border="1"> <tr> <td>の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン等</td> <td>の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン等</td> <td>CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td> <td>ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>QT 間隔延長を引き起</td> <td>QT 間隔延長作用を増</td> <td>本剤及びこれらの薬</td> </tr> </table> | の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン等 | の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン等 | CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | QT 間隔延長を引き起 | QT 間隔延長作用を増 | 本剤及びこれらの薬 |
| の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン等 | の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | | | | | | | | | | | |
| CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン等 | CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | | | | | | | | | | | |
| QT 間隔延長を引き起 | QT 間隔延長作用を増 | 本剤及びこれらの薬 | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | |
|-------|----------------|--------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | |
| | | | | <p>こすこ とが知 られて いる薬 剤 イミブ ラミ ン、ピ モジド 等</p> | <p>強する 可能性 があ る。</p> | <p>剤はい ずれも QT 間隔 を延長 させる おそれ がある ため、 併用に より作 用が増 強する 可能性 があ る。</p> |
| | | | | <p>抗不整 脈薬 キニジ ン、プ ロカイ ンアミ ド、ジ ソピラ ミド、 ソタロ ール 等</p> | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|---|---|---|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>3. 副作用</p> <p>副作用の概要</p> <p><国内臨床試験></p> <p>国内第2相試験において、本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢各2例（10%）であった。（承認時）</p> <p><海外臨床試験></p> <p>海外第3相試験において、本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例（27%）、そう痒症、疲労各32例（24%）悪心31例（19%）、嘔吐16例（12%）、食欲減退15例（11%）であった。（承認時）</p> | <p>4. 副作用</p> <p>承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例（発現率78.7%）であった。主な副作用は嘔気312件（33.2%）、嘔吐290件（30.9%）、血管痛77件（8.2%）、肝機能障害57件（6.1%）、食欲不振48件（5.1%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適</p> | <p>4.副作用</p> <p>国内第II相試験の安全性評価対象35例中、30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症11例（31.4%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白斑6例（17.1%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離サイロキシン減少6例（17.1%）、甲状腺機能低下症5例（14.3%）、疲労5例（14.3%）、AST（GOT）増加5例（14.3%）、血中Al-P増加5例（14.3%）、血中CK（CPK）増加5例（14.3%）、血中LDH増加5例（14.3%）、CRP増加5例（14.3%）、リンパ球数減少5例（14.3%）、下痢4例（11.4%）、ALT（GPT）増加4例（11.4%）、γ-</p> | <p>4.副作用</p> <p><国内臨床試験成績></p> <p>国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、11例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、関節痛10例（90.9%）、発疹（湿疹、丘疹等）10例（90.9%）、筋骨格痛7例（63.6%）、脱毛症7例（63.6%）、疲労6例（54.5%）等であった（承認時）。</p> <p><海外臨床試験成績></p> <p>海外第III相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、329例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹（湿疹、丘疹等）178例（52.8%）、関節痛162例（48.1%）、光線過敏症157例（46.6%）、脱毛症153例（45.4%）、疲労</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|--|--------------------------------------|--------------|----------|------|----|-------------------------|------------------------------|--|---|--|-------|--|---|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | |
| | <p>時)</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。 （*：海外第3相試験の本剤+gp100併用群での発現頻度）</p> <p>上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 大腸炎、消化管穿孔：大腸炎（7%）、消化管穿孔（1%*）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な</p> | <p>切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害が報告されているので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2)その他の副作用</p> <p>下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT), ALT (GPT) 上昇</td> <td>Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇, 血清総蛋白減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td></td> <td>BUN 上</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | 肝臓 | AST (GOT), ALT (GPT) 上昇 | Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇, 血清総蛋白減少 | | 腎 | | BUN 上 | | <p>GTP 増加 4 例（11.4%）、好酸球数増加 4 例（11.4%）、サーファクタントプロテイン増加 4 例（11.4%）及び皮膚色素減少 4 例（11.4%）であった。（承認時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（2.9%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 肝機能障害、肝炎</p> | <p>146 例（43.3%）等であった（承認時）。</p> <p>(1)重大な副作用^{注5)}</p> <p>1) 有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアkantoma（10.6%）、ボーエン病（0.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明^{注6)}）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) アナフィラキシー（頻度不明^{注6)}）、過敏症（0.9%）：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異</p> |
| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | AST (GOT), ALT (GPT) 上昇 | Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇, 血清総蛋白減少 | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎 | | BUN 上 | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | | | | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|---|--------------|------------|--------------|--------------|---|---|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | | | | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の下痢：重度の下痢（4%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝不全、肝機能障害：肝不全（1%未満）、ALT（GPT）上昇（3%）、AST（GOT）上昇（3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満*）、好酸</p> | 臓 | | 昇、蛋白尿 | | <p>AST（GOT）増加（14.3%）、ALT（GPT）増加（11.4%）、γ-GTP増加（11.4%）、Al-P増加（14.3%）等を伴う肝機能障害（5.7%）、肝炎（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（14.3%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) Infusion reaction 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction（頻度不明※）があらわれることがあるの</p> | <p>常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.3%）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）（頻度不明^{注6}）、多形紅斑（0.3%）、紅皮症（剥脱性皮膚炎等）（0.9%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明^{注6}）：初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれるこ</p> |
| | | 消化器 | 嘔吐、嘔気、食欲不振 | 下痢、胃痛 | | | |
| | | 精神神経系 | | ふらつき、口腔内しびれ感 | 顔面感覚異常 | | |
| | | 皮膚 | | 脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹 | 光線過敏症 | | |
| | | 注射部位 | 血管痛 | 静脈炎 | | | |
| | | 循環器 | | | 高血圧、低血圧 | | |
| | | その他 | | 倦怠感、潮紅、頭痛、発熱 | 筋肉痛、インフルエンザ様 | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | | | | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | |
|-----------|---|--------------|-------|--|----|---|--------------|-------|---------|-------|-----------|----------------|--------|----|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | | | | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | |
| | <p>球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全：下垂体炎（1%）、下垂体機能低下症（2%）、甲状腺機能低下症（1%）及び副腎機能不全（1%）があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*）等の末梢神経障害があらわ</p> | | | | 症状 | <p>で、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1～10%未満</th> <th>頻度不明※</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障</td> <td>リンパ球減少症、白血球減少症</td> <td>好中球減少症</td> <td>貧血</td> </tr> </tbody> </table> | | 10%以上 | 1～10%未満 | 頻度不明※ | 血液及びリンパ系障 | リンパ球減少症、白血球減少症 | 好中球減少症 | 貧血 | <p>とがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>6) QT 間隔延長（2.0%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 肝不全（頻度不明^{註6}）、肝機能障害（2.0%）、黄疸（頻度不明^{註6}）：肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行う</p> |
| | 10%以上 | 1～10%未満 | 頻度不明※ | | | | | | | | | | | | |
| 血液及びリンパ系障 | リンパ球減少症、白血球減少症 | 好中球減少症 | 貧血 | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|---------------------|---|--------------|--|--|--|------|--|----|---------|-------|--|--|------|-----|--|------------|--|------|----|----------------|-----------|------|----|-------------------|--|---|--|---------------------------|--------|------|-----------|------------------|---------------------|--------------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>れることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 腎障害：腎不全（1%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 間質性肺疾患：急性呼吸窮迫症候群（1%未満*）、肺炎（1%未満*）等の間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適</p> | | <table border="1"> <tr> <td>害</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td></td> <td>徐脈</td> <td>心室性期外収縮</td> </tr> <tr> <td>内分泌障害</td> <td></td> <td></td> <td>下垂体炎</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>ブドウ膜炎、視力低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢</td> <td>便秘、口内乾燥、悪心、口内炎</td> <td>腹痛、嘔吐、大腸炎</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td>疲労</td> <td>倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口</td> <td></td> </tr> </table> | 害 | | | | 心臓障害 | | 徐脈 | 心室性期外収縮 | 内分泌障害 | | | 下垂体炎 | 眼障害 | | ブドウ膜炎、視力低下 | | 胃腸障害 | 下痢 | 便秘、口内乾燥、悪心、口内炎 | 腹痛、嘔吐、大腸炎 | 全身障害 | 疲労 | 倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口 | | <p>こと。</p> <p>注 5) 海外臨床試験（NO25026 試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178 試験）で認められた発現頻度を示した。</p> <p>注 6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用^{注5)}</p> <p>次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>5%以上又は頻度不明^{注6)}</td> <td>1~5%未満</td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹（湿疹、丘疹等）（54.0%</td> <td>ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサ</td> <td>せつ、顔面腫脹、休止期脱</td> </tr> </table> | | 5%以上又は頻度不明 ^{注6)} | 1~5%未満 | 1%未満 | 皮膚 | 発疹（湿疹、丘疹等）（54.0% | ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサ | せつ、顔面腫脹、休止期脱 |
| 害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心臓障害 | | 徐脈 | 心室性期外収縮 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 内分泌障害 | | | 下垂体炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼障害 | | ブドウ膜炎、視力低下 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 下痢 | 便秘、口内乾燥、悪心、口内炎 | 腹痛、嘔吐、大腸炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全身障害 | 疲労 | 倦怠感、末梢性浮腫、疼痛、発熱、口 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5%以上又は頻度不明 ^{注6)} | 1~5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | 発疹（湿疹、丘疹等）（54.0% | ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサ | せつ、顔面腫脹、休止期脱 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|--------------------------------------|--------------|------|----|---------|---|-------------------------------------|----|----|--------|---------|--|--|----------|--|-----------------|---|----------|--|--------------------------------|------------------------|----|--|-------|----|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>切な処置を行うこと。</p> <p>9) Infusion reaction : Infusion reaction (1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒症、発疹</td> <td>そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗</td> <td>皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破碎性血管炎、毛髪変色</td> </tr> <tr> <td>消化</td> <td>悪心</td> <td>腹部不快感、</td> <td>胃腸出血、胃食</td> </tr> </tbody> </table> | | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | 皮膚 | そう痒症、発疹 | そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破碎性血管炎、毛髪変色 | 消化 | 悪心 | 腹部不快感、 | 胃腸出血、胃食 | | <table border="1"> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫</td> <td></td> <td>蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、菌周炎</td> <td>渴</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病</td> <td>脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖</td> </tr> <tr> <td>筋骨</td> <td></td> <td>筋痙縮、四</td> <td>関節</td> </tr> </tbody> </table> | 感染症及び寄生虫 | | 蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、菌周炎 | 渴 | 代謝及び栄養障害 | | 高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病 | 脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖 | 筋骨 | | 筋痙縮、四 | 関節 | <p>）、光線過敏症（46.0%）、脱毛症（46.0%）、過角化（25.9%）、そう痒症（21.8%）、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、</p> <p>イト性母斑、稗粒腫、皮膚腫、全身性皮膚疹、結節性紅斑、掌蹠角皮症、色素沈着、皮膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘍、皮膚変色</p> <p>毛、苔癬様角化症、熱傷、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚疼痛、脂肪織炎</p> |
| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | そう痒症、発疹 | そう痒性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破碎性血管炎、毛髪変色 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化 | 悪心 | 腹部不快感、 | 胃腸出血、胃食 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感染症及び寄生虫 | | 蜂巣炎、細菌性肺炎、癰、菌周炎 | 渴 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝及び栄養障害 | | 高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、食欲減退、糖尿病 | 脱水、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋骨 | | 筋痙縮、四 | 関節 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般の名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | | | | ダカルバジン | | | | ニボルマブ（遺伝子組換え） | | | | ベムラフェニブ | | | | |
|-------|----------------|----------------|--------------------|---|--------------|--|--|---------------------------------|--------------------------------------|-----|--|----------------------------|------------------------------------|---|--|----|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | | | | ダカルバジン注用 100 | | | | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | | | | ゼルボラフ錠 240mg | | | | |
| | 器 | 、 嘔吐、 腹痛 | 下腹部 痛、便秘、 放屁 | 道逆流性 疾患、食 道炎、腹 膜炎、胃 腸炎、憩 室炎、膵 炎、腸 炎、胃潰 瘍、大腸 潰瘍、イ レウス、 リバーゼ 上昇、血 中アミラ ーゼ上昇 | | | | | 格系 及び 結合 組織 障害 | | 肢痛 | 痛、 関節 硬直、 関節 炎 | | 手足 症候 群、 毛孔 角化 症、 皮膚 変、 毛包 炎 | | | |
| | | | 甲状腺 機能亢 進症 | 性腺機能 低下、血 中甲状腺 刺激ホル モン上 昇、血中 コルチゾ ール減 少、血中 コルチコ トロピン 減少、血 中テスト ステロン 減少、血 中プロラ クチン異 常 | | | | | 神 経 系 障 害 | | 味覚異 常、末 梢性ニ ューロ パチー | 浮動 性め まい | 耳 | | 回転性 めまい | | |
| | 内 分 泌 | | | | | | | 腎 及 び 尿 路 障 害 | | | 腎不 全、 尿細 管間 質性 腎炎、 蛋白 尿 | | 眼 | 網膜 静脈 閉塞 (頻度 不明 ^注 6) | ブドウ 膜炎、 眼充 血、流 涙増 加、眼 乾燥、 結膜 炎、羞 明、眼 刺激、 霧視 | 眼痛 | |
| | 肝 | | 、ALP | 肝炎、肝 | | | | 呼 | | しゃつ | 咳 | 筋・ 骨 格 | 関節 痛 (49. 4%)、 筋骨 格 | 筋骨格 硬直、 関節 炎、関 節腫 脹、背 部痛、 | 関節 滲出 液、 頸部 痛、 変形 性関 | | |

| 一般の名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | | | | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | | | | ベムラフェニブ | | | | | |
|-------|----------------|------|----------------------|---|--------------|--------------------------------------|--|--|------|--|--|---------------------------------|--------------------|--|---------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | | | | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | | | | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | |
| | | | 患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応 | | | | | | 性皮膚疹 | | 腹痛 | 良、腹部膨満 | 害、膝炎 | | |
| | 代謝 | 食欲減退 | 脱水 | 腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス | | | | | 臨床検査 | 血中CK（CPK）増加、血中LDH増加、CRP増加、好酸球数増加、サーファクタントプロテイン増加 | 血中アルブミン減少、血中クロール減少、血中コルチコステロイド減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、補体成分C3増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘマトクリット減少、尿 | 血中尿素増加、総蛋白減少、体重減少、単球数減少、好酸球数減少、 | 肝臓 | 血中ビリルビン増加、Al-P上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇 | γ-GTP増加 |
| | 眼 | | 霧視、ブドウ膜炎 | 眼痛、硝子体出血、視力低下、虹彩炎、結膜炎、目の異物感 | | | | | | | 心・血管系 | ほてり | リンパ浮腫 | 血管炎、動悸 | |
| | 神経系 | | 頭痛、味覚異常 | 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜 | | | | | | | 精神神経系 | 頭痛、味覚異常、末梢神経障害、顔面 | 不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠 | 傾眠、振戦 | |

| 一般の名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | | | | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | | | | ベムラフェニブ | | | |
|-------|----------------|--|------------|---|--------------|--------------------------------------|--|---|-----------------------|--------------|----------------------------------|--|-----------------------------|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | | | | ダカルバジン注用 100 | オプジーボ点滴静注 20 mg、 オプジーボ点滴静注 100 mg | | | | ゼルボラフ錠 240mg | | | |
| | | | | 眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎 | | | | 中血陽性、ヘモグロビン減少、単球数増加、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、血中リン増加、補体成分C4増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、補体因子増加、細胞マーカー | リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加 | | 神経麻痺（頻度不明 ^{注6)} ） | | |
| | 精神 | | | 錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退 | | | | | | 腎臓 | | 血中クレアチニン増加 | 急性腎不全 |
| | 心・血管系 | | 潮紅、低血圧、ほてり | 血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動 | | | | | | 生殖器 | | 乳頭痛 | |
| | 血液 | | 貧血 | 溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小 | | | | | | 代謝 | 食欲減退 | 低カリウム血症、脱水 | 高コレステロール血症 |
| | | | | | | | | | | その他 | 疲労（43.7%）、皮膚乳頭腫（21.6%）、浮腫（全身性浮腫、 | 疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ | ヘルペスウイルス感染、腫瘍、転倒、乳頭腫ウイルス感染、 |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|--|---|--|---------------|-----|--|----|-----------|-----|--|--|-----|--|---|--|--|-----------------------|--|--|--|------------------------|-------------------------------------|----|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血小板減少症、好酸球増加症</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>感染</td> <td>尿路感染、気道感染</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td></td> <td></td> <td>無月経</td> </tr> </table> | | | | 血小板減少症、好酸球増加症 | 感染症 | | 感染 | 尿路感染、気道感染 | 生殖器 | | | 無月経 | | <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少</td> <td></td> </tr> </table> <p>※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。</p> | | | 増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少 | | <table border="1"> <tr> <td></td> <td>末梢性浮腫） 、発熱、 体重減少</td> <td>症、胸痛、 全身健康状態低下、 眼瞼乳頭腫、 小結節</td> <td>膿瘍</td> </tr> </table> | | 末梢性浮腫） 、発熱、 体重減少 | 症、胸痛、 全身健康状態低下、 眼瞼乳頭腫、 小結節 | 膿瘍 |
| | | | 血小板減少症、好酸球増加症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感染症 | | 感染 | 尿路感染、気道感染 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 生殖器 | | | 無月経 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 末梢性浮腫） 、発熱、 体重減少 | 症、胸痛、 全身健康状態低下、 眼瞼乳頭腫、 小結節 | 膿瘍 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>4.高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。</p> | <p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では特に骨髓機能抑制があらわれやすく遷延化のおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、肝機能障害の発現にも留意すること。</p> | <p>5.高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> | <p>5.高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外</p> | <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット、ウサギ）の腹腔</p> | <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> | <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外の</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|--|--|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。〕</p> | <p>内投与で内臓奇形、化骨不全等の催奇形性が報告されている。〕</p> <p>2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> | <p>には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週 2 回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約 23 倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中へ</p> | <p>み投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量における AUC は臨床曝露量の約 1.2 倍（ラット）及び約 0.5 倍（ウサギ）であった。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|--|---|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | (2) 授乳中に投与する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。 ¹⁾ 〕 | | の移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕 | |
| | 6. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。 | 7. 小児等への投与 1) 悪性黒色腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 2) ホジキン病（ホジキンリンパ腫）：低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。〔「2. 重要な基本的注意」の項 3) 4) 参照〕 3) 褐色細胞腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験 | 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 | 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|---|---|---|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | | がない) | | |
| | <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1)本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>2)本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4 mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。</p> <p>3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1)本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。</p> | <p>8. 適用上の注意</p> <p>1) 投与経路</p> <p>皮下、筋肉内投与はしないこと。</p> <p>2) 投与時</p> <p>(1) 静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。</p> <p>(2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。</p> <p>(3) 本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。（遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。¹⁾</p> | <p>8.適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。</p> <p>2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。</p> <p>3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</p> <p>5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。</p> <p>6) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>(2) 投与経路</p> | <p>8.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|-------|--|---|--|--|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>2)本剤は、0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>3)本剤は、独立したラインにより投与すること。</p> | <p>²⁾</p> <p>3) 調製時</p> <p>(1) 本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。</p> <p>(2) 本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。</p> <p>(3) 溶解後速やかに使用すること。</p> <p>(4) 溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液を用いる。</p> <p>なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。</p> | <p>必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。</p> | |
| | <p>8. その他の注意</p> <p>(1) 海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている</p> | <p>9. その他の注意</p> <p>1) 長期投与した患者に急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形</p> | <p>9.その他の注意</p> <p>(1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> | <p>9.その他の注意</p> <p>(1) イヌ 39 週間毒性試験において、忍容性低下のため早期（投与 10 日目）に</p> |

| 一般的名称 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | ダカルバジン | ニボルマブ（遺伝子組換え） | ベムラフェニブ |
|------------|---|--|---|---|
| 販売名 | ヤーボイ点滴静注液 50mg | ダカルバジン注用 100 | オブジーボ点滴静注 20 mg、 オブジーボ点滴静注 100 mg | ゼルボラフ錠 240mg |
| | <p>る。</p> <p>(2) 本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。</p> | <p>成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>2) 外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響（無精子症、無月経等）が認められたとの報告がある。^{3) 4)}</p> <p>3) マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。</p> <p>4) 外国において化学療法、放射線療法による治療を受けたホジキン病（ホジキンリンパ腫）患者の長期生存例に、固形癌が発生したとの報告がある。⁵⁾</p> | <p>(2) サルに本剤 50mg/kg を週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。</p> | <p>終了した 900mg/kg/日の1例に限局的な骨髄壊死が報告されており、この時のAUCは臨床曝露量の約0.5倍であった。</p> <p>(2) 海外市販後の自発報告において、RAS遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されている¹⁾。</p> |
| 添付文書の作成年月日 | — | 2013年3月改訂（第9版） | 2014年11月改訂（第3版） | 2015年2月改訂（第3版） |

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

1.1 効能又は効果

- 切除不能又は転移性悪性黒色腫

1.2 効能又は効果の設定根拠

既治療の進行期悪性黒色腫における有効性

海外第3相試験である MDX010-20 試験は、既治療の進行期悪性黒色腫を対象とした試験であり、その主要目的は、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と gp100 群の全生存期間（以下、OS）を比較することであった。主な副次目的としては、Ipilimumab 3 mg/kg 群と gp100 群の OS を比較すること、Ipilimumab 3 mg/kg+gp100 群と Ipilimumab 3 mg/kg 群の OS を比較することであった。

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

OS の中央値は、Ipilimumab 3 mg/kg + gp100 群で 9.95 カ月（95% CI : 8.48, 11.50） 、Ipilimumab 3 mg/kg 群で 10.12 カ月（95% CI : 8.02, 13.80） 、gp100 群では 6.44 カ月（95% CI : 5.49, 8.71）であった。

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

海外第2相試験である CA184022 試験、CA184004 試験及び MDX010-08 において Ipilimumab 3 mg/kg 投与群にランダム化された既治療の進行期悪性黒色腫の OS の中央値はそれぞれ、8.74 カ月、11.53 カ月、11.66 カ月であった。1年生存率は、CA184022 試験 38.44%、CA184004 試験 49.23%、MDX010-08 試験 45.75%であり、2年生存率は、CA184022 試験 23.06%、MDX010-08 試験 32.68%であった。第2相試験で得られた進行期悪性黒色腫の既治療例の生存成績は、MDX010-20 試験と同程度であった。

未治療の進行期悪性黒色腫における有効性

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

統合解析の結果、OS の中央値は、未治療例 (35 例) で 13.5 ヶ月 (95% CI : 8.77, 15.5)、既治療例 (254 例) で 9.72 ヶ月 (95% CI : 8.34, 12.1) であった。1 年生存率の推定値は未治療例で 51.5%、既治療例で 43.9% であった。2 年生存率の推定値は未治療例で 24.2%、既治療例で 24.7% であった。

また、化学療法未治療例 (78 例) で OS の中央値は、13.5 ヶ月 (95% CI : 11.2, 19.6)、化学療法既治療例 (211 例) で 9.1 ヶ月 (95% CI : 7.6, 10.9) であった。1 年生存率推定値は、化学療法未治療例で 54.1%、化学療法既治療例で 41.6% であった。2 年生存率推定値は、化学療法未治療例で 31.6%、化学療法既治療例で 22.1% であった。

評価資料の未治療例での有効性をさらに補強するため、多くの症例 (計 430 例) を含む 2 つの海外レトロスペクティブ観察試験 (CA184332、CA184338) における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の生存成績の評価を行った。CA184332 試験と CA184338 試験での OS 中央値は、それぞれ 11.5 ヶ月 (95% CI : 8.9, 16.6) 及び 14.5 ヶ月 (95% CI : 12.9, 18.7) であり、1 年生存率の推定値は、46.7% 及び 59.2% であり、Ipilimumab の臨床試験で確認された未治療例と化学療法未治療例の結果と一貫していた。さらに、未治療例を対象とした ipilimumab 10mg/kg と DTIC の併用療法と DTIC 単独療法の有効性及び安全性を評価した海外第 3 相試験 CA184024 試験における DTIC 群での OS 中央値、1 年生存率と比較して数値的に高かった。

国内試験における有効性

国内第 2 相試験 (CA184396 試験) では、化学療法未治療又は既治療の日本人進行期悪性黒色腫患者を対象とした Ipilimumab の単群オープンラベル第 2 相試験であり、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性及び有効性を評価した。

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

Ipilimumab 3 mg/kg が投与された 20 例中、PR が認められたのは 2 例 (未治療例及び既治療例の各 1 例)、SD が認められたのは 2 例 (すべて既治療例)、PD が認められたのは 13 例、評価不能が 3 例 (初回の腫瘍評価前に死亡) であった。BORR は 10.0% (95% CI : 1.2, 31.7)、DCR は 20.0% (95% CI : 5.7, 43.7) であった。

進行期悪性黒色腫に対する Ipilimumab 3 mg/kg の安全性について

海外及び国内試験の結果から、Ipilimumab 3 mg/kg が進行期悪性黒色腫に対し、前治療の有無にかかわらず耐容可能であり、有害事象は管理可能であることが示された。（モジュール 2.7.4）

- 既治療例を対象とした海外第 3 相試験（MDX010-20 試験）、並びに既治療例及び未治療例を対象とした 2 つの海外第 2 相試験（CA184004 試験及び CA184022 試験）の統合 3 mg/kg 群からなる安全性解析集団（計 754 例）において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。また、既治療例を対象とした第 3 相試験（MDX010-20 試験）において、前治療の種類又は前治療薬の数による irAE の発現割合及び重症度の差は認められなかった。
- 海外 4 試験（MDX010-20 試験、MDX010-08 試験、CA184004 試験、CA184022 試験）を統合した安全性解析集団（計 696 例）のうち、化学療法未治療例 141 例における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は、化学療法既治療例 555 例と同様であった。また、未治療例 55 例における Ipilimumab 3 mg/kg の安全性は既治療例 641 例と同様であった。したがって、Ipilimumab 3 mg/kg は前治療の有無にかかわらず耐容可能であり、有害事象は管理可能であった。
- 海外レトロスペクティブ観察試験である CA1840338 試験の未治療例における Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の安全性は、臨床試験の化学療法未治療例及び既治療例における安全性と同様であった。

国内第 2 相試験（CA184396 試験）において、Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法は進行期悪性黒色腫の日本人被験者に対し耐容可能であり、確立された管理アルゴリズムを用いて有害事象は管理可能であった。安全性プロファイルは海外試験とほぼ同様であり、海外試験と比較して新たな懸念となるような所見は認められなかった。また、国内第 1 相試験（CA184113 試験）では、日本人 NSCLC 被験者に対するパクリタキセル及びカルボプラチン併用下での Ipilimumab 3 mg/kg 及び 10 mg/kg の耐容性が確認された。

以上の検討結果から、今回申請する効能又は効果は「切除不能又は転移性悪性黒色腫」と設定した。

1.3 用法及び用量

通常、成人には、イピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 3mg/kg を点滴静注し、3 週間間隔で 4 回投与する。

1.4 用法及び用量の設定根拠

既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした MDX010-20 試験（N=676）では、Ipilimumab の用法用量として、3 mg/kg を 12 週（導入期）にわたり 3 週間隔で 4 回投与した。Ipilimumab 3 mg/kg は標的

部位の障害に関する *in vitro* でのデータ（モジュール 2.7.2、3.1.2 項）及びそれまでに実施された臨床試験の結果に基づき選択された用量であった（モジュール 2.7.2、3.6 項）。

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

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

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

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

以上より、日本人進行期悪性黒色腫患者に対する Ipilimumab 3 mg/kg 単独療法の 3 週間隔、4 回投与は有効な治療法であると判断し、今回申請する用法及び用量は「通常、成人には、イピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 3mg/kg を点滴静注し、3 週間間隔で 4 回投与する。」と設定した。

1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | |
|--|--|----|--|--|---|
| <p>【警告】</p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> | <p>1.本剤は抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、一般的な抗悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。</p> <p>2.臨床試験において、本剤の投与終了数ヵ月後に重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔が発現し、死亡に至った例も報告されおり、投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要があるため設定した。</p> | | | | |
| <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者</p> | <p>本剤の成分に対して、重度の過敏症の既往歴がある患者を禁忌とした。</p> | | | | |
| <p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>(1)「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。</p> <p>(2)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> | <p>(1) 本剤を投与する際は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要であることから設定した。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があることから設定した。</p> <p>(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。</p> | | | | |
| <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(2) 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p style="text-align: center;">投与延期及び中止の基準</p> <table border="1" data-bbox="203 1598 932 1869"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 1598 586 1646">副作用</th> <th data-bbox="591 1598 932 1646">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1652 586 1869"> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • Grade 3の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害 </td> <td data-bbox="591 1652 932 1869"> <p>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない</p> </td> </tr> </tbody> </table> | 副作用 | 処置 | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • Grade 3の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害 | <p>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない</p> | <p>(1) 臨床試験において、本剤はダカルバジン又はベムラフェニブとの併用投与により重度の肝機能障害が高頻度に発現した。また、その他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。</p> <p>(2) 副作用が発現した場合には、表中の基準に基づき本剤を延期又は中止すべきことから、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを元に設定した。</p> <p>(3) 本剤は、90 分かけて点滴静注を行うこと、また、希釈する場合には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液</p> |
| 副作用 | 処置 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • Grade 3の皮膚障害 • 症候性の内分泌障害 | <p>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。 上記基準まで回復しない</p> | | | | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | |
|---|--|--------------|--|----------|----------------------|
| <table border="1" data-bbox="204 249 930 527"> <tr> <td data-bbox="204 249 586 331"></td> <td data-bbox="591 249 930 331">場合は、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 338 586 527"> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 • Grade 4の皮膚障害 </td> <td data-bbox="591 338 930 527">投与を中止する。</td> </tr> </table> <p>GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.3.0に準じる。</p> <p>(3) 本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。</p> | | 場合は、投与を中止する。 | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 • Grade 4の皮膚障害 | 投与を中止する。 | <p>を用いることから設定した。</p> |
| | 場合は、投与を中止する。 | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く） • 局所的な免疫抑制療法が有効でないGrade 2以上の眼障害 • Grade 4の皮膚障害 | 投与を中止する。 | | | | |
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者[安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者[自己免疫疾患が増悪するおそれがある。]</p> | <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与した場合の安全性に関する十分なデータがないことから設定した。</p> <p>(2) 本剤投与により、自己免疫疾患が増悪するおそれがあることから設定した。</p> | | | | |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> | <p>(1) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用があらわれることがあることから設定した。</p> <p>(2) 肝機能障害があらわれることがあり、定期的な肝機能検査を行う必要があることから設定した。</p> <p>(3) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全があらわれることがあり、定期的な甲状腺機能検査の実施に加え、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査や画像検査の実施を考慮すべきことから設定した。</p> <p>(4) Infusion reactionが発現する可能性があることから設定した。</p> | | | | |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| <p>3. 副作用 副作用の概要 <国内臨床試験> 国内第2相試験において、本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢各2例（10%）であった。（承認時） <海外臨床試験> 海外第3相試験において、本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例（27%）、そう痒症、疲労各32例（24%）、悪心31例（24%）、発疹25例（19%）、嘔吐16例（12%）、食欲減退15例（11%）であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。（*：海外第3相試験の本剤+gp100併用群での発現頻度） 上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) 大腸炎、消化管穿孔：大腸炎（7%）、消化管穿孔（1%*）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の下痢：重度の下痢（4%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝不全、肝機能障害：肝不全（1%未満）、ALT（GPT）上昇（3%）、AST（GOT）上昇（3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満*）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全：下垂体炎（1%）、下垂体機能低下症（2%）、甲状腺機能低下症（1%）及び副腎機能不全（1%）があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*）等の末梢</p> | <p>副作用の概要 国内第2相試験において、発現率が10%以上の副作用を記載した。</p> <p>海外第3相試験の本剤群において、発現率が10%以上の副作用を記載した。</p> <p>重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群を統合した結果に基づき記載した。（なお、上述の結果で発現が見られず、海外第3相試験の本剤+gp100併用群で発現が見られた事象については、その発現頻度を記載した。）また、Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。</p> <p>(1)重大な副作用 臨床試験及び海外にて市販後に発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。</p> |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|---|------|----|---------|--|-------------------------------------|-----|----------|------------------|--|-----|--|----------|---|----|--|-----------------|----------------------------|----|--|--|-----------------------------|-----|--|---------|-----------------------|------|--|-----------------|------------------------|--|
| <p>神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 腎障害：腎不全（1%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 間質性肺疾患：急性呼吸窮迫症候群（1%未満*）、肺臓炎（1%未満*）等の間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) Infusion reaction：Infusion reaction（1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (2)その他の副作用 | (2)その他の副作用 国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群を統合した結果に基づき記載した。CCDSに基づき記載した副作用は、頻度不明とした。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="207 829 289 898">種類/頻度</th> <th data-bbox="297 829 451 898">5%以上</th> <th data-bbox="459 829 719 898">5%未満</th> <th data-bbox="727 829 954 898">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="207 898 289 1024">皮膚</td> <td data-bbox="297 898 451 1024">そう痒症、発疹</td> <td data-bbox="459 898 719 1024">そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗</td> <td data-bbox="727 898 954 1024">皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1024 289 1260">消化器</td> <td data-bbox="297 1024 451 1260">悪心、嘔吐、腹痛</td> <td data-bbox="459 1024 719 1260">腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁</td> <td data-bbox="727 1024 954 1260">胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1260 289 1495">内分泌</td> <td data-bbox="297 1260 451 1495"></td> <td data-bbox="459 1260 719 1495">甲状腺機能亢進症</td> <td data-bbox="727 1260 954 1495">性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1495 289 1570">肝臓</td> <td data-bbox="297 1495 451 1570"></td> <td data-bbox="459 1495 719 1570">ALP上昇、血中ビリルビン上昇</td> <td data-bbox="727 1495 954 1570">肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1570 289 1696">腎臓</td> <td data-bbox="297 1570 451 1696"></td> <td data-bbox="459 1570 719 1696"></td> <td data-bbox="727 1570 954 1696">糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1696 289 1801">呼吸器</td> <td data-bbox="297 1696 451 1801"></td> <td data-bbox="459 1696 719 1801">咳嗽、呼吸困難</td> <td data-bbox="727 1696 954 1801">呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎</td> </tr> <tr> <td data-bbox="207 1801 289 1900">筋骨格系</td> <td data-bbox="297 1801 451 1900"></td> <td data-bbox="459 1801 719 1900">関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛</td> <td data-bbox="727 1801 954 1900">関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛</td> </tr> </tbody> </table> | 種類/頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | 皮膚 | そう痒症、発疹 | そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色 | 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁 | 胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇 | 内分泌 | | 甲状腺機能亢進症 | 性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常 | 肝臓 | | ALP上昇、血中ビリルビン上昇 | 肝炎、肝腫大、黄疸、 γ -GTP上昇 | 腎臓 | | | 糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇 | 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎 | 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛 | |
| 種類/頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | そう痒症、発疹 | そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁 | 胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 内分泌 | | 甲状腺機能亢進症 | 性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | ALP上昇、血中ビリルビン上昇 | 肝炎、肝腫大、黄疸、 γ -GTP上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | | 糸球体腎炎、腎尿管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 使用上の注意（案） | | | | 設定根拠 |
|---|-------|--|---|---|
| 全身・投与部位 | 疲労、発熱 | 悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応 | 粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群 | |
| 代謝 | 食欲減退 | 脱水 | 腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス | |
| 眼 | | 霧視、ブドウ膜炎 | 眼痛、硝子体出血、視力低下、虹彩炎、結膜炎、眼の異物感 | |
| 神経系 | | 頭痛、味覚異常 | 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎 | |
| 精神 | | | 錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退 | |
| 心・血管系 | | 潮紅、低血圧、ほてり | 血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動 | |
| 血液 | | 貧血 | 溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症 | |
| 感染症 | | 感染 | 尿路感染、気道感染 | |
| 生殖器 | | | 無月経 | |
| 4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 | | | | 高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定した。 |
| 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は | | | | (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性があること、また、動物実験の結果に基づき、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること、加えて、妊娠中 |

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <p>確立していない。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。]</p> <p>(2)授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。[動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。¹⁾]</p> | <p>に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることを患者に対して、十分説明する必要があることから設定した。</p> <p>(2)サルにおける試験において、乳汁中に微量に移行することが報告されていること、またヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性があることから設定した。</p> |
| <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない]</p> | <p>小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。</p> |
| <p>7. 適用上の注意 (1)調製時 1)本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。 2)本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて 1～4 mg/mL の濃度に希釈し、投与すること。 3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2)投与时 1)本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 2)本剤は、0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3)本剤は、独立したラインにより投与すること。</p> | <p>CCDS 及び他の薬剤での記載に準じて設定した。</p> |
| <p>8. その他の注意 (1)海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2)本剤とダカルバジンを用いた国内第 2 相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを用いた海外第 1 相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。</p> | <p>(1)海外及び国内臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されていることから記載した。 (2)国内及び海外臨床試験にて、本剤とダカルバジン又はベムラフェニブとの併用により、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかったため設定した。</p> |

| |
|----------------|
| 日本標準商品 分類番号 |
| 874291 |

貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8°Cで保存
 使用期限: 外箱に表示
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
 注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤
 ヒト型抗ヒト CTLA-4 モノクローナル抗体
ヤーボイ®点滴静注液 50mg
 YERVOY® Injection
 イピリムマブ（遺伝子組換え）製剤

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2011年3月 |

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

| | | |
|------------------|-----------------|---------|
| 成分 | 1バイアル(10mL)中の分量 | |
| 有効成分 | イピリムマブ（遺伝子組換え） | 50 mg |
| 添加剤 | トロメタモール塩酸塩 | 31.5 mg |
| | 塩化ナトリウム | 58.4 mg |
| | D-マンニトール | 100 mg |
| | ジエチレントリアミン五酢酸 | 0.39 mg |
| | ポリソルベート 80 | 1.10 mg |
| その他 pH 調節剤を含有する。 | | |

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

| | |
|------------------|--|
| 外観 | 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液で、微粒子をわずかに認めることがある。 |
| pH | 6.6～7.6 |
| 浸透圧比（生理食塩液に対する比） | 約 1 |

【効能又は効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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

【用法及び用量】

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。（「その他の注意」の項参照）
- 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

投与延期及び中止の基準

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

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

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

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
 (1) 重度の肝機能障害のある患者[安全性は確立していない。]

(2)自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者[自己免疫疾患が増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重大な副作用」の項参照）
- (2)肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3)下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (4)Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

副作用の概要

<国内臨床試験>

国内第2相試験において、本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢各2例（10%）であった。（承認時）

<海外臨床試験>

海外第3相試験において、本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例（27%）、そう痒症、疲労各32例（24%）、悪心31例（24%）、発疹25例（19%）、嘔吐16例（12%）、食欲減退15例（11%）であった。（承認時）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。（*：海外第3相試験の本剤+gp100併用群での発現頻度）上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1) **大腸炎、消化管穿孔**：大腸炎（7%）、消化管穿孔（1%*）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) **重度の下痢**：重度の下痢（4%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤

の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 3) **肝不全、肝機能障害**：肝不全（1%未満）、ALT（GPT）上昇（3%）、AST（GOT）上昇（3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) **重度の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満*）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（頻度不明）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全**：下垂体炎（1%）、下垂体機能低下症（2%）、甲状腺機能低下症（1%）及び副腎機能不全（1%）があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。
- 6) **末梢神経障害**：ギラン・バレー症候群（1%未満*）等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) **腎障害**：腎不全（1%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患**：急性呼吸窮迫症候群（1%未満*）、肺臓炎（1%未満*）等の間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) **Infusion reaction**：Infusion reaction（1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

| 種類 / 頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|---------|----------|--|-------------------------------------|
| 皮膚 | そう痒症、発疹 | そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗 | 皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁 | 胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩 |

| | | | |
|---------|-------|--|---|
| | | | 室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リバーゼ上昇、血中アマラーゼ上昇 |
| 内分泌 | | 甲状腺機能亢進症 | 性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常 |
| 肝臓 | | ALP 上昇、血中ビリルビン上昇 | 肝炎、肝腫大、黄疸、 γ -GTP 上昇 |
| 腎臓 | | | 糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇 |
| 呼吸器 | | 咳嗽、呼吸困難 | 呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎 |
| 筋骨格系 | | 関節痛、筋肉痛、背部痛、頸部痛 | 関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛 |
| 全身・投与部位 | 疲労、発熱 | 悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応 | 粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群 |
| 代謝 | 食欲減退 | 脱水 | 腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス |
| 眼 | | 霧視、ブドウ膜炎 | 眼痛、硝子体出血、視力低下、虹彩炎、結膜炎、眼の異物感 |
| 神経系 | | 頭痛、味覚異常 | 末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎 |
| 精神 | | | 錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退 |
| 心 | | 潮紅、低血圧、ほ | 血管炎、血管障害、 |

| | | | |
|------|--|----|------------------------------------|
| ・血管系 | | てり | 末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動 |
| 血液 | | 貧血 | 溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症 |
| 感染症 | | 感染 | 尿路感染、気道感染 |
| 生殖器 | | | 無月経 |

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。〕

(2)授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。〔動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない〕

7. 適用上の注意

(1)調製時

- 1)本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。
- 2)本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4 mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。
- 3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2)投与時

- 1)本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと。
- 2)本剤は、0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3)本剤は、独立したラインにより投与すること。

8. その他の注意

- (1)海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2)本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与と外国人における成績²⁾

根治切除不能な悪性黒色腫患者12例に本剤3 mg/kgを投与したときの血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

| | |
|-----------------------|-----------------|
| Cmax (µg/mL)* | 84.5 (38%) |
| AUC(0-21d) (µg·h/mL)* | 12383 (32%) |
| Tmax (h)** | 1.75 (1.5, 4.0) |
| T-HALF (day)*** | 17.3 (11.0) |
| CL (mL/h)*** | 13.8 (8.1) |
| Vss (L)*** | 5.88 (1.61) |

*：幾何平均値 (変動係数)、**：中央値 (最小値, 最大値)、***：平均値 (標準偏差)

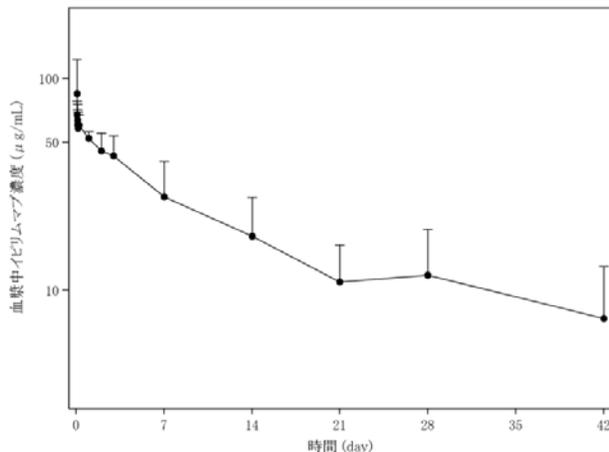


図1：単回投与時の血漿中イピリムマブ濃度推移 (平均値±標準偏差)

(2) 反復投与と日本人における成績³⁾

日本人根治切除不能な悪性黒色腫患者20例に本剤3 mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注したときの血清中濃度を以下に示す。

表2：反復投与時の血清中イピリムマブのピーク濃度及びトラフ濃度

| サイクル (測定日) | ピーク濃度 (µg/mL)* | トラフ濃度 (µg/mL)* |
|------------|-----------------|-----------------|
| 1 (1日目) | 59.0 (36%) [20] | — |
| 3 (43日目) | 79.0 (27%) [16] | 16.4 (25%) [14] |
| 4 (64日目) | — | 17.5 (31%) [14] |

*：幾何平均値 (変動係数) [例数]

【臨床成績】

1. 国内第2相試験³⁾

根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者20例 (前治療歴を有する患者16例、前治療歴のない患者4例)を対象として、本剤3mg/kgを3週間間隔で4回点滴静注した。有効性評価項目であった奏効率 (修正 WHO 規準に基づく主治医判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)) は10.0% (95%信頼区間：1.2, 31.7%)であった。

2. 海外第3相試験 (ランダム化二重盲検比較試験)⁴⁾

前治療歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者¹⁾676例を対象として、本剤3mg/kgとgp100²⁾、本剤3mg/kg又はgp100を3週間間隔で4回投与した (本剤は点滴静注、gp100は皮下注射)。主要評価項目とされた全生存期間の結果は以下のとおりであった。

¹⁾：HLA-A2*0201陽性患者のみが対象

²⁾：悪性黒色腫由来の抗原ペプチド、未承認

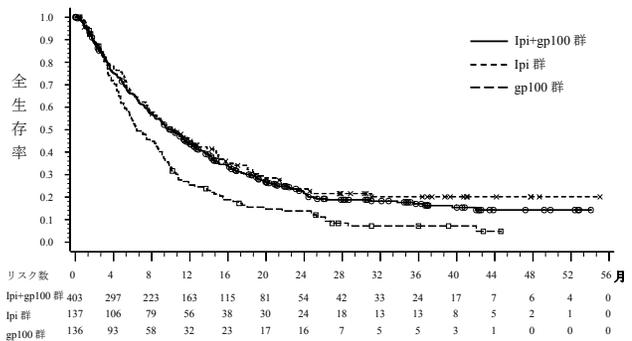


図2：全生存期間のKaplan-Meier曲線

表3：海外第3相試験における既治療患者に対する効果

| | 本剤+gp100併用群 (n=403) | 本剤群 (n=137) | gp100群 (n=136) |
|---------------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| 死亡イベント数 | 306 | 100 | 119 |
| 生存期間中央値[月] (95%信頼区間) | 10.0 (8.5, 11.5) | 10.1 (8.0, 13.8) | 6.4 (5.5, 8.7) |
| gp100群に対するハザード比 (95%信頼区間) | 0.68 (0.55, 0.85) | 0.66 (0.51, 0.87) | - |
| gp100群に対するp値 (両側有意水準) | 0.0004 (0.05) | 0.0026 | - |

| | 本剤+gp100 併用群 (n=403) | 本剤群 (n=137) | gp100群 (n=136) |
|---------------------------|----------------------------|----------------|-------------------|
| 本剤群に対するハザード比 (95%信頼区間) | 1.04 (0.83, 1.30) | - | - |
| 本剤群に対するp値 | 0.7575 | - | - |

(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-080-340

®: 登録商標

【薬効薬理】

作用機序

イピリムマブは細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体であり、CTLA-4 とそのリガンドである抗原提示細胞上の B7.1 (CD80) 及び B7.2 (CD86) 分子との結合を阻害することにより、活性化 T 細胞における抑制的調節を遮断し、腫瘍抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強により腫瘍増殖を抑制する。また、本薬は、制御性 T 細胞 (Treg) の機能低下及び腫瘍組織における Treg 数の減少により腫瘍免疫反応を亢進させ、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イピリムマブ (遺伝子組換え)

Ipilimumab (Genetical Recombination)

本質：イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。

【承認条件】

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

【包装】

ヤーボイ点滴静注液 50mg : 10mL 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
- 2) 社内資料：海外第1相臨床試験 (MDX010-15)
- 3) 社内資料：国内第2相臨床試験 (CA184396)
- 4) 社内資料：海外第3相臨床試験 (MDX010-20)

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部



製造販売元

ブリストル・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 国内の一般的名称 (JAN)

平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により通知された (添付資料 1)。

一般的名称

(日本名) イピリムマブ (遺伝子組換え)

(英名) Ipilimumab (Genetical Recombination)

化学名

(日本名)

イピリムマブは、ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

(英名)

Ipilimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Ipilimumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ipilimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

2 国際一般的名称 (INN)

ipilimumab

(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 20, No.3 (2006) List 56 (p.216) (添付資料 2))

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ブリストル・マイヤーズ株式会社

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | イピリムマブは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。イピリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イピリムマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|-----------------|------------------|--|----------------|-----|-------|------------|-----|-----------|-----------------|------------------|------|----|-------------------|-----------|----|--|----|-------------------|----|----|----|----|---------------------------|------------|----|----|----|--------------------|----|----|----------------------|
| 構造式 | アミノ酸配列及びジスルフィド結合 : 図1参照 糖鎖構造 : 図2参照 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 根治切除不能な悪性黒色腫 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | ヤーボイ点滴静注液 50 mg 有効成分：イピリムマブ（遺伝子組換え）、含有量：50.0 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>単回投与毒性^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サル ♂♀</td> <td>> 30 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間、投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サル</td> <td>2週間 (q3d × 3)、静脈内</td> <td>3, 10, 30</td> <td>30</td> <td>30 mg/kg：白血球数・総蛋白質増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>1ヵ月間 (qw × 4)、静脈内</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>3ヵ月間 (79日間) (qw × 10)、静脈内</td> <td>0.1, 1, 10</td> <td>10</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>6ヵ月間 (q4w × 5)、静脈内</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10 mg/kg：甲状腺・精巣重量の減少</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 2週間反復投与毒性試験の初回投与で急性毒性を評価した。</p> | | | | 概略の致死量 (mg/kg) | 静脈内 | サル ♂♀ | > 30 mg/kg | 動物種 | 投与期間、投与経路 | 投与量 (mg/kg/day) | 無毒性量 (mg/kg/day) | 主な所見 | サル | 2週間 (q3d × 3)、静脈内 | 3, 10, 30 | 30 | 30 mg/kg：白血球数・総蛋白質増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少 | サル | 1ヵ月間 (qw × 4)、静脈内 | 10 | 10 | なし | サル | 3ヵ月間 (79日間) (qw × 10)、静脈内 | 0.1, 1, 10 | 10 | なし | サル | 6ヵ月間 (q4w × 5)、静脈内 | 10 | 10 | 10 mg/kg：甲状腺・精巣重量の減少 |
| 概略の致死量 (mg/kg) | 静脈内 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル ♂♀ | > 30 mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間、投与経路 | 投与量 (mg/kg/day) | 無毒性量 (mg/kg/day) | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 2週間 (q3d × 3)、静脈内 | 3, 10, 30 | 30 | 30 mg/kg：白血球数・総蛋白質増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 1ヵ月間 (qw × 4)、静脈内 | 10 | 10 | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 3ヵ月間 (79日間) (qw × 10)、静脈内 | 0.1, 1, 10 | 10 | なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| サル | 6ヵ月間 (q4w × 5)、静脈内 | 10 | 10 | 10 mg/kg：甲状腺・精巣重量の減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-----|---|
| | q3d : 3日に1回投与、qw : 週1回投与、q4w : 4週に1回投与 |
| 副作用 | <p>国内第2相試験において、本剤が単独投与された20例中12例(60%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例(35%)、発熱、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇各3例(15%)、そう痒症、食欲減退、下痢各2例(10%)であった。</p> <p>海外第3相試験において、本剤が単独投与された131例中105例(80%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例(27%)、そう痒症、疲労各32例(24%)、悪心31例(24%)、発疹25例(19%)、嘔吐16例(12%)、食欲減退15例(11%)であった。</p> |
| 会社 | ブリistol・マイヤーズ株式会社 製剤：輸入 |

図1：アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

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

H鎖

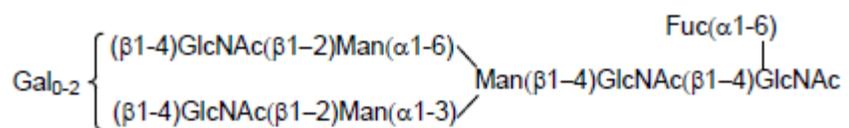
| | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|
| QVQLVESGGG | VVQPGRSLRL | SCAASGFTFS | SYTMHWVRQA | PGKGLEWVTF |
| ISYDGNNKYY | ADSVKGRFTI | SRDNSKNTLY | LQMNSLRAED | TAIYYCARTG |
| WLGPFDYWGQ | GTLVTVSSAS | TKGPSVFPLA | PSSKSTSGGT | AALGCLVKDY |
| FPEPVTVSWN | SGALTSGVHT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

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング
 L鎖 C215－H鎖 C221，H鎖 C227－H鎖 C227，H鎖 C230－H鎖 C230：ジスルフィド結合

図 2 : 糖鎖構造

主な糖鎖の推定構造

N298



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

| | |
|-------------------|---|
| 一般名： | イピリムマブ（遺伝子組換え） |
| 販売名： | ヤーボイ点滴静注液 50mg |
| 申請者： | ブリストル・マイヤーズ株式会社 |
| 効能・効果： | 根治切除不能な悪性黒色腫 |
| 用法・用量： | 通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。 |
| 生物由来原料又は材料の使用の有無： | <input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用 |
| 指定の案* | <input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品 |
| 備考欄* | |

*事務局記入欄

別紙様式 2-1

| | |
|--|--|
| 使用した生物由来原料又は材料の名称 | チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (細胞株) |
| 使用した生物由来原料又は材料の分類 | <input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 () |
| 生物由来原料又は材料の使用目的 | <input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 () |
| 生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 | 別添 1 参照 |
| 生物由来原料又は材料のウイルス等の不活性化及び除去処理等の内容 | 別添 2 参照 |
| 製造工程の概要 (フローチャート) (不活性化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載) | 別添 2 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別添 6 参照 |

Table -2: WCBの特性解析試験結果

| 試験項目 | 試験結果 |
|--|-------------------|
| 無菌試験（直接法） | 14日間培養するとき、増殖を認めず |
| マイコプラズマ否定試験 | 検出せず |
| アガロース電気泳動による細胞株のアイソザイム解析 | チャイニーズハムスター細胞と一致 |
| 組織培養安全性試験（ 、 ） （ 日間） | ウイルスの汚染を認めず |
| 不顕性ウイルス試験 | 外来性ウイルスの汚染を検出せず |

クロマトグラフィー

クロマトグラフィー（クロマトグラフィー）工程では、イピリムマブは に結合するが、生物由来原料である や はカラムを通過する。工程液を添加したカラムに、 を通液してイピリムマブを溶出する。

ウイルス不活化（ ）

クロマトグラフィーの溶出液の に調整し、 で 処理することによりウイルスを不活化させる。その後、 に調整し、 を行う。

クロマトグラフィー

クロマトグラフィー工程では、生物由来原料である、 、 、 、 及びその他不純物を除去する。工程液を添加したカラムに、 を通液してイピリムマブを溶出する。

クロマトグラフィー

クロマトグラフィー工程では、生物由来原料である、 、 、 、 及びその他不純物を除去する。

ウイルスろ過

ウイルスろ過工程では、ウイルスを効果的に除去する。工程液を 及び に通す。

8～18ページは非公開のため削除した。

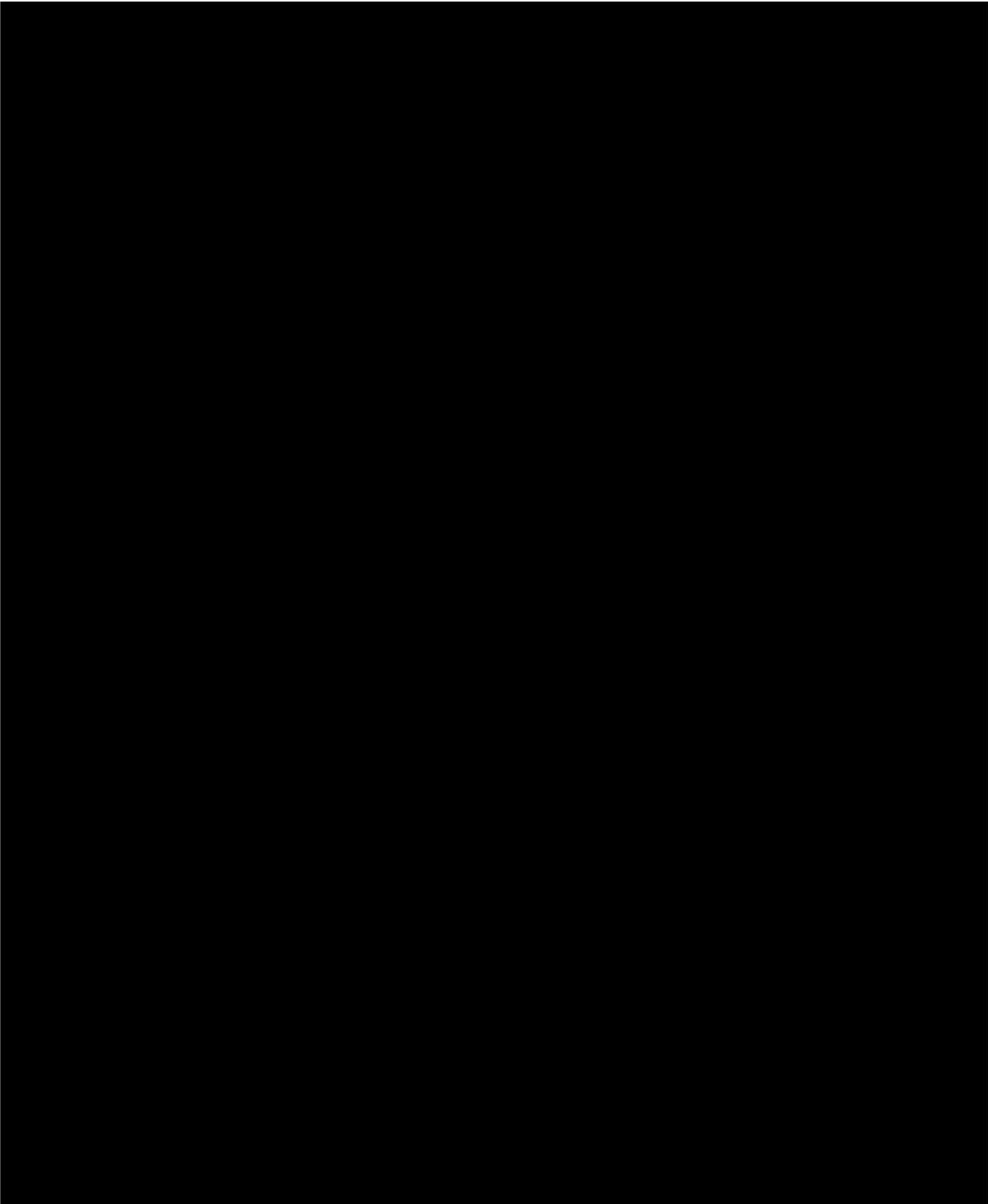
4.5 イピリムマブ製造工程全体でのウイルスクリアランス

イピリムマブ製造工程中の 4 つのウイルスクリアランス工程についての検討結果により、4 種のモデルウイルスのクリアランス能が示された。本試験の結果の要約を Table 4.5-1 に示す。

Table 4.5-1: イピリムマブ製造工程全体におけるウイルスクリアランス

| 工程 | A-MuLV | HSV-1 | PPV | Reo-3 |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ウイルス不活化 | > [REDACTED] | > [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | > [REDACTED] | [REDACTED] | > [REDACTED] |
| ウイルスろ過 | > [REDACTED] | > [REDACTED] | > [REDACTED] | > [REDACTED] |
| 最小ウイルスクリアランス合計 | > 17.43 ^b | > 15.67 ^c | > 10.66 ^d | > 11.87 ^e |

- a [REDACTED]
- b ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] ウイルスろ過でのウイルスクリアランスの合計
- c ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] ウイルスろ過でのウイルスクリアランスの合計
- d [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] ウイルスろ過でのウイルスクリアランスの合計
- e [REDACTED] 及び [REDACTED] ウイルスろ過でのウイルスクリアランスの合計



第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|----------------|-------|------------------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.S | Drug Substance | ■■■■■ | 19■■年■■月～ 実施中 | 海外 | 社内報 | 評価 |

3.2.P 製剤

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--------------|-------|------------------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.P | Drug Product | ■■■■■ | 19■■年■■月～ 実施中 | 海外 | 社内報 | 評価 |

3.2.A その他

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|------------|-------|--------|---------------|-----|-----------|
| 3.2.A | Appendices | ■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 評価 |

3.2.R 各極の要求資料
(該当なし)

3.3 参考文献
(該当なし)

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|------------|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.1-1 | (MDX-010-008-R) Human Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody Cell Line Development | ■■■■■■■■■■ | 19■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | (STR-131) Binding of Ipilimumab (MDX-010) to Human FcγRI/CD64, FcγRIIA/CD32a and FcγRIII/CD16 Determined by ELISA | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | (MDX-010-006-R) MDX -010-Mediated Effector Function In Vitro | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | (930025694) Effect of Ipilimumab on Complement-Dependent Cytotoxicity | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | (930023602) The Effect of Ipilimumab (MDX-010) on Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | (MDX-010-015-SR) Activity of MDX-010 Antibodies Derived from ■■■■■■■■■■ and ■■■■■■■■■■ in Cytotoxicity Assays | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-7 | (MDX-010-005-R) Effects of Human Anti-CTLA-4 Administration on Unstaged MC38 Tumors in hCTLA-4 Transgenic Mice | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | (930031729) Monoclonal Antibody Adjuvants for the Improvement of DNA Vaccines | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Study Report - Memo 01 | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Study Report - Memo 02 | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Study Report - Memo 03 | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| 4.2.1.1-9 | (TIB-06-001) Effect of BMS-734016, BMS-663513 or their Combination, on the Immune Responses to Simian Immunodeficiency Virus DNA Test Antigens | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

| | | | | | | |
|------------|--|--|---------------------|----|-----|----|
| 4.2.1.1-10 | (TIB-006-001) Peripheral Blood Long Term Immunophenotyping in Cynomolgus Monkeys After Treatment with Ipilimumab (BMS-734016), BMS-663513, Alone or in Combination, During Concurrent Treatment with Simian Immunodeficiency Virus (SIV) DNA Test Antigens | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.1-11 | (930021444) Ipilimumab (BMS-734016): Exploratory In Vitro Activation and Cell-Surface Binding Using Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Tissues Study Report Amendment 01 | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-12 | (MDX-010-013-R) Cross-Reactivity of MDX-010 to CTLA-4 from Multiple Species | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-13 | (930019518) Summary of MDX-010 SPR Experiments: Cross Reactivity with Rat CTLA-4-Ig | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-14 | (930019520) Preliminary Analysis of Dose Response MDX-010 Binding to Human CTLA4-Ig and Mouse CTLA4-Fc Surfaces by Biacore | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-15 | (MDX-1106/010-002-R) PD-1 and CTLA-4 Blockade in the Murine MC38 Colon Adenocarcinoma Model | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-16 | (MDX-1106/010-003-R) PD-1 and CTLA-4 Blockade in the Murine CT26 Colon Adenocarcinoma Model | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-17 | (MDX-1106/010-004-R) PD-1 and CTLA-4 Blockade in the Murine SA1/N Fibrosarcoma Model | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-18 | (MDX-1106/010-005-R) Tumor Response to PD-1 and CTLA-4 Blockade in Murine B16-F10 Melanoma and J558 Myeloma Models | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-19 | (MDX-1106/010-006-R) Effects of Combined PD-1 and CTLA-4 Blockade in the Murine FcγRIIb-/- Autoimmune Model | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-20 | (MDX-1106/010-007-R) Effects of Combined Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies in the Murine NOD Autoimmune Model | ■■■■■■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |

| | | | | | | |
|------------|---|--|---|----|-----|----|
| 4.2.1.1-21 | (930031040) Activity of Antibodies to CTLA-4, CD137 and their Combination in Murine Models of Colitis | | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-22 | (930031045) Antitumor Activity of Antibodies to CTLA-4, CD137 or Their Combination in Murine Tumor Models | | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-23 | (930043090) 3.2.S.3.1.7.4 CTLA-4 Binding Kinetics (ipilimumab,) | | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.1.1-24 | (MDX-010-011-R) Physicochemical Characterization of MDX-010 | | - | 海外 | 社内報 | 参考 |

4.2.1.2 副次的薬理試験
(該当なし)

4.2.1.3 安全性薬理試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|--------------------------|--|----|--------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.3-1 (4.2.1.1-9) | (TIB-06-001) Effect of BMS-734016, BMS-663513 or their Combination, on the Immune Responses to Simian Immunodeficiency Virus DNA Test Antigens | | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|--------------------------|---|----|--------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.1.4-1 (4.2.1.1-9) | (TIB-06-001) Effect of BMS-734016, BMS-663513 or their Combination on the Immune Responses to Simian Immunodeficiency Virus DNA Test Antigens | | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.4-2 (4.2.1.1-8) | (930031729) Monoclonal Antibody Adjuvants for the Improvement of DNA Vaccines | | 20 年 月 ~ 20 年 月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

| | | | | | | |
|---------------------------|--|--|---------------------|----|-----|----|
| 4.2.1.4-3 (4.2.1.1-10) | (TIB-006-001) Peripheral Blood Long Term Immunophenotyping in Cynomolgus Monkeys After Treatment with Ipilimumab (BMS-734016), BMS-663513, alone or in Combination, During Concurrent Treatment with Simian Immunodeficiency Virus (SIV) DNA Test Antigens | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.1.4-4 | (MDX-010-001-R) Effects of Anti-CTLA-4 and Dexamethasone in a Therapeutic SA1/N Tumor Model | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|-----------|--|--|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.1-1 | (1477-00) Flow Cytometric Analysis for Monkey Pharmacokinetics of 10D1.3 | ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.1-2 | (VR1794) MDX-010 Pharmacokinetics Assay Monkey or Human Plasma Validation Report | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Amendment No.1 to MDX-010 pharmacokinetics assay monkey or human plasma validation report | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Amendment No.2 to MDX-010 pharmacokinetics assay monkey or human plasma validation report | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Standard Test Method 1693 (Versions 0-5), MDX-010 Pharmacokinetics ELISA | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| 4.2.2.1-3 | (■■■■) 267.3 Quantitative Determination of BMS-734016 (ipilimumab) in Cynomolgus Monkey Serum by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) | ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | ■■■■ Method Report ■■■■ 267.3 Version 1.01, BMS-734016 ELISA in cynomologus monkey serum | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Addendum No.1 to the validation report | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Addendum No.2 to the validation report | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Amendment No.1 to the addendum No.1 | ■■■■■■■■■■ | | | | |
| | Amendment No.1 to the addendum No.2 | ■■■■■■■■■■ | | | | |

| | | | | | | |
|-----------|---|--|-----------------------|----|-----|----|
| 4.2.2.1-4 | (██████267.5) Quantitative Determination of BMS-734016 (Ipilimumab) in Cynomolgus Monkey Sodium Heparin Plasma by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) | ██████████ ██████████ ██████████ | 20██年██月～ 20██年██月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | ██████ method ██████ 267.5, BMS-734016 (Ipilimumab) ELISA in cynomolgus monkey sodium heparin plasma | ██████████ ██████████ | | | | |
| 4.2.2.1-5 | (VR1771) MDX010 Anti-MDX010 Antibody Formation Assay Monkey and Human Plasma Validation Report | ██████████ ██████████ | 20██年██月～ 20██年██月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Standard Test Method 1699 (Versions 0-5), ELISA Detection of anti-MDX-010 Antibody Response | ██████████ | | | | |
| 4.2.2.1-6 | (██████3022) Validation of an Immunoassay for the Evaluation of anti-MDX-010 Antibody Responses in Human Subjects | ██████████ | 20██年██月～ 20██年██月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | ██████████ 3022 (Version 0-1), Bridge ELISA method for the detection of anti-MDX-010 antibodies | ██████████ | | | | |
| 4.2.2.1-7 | (930021595) Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of BMS-734016 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum | ██████████ ██████████ ██████ | 20██年██月～ 20██年██月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | ██████ Method Report ██████ 14.3, Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of anti-BMS-734016 Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum | ██████████ ██████ | | | | |

4.2.2.2 吸収

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|--------------------------|--|------------|-----------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.2-1 (4.2.3.2-7) | (██████-1416-128) A Repeated Dose Toxicity and Efficacy Study MDX-010 or MDX-010 ██████ in Combination with HBsAg and SKMel Vaccines in Cynomolgus Monkeys | ██████████ | 20██年██月～ 20██年██月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Amendment No.1 to the report | ██████████ | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------|----|-----|----|
| 4.2.2.2-2 (4.2.3.7.7-1) | (DS07167) Single-Dose Intravenous Exploratory Pharmacokinetics Comparability Study in Monkeys Amendment No.1 to the report | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.2-3 (4.2.3.2-2) | ■■■■-0919-128) ■■■■■■ Study 0919-128; A 2-Week Toxicity Study of Human Anti-CTLA4 Administered by Intravenous Intravenous Injection to Cynomolgus Monkey | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.2-4 (4.2.3.2-3) | (7114-100) 14-Day Intravenous Toxicity Study with mAB 10D1 in Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.2-5 (4.2.3.2-4) | (DS06064) BMS-663513 and BMS-734016: One-month Intravenous Combination Toxicity Study in Monkeys | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.2-6 (4.2.3.7.7-2) | ■■■■00106) A 4-Week Combination Toxicity Study of MDX-010 and MDX-1106 Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys with a 1-Month Recovery Period | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.2.2-7 (4.2.3.2-5) | ■■■■-0992-128) An Immunogenic Study Following Combined Intravenous/Intramuscular Administration of MAb10D1/HBsAg, Retrospectively, to Cynomolgus Monkey | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.2-8 (4.2.3.2-6) | ■■■■00006) An Investigative Repeat-Dose Toxicity and Efficacy Study of MDX-010, 4C5 and 5H1 in Combination with HBsAg, DNP-Ficoll and SKMel Immunostimulants Following Three Monthly Administrations | ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.2-9 (4.2.1.1-9) | (TIB-06-001) Effect of BMS-734016, BMS-663513 or their Combination, on the Immune Responses to Simian Immunodeficiency Virus DNA Test Antigens | ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.2.2-10 (4.2.3.2-8) | (01-3460) MDX-CTLA4: A 6-Month Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

4.2.2.3 分布

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|----------------------------|---|-------|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.2.3.1 (4.2.3.5.3-1) | (DN10020) Intravenous study of pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys with a 6-month postnatal evaluation | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

4.2.2.4 代謝
(該当なし)

4.2.2.5 排泄
(該当なし)

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
(該当なし)

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
(該当なし)

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験
(該当なし)

4.2.3.2 反復投与毒性試験

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|-------|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.2-1 | (126-002) Repeated Dose Toxicity Study of Anti-CTLA4/10D1 Administered via Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 19■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | ■■■■-0919-128) ■■■■■ Study 0919-128; A 2-Week Toxicity Study of Human Anti-CTLA4 Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

| | | | | | | |
|-----------|--|-------|---------------------|----|-----|----|
| 4.2.3.2-3 | (7114-100) 14-Day Intravenous Toxicity Study with mAb 10D1 in Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.2-4 | (DS06064) BMS-663513 and BMS-734016: One-month Intravenous Combination Toxicity Study in Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.2-5 | (■■■■-0992-128) An Immunogenic Study Following Combined Intravenous/Intramuscular Administration of MAb10D1/HBsAg, Respectively, to Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.2-6 | (SUV00006) An Investigative Repeat-Dose Toxicity and Efficacy Study of MDX-010, 4C5 and 5H1 in Combination with HBsAg, DNP-Ficoll and SKMel Immunostimulants Following Three Monthly Administrations | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.2-7 | (■■■■-1416-128) A Repeated Dose Toxicity and Efficacy Study of MDX-010 or MDX-010-■■■■ in Combination with HBsAg and SKMel Vaccines in Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Amendment No.1 to the report | ■■■■■ | | | | |
| 4.2.3.2-8 | (01-3460) MDX-CTLA4: A 6-Month Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験
(該当なし)4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験
(該当なし)

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
(該当なし)4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
(該当なし)

4.2.3.4.3 その他の試験
(該当なし)

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
(該当なし)

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
(該当なし)

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|-------------|---|-------|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.5.3-1 | (DN10020) Ipilimumab(BMS-734016): intravenous study of pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys with a 6-month postnatal evaluation | ■■■■■ | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | Interim report | ■■■■■ | | | | |

4.2.3.6 局所刺激性試験
(該当なし)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
(該当なし)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
(該当なし)

4.2.3.7.4 依存性試験
(該当なし)

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.7 その他の試験

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|-------------|---|-------|-----------------------|---------------|-----|-----------|
| 4.2.3.7.7-1 | (DS07167) Single-Dose Intravenous Exploratory Pharmacokinetics Comparability Study in Monkeys Amendment No.1 to the report | ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2 | (■■■■00106) A 4-Week Combination Toxicity Study of MDX-010 and MDX-1106 Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 1-Month Recovery Period | ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3 | (■■■■578) Cross-Reactivity of Fluoresceinated, Human Monoclonal Antibody 10D1 with Normal Human Tissues | ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-4 | (■■■■933) Cross-reactivity Study of Fluoresceinated MDX-010 with Limited Normal Human Tissues | ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-5 | (DS05067) BMS-734016 (MDX-010): Comparative Tissue-Binding Study with Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Tissues | ■■■■■ | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-6 | (930034490) BMS-663513 and Ipilimumab: Exploratory In Vitro Proliferation and Cytokine Release Assessment Using Human Peripheral-Blood Mononuclear Cells | ■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-7 | (MDX-1106/010-008-R) Effect of Combined MDX-1106 and Ipilimumab Treatment on ExVivo Cytokine Release in Human Peripheral Blood Cells | ■■■■■ | - | 海外 | 社内報 | 参考 |

4.3 参考文献

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|--|--------|---------------|---|-----------|
| | Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. | Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. | - | 海外 | Cancer Immunol Immunother 2006; 55:717-727. | - |
| | Regulation of surface and intracellular expression of CTLA4 on mouse T cells. | Alegre ML, Noel PJ, Eisfelder BJ, et al. | - | 海外 | J Immunol. 1996; 157:4762-4770. | - |
| | Expression and function of CTLA-4 in Th1 and Th2 cells. | Alegre ML, Shiels H, Thompson CB, et al. | - | 海外 | J Immunol. 1998; 161(7):3347-3356. | - |
| | Cancer Facts and Figures 2009. | American Cancer Society. | - | 海外 | American Cancer Society website. Available at: http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2009.asp . Accessed on 19-Jan-2010. | - |
| | Placental site involution. | Anderson WR, Davis J. | - | 海外 | Am J Obstet Gynecol. 1968; 102:23-33. | - |
| | Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4. | Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. | - | 海外 | J Clin Oncol. 2005; 23(25):6043-6053. | - |
| | Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. | Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. | - | 海外 | Arthritis Rheum. 2006; 54(12):3782-3789. | - |
| | Biophysical Characterization of Protein Reagents Used in MDX-010 SPR Experiments, Memo Report. | ██████████ | - | 海外 | Bristol-Myers Squibb Company ██████████. BMS Document Control Number 930019505. | - |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|----|--|---|
| | Suppressive properties of human CD4+CD25+ regulatory T cells are dependent on CTLA-4 expression. | Birebent B, Lorho R, Lechartier H, et al. | - | 海外 | Eur J Immunol. 2004; 34(12):3485-3496. | - |
| | Incidental lesions in nonhuman primate placentae. | Bunton TE. | - | 海外 | Vet. Pathol. 1986; 23:431-438. | - |
| | Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. | Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. | - | 海外 | Immunity. 1997; 7(6):885-895. | - |
| | Cancer of the Uterus - Its Pathology, Symptomatology, Diagnosis, and Treatment, also The Pathology of Diseases of the Endometrium. | Cullen TS. | - | 海外 | D. Appleton and Company, 1900. | - |
| | Two distinct pathways of immuno-modulation improve potency of p53 immunization in rejecting established tumors. | Daftarian P, Song, GY, Ali S, et al. | - | 海外 | Cancer Res. 2004; 64(15):5407-5414. | - |
| | Physiological parameters in laboratory animals and humans. | Davies B, Morris T. | - | 海外 | Pharm Res. 1993; 10:1093-1095. | - |
| | Generation of antitumor immunity by cytotoxic T lymphocyte epitope peptide vaccination, CpG-oligodeoxynucleotide adjuvant, and CTLA-4 | Davila E, Kennedy R, Celis E. | - | 海外 | Cancer Res. 2003; 63(12):3281-3288. | - |
| | Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. | Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. | - | 海外 | Clin Cancer Res. 2005; 11(2 Pt 1):728-734. | - |
| | CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. | Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. | - | 海外 | Nat Immunol. 2002; 3(7):611-618. | - |
| | CTLA-4 blockade enhances the therapeutic effect of an attenuated poxvirus vaccine targeting p53 in an established murine tumor model. | Espenschied J, Lamont J, Longmate J, et al. | - | 海外 | J Immunol. 2003; 170(6):3401-3407. | - |
| | Toxicology studies to support clinical development of tremelimumab, a cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) blocking monoclonal antibody (abstr 2322). | Finch G, Hanson D, Wang F, et al. | - | 海外 | Society of Toxicology, Seattle, WA; 2008. The Toxicologist. 2008; 102(No. S-1): 478. | - |
| | Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn. | Ghetie V, Ward ES. | - | 海外 | Annu Rev Immunol. 2000; 18:739-766. | - |

| | | | | | |
|--|---|---|----|---|---|
| Unresponsive CD4+ T lymphocytes from Leishmania chagasi-infected mice increase cytokine production and mediate parasite killing after blockade of B7-1/CTLA-4 molecular pathway. | Gomes NA, Barreto-de-Souza V, Wilson ME, et al. | - | 海外 | J Infect Dis. 1998; 178(6):1847-1851. | - |
| Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, May 2001. | - | - | 海外 | US Food and Drug Administration. | - |
| Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. (CHMP/EWP/89249/2004), 24 Jan 2007. | - | - | 海外 | European Medicines Agency. | - |
| CTLA-4 blockade in vivo promotes the generation of short-lived effector CD8 T cells and a more persistent central memory CD4 T cell response. | Hokey DA, Yan J, Hirao LA, et al. | - | 海外 | J Med Primatol. 2008;37 (Suppl 2):62-68. | - |
| Humira® (adalimumab) Product Label. | - | - | 海外 | Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064. 2008. | - |
| Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic model using CTLA-4 blockade. | Hurwitz AA, Foster BA, Kwon ED, et al. | - | 海外 | Cancer Res. 2000; 60(9):2444-2448. | - |
| CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of an experimental mammary carcinoma. | Hurwitz AA, Yu TF, Leach DR, et al. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95(17):10067-10071. | - |
| Handbook of Placental Pathology. | Joshi V. | - | 海外 | IGAKU-SHOIN, 1994. | - |
| The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. | Junghans RP, Anderson CL. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 5512-5516. | - |
| Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. | Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. | - | 海外 | Science. 2006; 313(5787):670-673. | - |
| The CTLA-4 gene is expressed in placental fibroblasts. | Kaufman KA, Bowen JA, Tsai AF, et al. | - | 海外 | Mol Hum Reprod. 1999; 5(1):84-87. | - |
| Antigen-dependent clonal expansion of a trace population of antigen-specific CD4+ T cells in vivo is dependent on CD28 costimulation and inhibited by CTLA-4. | Kearney ER, Walunas TL, Karr RW, et al. | - | 海外 | J Immunol. 1995; 155(3):1032-1036. | - |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|----|---|---|
| | Activity and safety of CTLA-4 blockade combined with vaccines in cynomolgus macaques. | Keler T, Halk E, Vitale L, et al. | - | 海外 | J Immunol. 2003; 171(11):6251-6259. | - |
| | Preterm Birth, Infection, and Inflammation Advances From the Study of Animal Models. | Kemp MW, Saito M, Newnham JP, et al. | - | 海外 | Reprod Sci. 2010; 17(7):619-628. | - |
| | Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating FoxP3+CD25+CD4+ regulatory T cells. | Ko K, Yamazaki S, Nakamura K, et al. | - | 国内 | J Exp Med. 2005; 202:885-891. | - |
| | Combination therapy with anti-CTL antigen-4 and anti-4-1BB antibodies enhances cancer immunity and reduces autoimmunity. | Kocak E, Lute K, Chang X, et al. | - | 海外 | Cancer Res. 2006; 66(14):7276-7284. | - |
| | Human CTLA-4 Antibodies and Their Uses | Korman AJ, Halk EL, Lonberg N. | - | 海外 | 15 Sept 2005. US patent 2005/0201994A1. | - |
| | Tumor immunotherapy: Preclinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies. | Korman A, Yellin M, Keler T. | - | 海外 | Curr Opin Investig Drugs. 2005; 6(6):582-591. | - |
| | CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. | Krummel MF, Allison JP. | - | 海外 | J Exp Med. 1995; 182(2):459-465. | - |
| | CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. | Krummel MF, Allison JP. | - | 海外 | J Exp Med. 1996; 183(6):2533-2540. | - |
| | Superantigen responses and co-stimulation: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on T cell expansion in vitro and in vivo. | Krummel MF, Sullivan TJ, Allison JP. | - | 海外 | Int Immunol. 1996; 8(4):519-523. | - |
| | Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. | Kurman RJ. | - | 海外 | 5th ed. Springer, 2002. | - |
| | Elimination of residual metastatic prostate cancer after surgery and adjunctive cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade immunotherapy. | Kwon ED, Foster BA, Hurwitz AA, et al. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96(26):15074-15079. | - |
| | Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. | Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, et al. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(15):8099-8103. | - |

| | | | | | |
|--|--|---|----|--|---|
| Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. | Leach DR, Krummel MF, Allison JP. | - | 海外 | Science. 1996; 271:1734-1736. | - |
| Anti-programmed death-1 synergizes with granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor cell immunotherapy providing therapeutic benefit to mice with established tumors. | Li B, VanRoey M, Wang C, et al. | - | 海外 | Clin Cancer Res. 2009; 15(5):1623-1634. | - |
| CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4+ICOS γ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. | Liakou CI, Kamat A, Tang DN, et al. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(39):14987-14992. | - |
| Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. | Lin YS, Nguyen C, Mendoza J-L, et al. | - | 海外 | J Pharm Exp Ther. 1999; 288(1): 371-378. | - |
| Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. | Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, et al. | - | 海外 | Immunity. 1996; 4(6):535-543. | - |
| Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) regulates the unfolding of autoimmune diabetes. | Lühder F, Höglund P, Allison JP, et al. | - | 海外 | J Exp Med. 1998; 187(3):427-432. | - |
| Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. | Maker AV, Attia P, Rosenberg SA. | - | 海外 | J Immunol. 2005; 175(11):7746-7754. | - |
| Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. | Maker AV, Yang JC, Sherry RM, et al. | - | 海外 | J Immunother. 2006; 29:455-463. | - |
| Anti-human CTLA-4 monoclonal antibody promotes T-cell expansion and immunity in a hu-PBL-SCID model: a new method for preclinical screening of costimulatory monoclonal antibodies. | May KF Jr, Roychowdhury S, Bhatt D, et al. | - | 海外 | Blood. 2005; 105(3):1114-1120. | - |
| Infusion reactions and their management. | Mayer L, Young Y. | - | 海外 | Gastroenterol Clin N Am. 2006; 35:857-866. | - |
| CTLA-4 down-regulates the protective anticryptococcal cell-mediated immune response. | McGaha T, Murphy JW. | - | 海外 | Infect Immun. 2000; 68(8):4624-4630. | - |
| Allergic reactions occurring during anaesthesia. | Mertes PM, Laxenaire MC. | - | 海外 | Eur J Anaesthesiol. 2002; 19(4):240-262. | - |

| | | | | | | |
|--|--|---|---|----|---|---|
| | The effect of a therapeutic dendritic cell-based cancer vaccination depends on the blockage of CTLA-4 signaling. | Met Ö, Wang M, Pedersen AE, et al. | - | 海外 | Cancer Lett. 2006; 231(2):247-256. | - |
| | Adverse effects of intravenous immunoglobulin. | Misbah SA, Chapel HM. | - | 海外 | Drug Safety. 1993; 9(4):254-262. | - |
| | Realization of the therapeutic potential of CTLA-4 blockade in low-dose chemotherapy-treated tumor-bearing mice. | Mokyr MB, Kalinichenko T, Gorelik L, et al. | - | 海外 | Cancer Res. 1998; 58(23):5301-5304. | - |
| | The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. | Muglia LJ and Katz M. | - | 海外 | N Engl J Med. 2010; 362: 529-535. | - |
| | Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. | Niwa R, Sakurada M, Kobayashi Y, et al. | - | 国内 | Clin Cancer Res. 2004; 10(18 Pt 1):6248-6255. | - |
| | Cardiovascular and respiratory responses to ketamine hydrochloride in the rhesus monkey (<i>Macaca mulatta</i>). | Ochsner AJ. | - | 海外 | Lab Anim Sci. 1977; 27(1):69-71. | - |
| | A pilot study of CTLA-4 blockade after cancer vaccine failure in patients with advanced malignancy. | O'Mahony D, Morris JC, Quinn C, et al. | - | 海外 | Clin Cancer Res. 2007; 13(3):958-964. | - |
| | The anti-tumor activity of anti-CTLA-4 is mediated through its induction of IFN γ . | Paradis TJ, Floyd E, Burkwit J, et al. | - | 海外 | Cancer Immunol Immunother. 2001; 50:125-133. | - |
| | Treatment of transplanted CT26 tumour with dendritic cell vaccine in combination with blockade of vascular endothelial growth factor receptor 2 and CTLA 4. | Pedersen AE, Buus S, Claesson MH. | - | 海外 | Cancer Lett. 2006; 235(2):229-238. | - |
| | Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. | Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. | - | 海外 | J Exp Med. 2009. 206(8):1717-1725. | - |
| | Induction of peripheral T cell tolerance in vivo requires CTLA-4 engagement. | Perez VL, Parijs LV, Biuckians A, et al. | - | 海外 | Immunity. 1997; 6(4):411-417. | - |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|----|---|---|
| | CTLA-4 blockade enhances clinical disease and cytokine production during experimental allergic encephalomyelitis. | Perrin PJ, Maldonado JH, Davis TA, et al. | - | 海外 | J Immunol. 1996; 157(4):1333-1336. | - |
| | Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. | Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, et al. | - | 海外 | Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(14):8372-8377. | - |
| | Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. | Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, et al. | - | 海外 | J of Neuroimmunology. 2000; 109(1):30-33. | - |
| | High concentrations of therapeutic IgG1 antibodies are needed to compensate for inhibition of antibody-dependent cellular cytotoxicity by excess endogenous immunoglobulin G. | Preithner S, Elm S, Lippold S, et al. | - | 海外 | Mol Immunol. 2006; 43(8):1183-1193. | - |
| | Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo. | Read S, Greenwald R, Izcue A, et al. | - | 海外 | J Immunol. 2006; 177(7):4376-4383. | - |
| | Modulation of susceptibility to HIV-1 infection by the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 costimulatory molecule. | Riley JL, Schlienger K. | - | 海外 | J Exp Med. 2000; 191(11):1987-1997. | - |
| | The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. | Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. | - | 海外 | Seminars in Reproductive Medicine. 2007; 25(1):21-39. | - |
| | CTLA-4 blockade augments human T lymphocyte-mediated suppression of lung tumor xenografts in SCID mice. | Sabel MS, Hess SD, Egilmez NK, et al. | - | 海外 | Cancer Immunol Immunother. 2005; 54(10):944-952. | - |
| | Autoimmunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. | Sanderson K, Scotland R, Lee P, et al. | - | 海外 | J Clin Oncol. 2005; 23(4):741-750. | - |
| | Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells. | Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. | - | 海外 | Cancer Immunol Res. 2013; 1(1):32-42. | - |
| | Postpartum regeneration of the human endometrium. | Sharman A. | - | 海外 | J Anat. 1953; 87:1-14. | - |

| | | | | | |
|---|--|---|----|--|---|
| Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcγ ₃ and antibody-dependent cellular toxicity. | Shields RL, Lai J, Keck R, et al. | - | 海外 | J Biol Chem. 2002; 277(30):26733-26740. | - |
| CTLA-4 blockade reverses CD8 ⁺ T cell tolerance to tumor by a CD4 ⁺ T cell- and IL-2-dependent mechanism. | Shrikant P, Khoruts A, Mescher MF. | - | 海外 | Immunity. 1999; 11(4):483-493. | - |
| Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. | Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. | - | 海外 | J Exp Med. 2013; 210(9):1695-1710. | - |
| Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. | Soetens FM. | - | 海外 | Acta Anaesthesiol Belg. 2004; 55(3):229-237. | - |
| Evaluation of LD50 of some polyaminocarboxylic acids used as chelating drugs in metal intoxication. | Srivastava RC, Dwivedi PP, Behari JR, et al. | - | 海外 | Toxicol Lett. 1986; 32:37-40. | - |
| "Cytokine Storm" in the Phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: Better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. | Stebbins R, Findlay L, Edwards C, et al. | - | 海外 | J Immunol. 2007; 179:3325-3331. | - |
| Histology for Pathologists. | Sternberg SS. | - | 海外 | 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1997. | - |
| Cytokine storm in a Phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. | Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. | - | 海外 | N Engl J Med. 2006; 355:1018-1028. | - |
| Pharmacology of cardiac potassium channels. | Tamargo J, Caballero R, Gomez R, et al. | - | 海外 | Cardiovasc Res. 2004; 62(1):9-33. | - |
| Chelation in metal intoxication XVII: Antidotal efficacy of polyaminocarboxylic acids on acute chromate toxicity. | Tandon SK, Srivastava L. | - | 海外 | Arch Toxicol. 1985; 57:212-213. | - |
| Pharmacokinetic Aspects of Biotechnology Products. | Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. | - | 海外 | J Pharmaceut Sci. 2004; 93:2184-2204. | - |
| Regulation of antibody-dependent cellular cytotoxicity by IgG intrinsic and apparent affinity for target antigen. | Tang Y, Lou J, Alpaugh RK, et al. | - | 海外 | J Immunol. 2007; 179(5):2815-2823. | - |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|----|-------------------------------------|---|
| | Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. | Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. | - | 海外 | Immunity. 1995; 3(5):541-547. | - |
| | Transmission disequilibrium of maternally-inherited CTLA-4 microsatellite alleles in idiopathic recurrent miscarriage. | Tsai AF, Kaufman KA, Walker MA, et al. | - | 海外 | J Repro Immunol. 1998; 40:147-157. | - |
| | Human CTLA-4 is expressed in situ on T lymphocytes in germinal centers, in cutaneous graft-versus-host disease, and in Hodgkin's disease. | Vandenborre K, Delabie J, Boogaerts MA, et al. | - | 海外 | Am J Pathol. 1998; 152(4):963-973. | - |
| | Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. | van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. | - | 海外 | J Exp Med. 1999; 190(3):355-366. | - |
| | The impact of antigen density and antibody affinity on antibody-dependent cellular cytotoxicity: relevance for immunotherapy of carcinomas. | Velders MP, van Rhijn CM, Oskam E, et al. | - | 海外 | Br J Cancer. 1998; 78(4):478-483. | - |
| | CTLA-4 ligation blocks CD28-dependent T cell activation. | Walunas TL, Bakker CY, Bluestone JA. | - | 海外 | J Exp Med. 1996; 183(6):2541-2550. | - |
| | CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. | Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. | - | 海外 | Immunity. 1994; 1(5):405-413. | - |
| | Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. | Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. | - | 海外 | Science. 1995; 270(5238):985-988. | - |
| | Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? | Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. | - | 海外 | Immunol Today. 1993; 14(7):353-356. | - |
| | CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. | Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. | - | 海外 | Science. 2008; 322(5899):271-275. | - |

| | | | | | | |
|--------|--|---|---|----|--|---|
| | Potential effects of antibody induction by protein drugs. | Working PK. | - | 海外 | In: Ferraiolo BL, Mohler MA, Gloff CA, eds. Protein Pharmacokinetics and Metabolism. New York: Plenum Press, 1992, pp 73-92. | - |
| | In vivo expression of the CTLA4 inhibitory receptor in malignant and reactive cells from human lymphomas. | Xerri L, Devillard E, Hassoun J, et al. | - | 海外 | J Pathol. 1997; 183(2):182-187. | - |
| | Enhanced induction of antitumor T-cell responses by cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 blockade: the effect is manifested only at the restricted tumor-bearing stages. | Yang YF, Zou JP, Mu J, et al. | - | 海外 | Cancer Res. 1997; 57(18):4036-4041. | - |
| | Ischemic brain damage after ketamine and xylazine treatment in a young laboratory monkey (<i>Macaca fascicularis</i>). | Yoshizawa K, Oishi Y, Matsumoto M, et al. | - | 海外 | Contemp Top Lab Anim Sci. 2005; 44(5):19-24. | - |
| | Zenapax® (daclizumab) Product Label. | - | - | 海外 | Roche, Nutley, NJ. 2005. | - |
| | Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) blockade enhances incidence and severity of experimental autoimmune neuritis in resistant mice. | Zhu J, Zou LP, Zhu SW, et al. | - | 海外 | J Neuroimmunol. 2001; 115(1-2):111-117. | - |
| (添付せず) | アービタックス®注射液100mg (セツキシマブ) 添付文書, 第6版.2013. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | アバスチン®点滴静注用100mg/4mL, アバスチン®点滴静注用400mg/16mL (ベバシズマブ) 添付文書, 第15版. 2013. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | 塩酸. In, 医薬品添加物事典2007. | 日本医薬品添加剤協会 ed. 薬事日報社, Tokyo. | - | 国内 | 医薬品添加物事典2007; 45. | - |
| (添付せず) | エンブレル®皮下注25mgシリンジ0.5mL, エンブレル®皮下注50mgシリンジ1.0mL (エタネルセプト) 添付文書, 第14版. 2014. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | オレンシア®点滴静注用250mg (アバタセプト) 添付文書, 第4版. 2013. | - | - | 国内 | - | - |

| | | | | | | |
|--------|---|------------------------------|---|----|---|---|
| (添付せず) | ジエチレントリアミン五酢酸. In, 医薬品添加物事典2007. | 日本医薬品添加剤協会 ed. 薬事日報社, Tokyo. | - | 国内 | 医薬品添加物事典2007; 123-124. | - |
| (添付せず) | ジトリペンタートカル静注1000 mg/アエントリペンタート静注1055 mgに関する資料. | - | - | 国内 | 非臨床試験の概要文及び概要表 (NDA154-342), 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA); July, 2011 (CTD 2.6.6). | - |
| (添付せず) | 水酸化ナトリウム. In, 医薬品添加物事典2007. | 日本医薬品添加剤協会 ed. 薬事日報社, Tokyo. | - | 国内 | 医薬品添加物事典2007; 146-147. | - |
| (添付せず) | ハーセプチン®注射用60, ハーセプチン®注射用150 (トラスツズマブ) 添付文書, 第24版. 2014. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.4mL, ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.8mL (アダリムマブ) 添付文書, 第18版. 2014. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | リツキサン®注10mg/mL (リツキシマブ) 添付文書, 第17版. 2013. | - | - | 国内 | - | - |
| (添付せず) | レミケード®点滴静注用100 (インフリキシマブ) 添付文書, 第28版. 2014. | - | - | 国内 | - | - |

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|----------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | - | - | - | - | - |

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
(該当なし)

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.1.2-1 | (CA184087) A Randomized, Parallel, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics of Ipilimumab (BMS-734016) Process C to Process B in Subjects with Advanced Melanoma | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
(該当なし)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験報告書作 成日 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|---|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.1.4-1 | (930021725) MDX-010 Pharmacokinetics Assay Monkey or Human Plasma Validation Report (1794) | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930021725) Validation Report Amendment 01 (1794) | | | | | |
| | (930021725) Validation Report Amendment 02 (1794) | | | | | |
| | (930021725) Method Report (1693) | | | | | |

| | | | | | | |
|-----------|---|---|---------------------|----|-----|---|
| 5.3.1.4-2 | (930021722) Validation of an Immunoassay for the Quantitation of MDX-010 in Human Plasma (4656) (930021722) Validation Report for a Quantitative ELISA to Detect MDX-010 in Heparinized Human Plasma (4657) | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.1.4-3 | (930018662) Quantitative Determination of BMS-734016 (Ipilimumab) in Human Serum by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Validation Report (930018662) Validation Report Addendum 01 (930018662) Validation Report Addendum 02 (930018662) Validation Report Addendum 03 (930018662) Validation Report Addendum 04 (930018662) Validation Report Addendum 05 (930018662) Validation Report Addendum 06 (930018662) Validation Report Addendum 07 (930018662) Validation Report Addendum 08 (930018662) Validation Report Addendum 09 (930018662) Validation Report Addendum 10 (930018662) Validation Report Addendum 11 (930018662) Validation Report Addendum 12 (930018662) Validation Report Addendum 13 (930018662) Validation Report Addendum 14 (930018662) Validation Report Addendum 15 (930018662) Validation Report Amendment 01 (930018662) Method Report (930018662) Method Report v1.01 (930018662) Method Report v1.02 | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.1.4-4 | (930079094) Validation of a Cell-Based Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to BMS-734016 in human serum | - | 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |

| | | | | | | |
|-----------|---|---|---------------------|----|-----|---|
| 5.3.1.4-5 | (930041541) Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-MDX-010 Antibodies in Human Sodium Heparin Plasama | - | 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.1.4-6 | (930023865) Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of BMS-734016 Antibodies in Human Serum Validation Report | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930023865) Validation Report Addendum 01 | | | | | |
| | (930023865) Validation Report Addendum 02 | | | | | |
| | (930023865) Validation Report Addendum 03 | | | | | |
| | (930023865) Validation Report Addendum 04 | | | | | |
| | (930023865) Validation Report Addendum 05 | | | | | |
| | (930023865) Validation Report Addendum 06 | | | | | |
| | (930023865) Statistical Report Addendum 03 | | | | | |
| | (930078204) Method Report | | | | | |
| 5.3.1.4-7 | (930054538) Validation of a Drug Tolerant Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of anti-BMS-734016 Antibodies in Human Serum | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930054538) Validation Report Addendum 01 | | | | | |
| | (930054538) Validation Report Addendum 02 | | | | | |
| | (930054538) Validation Report Addendum 04 | | | | | |
| | (930054538) Validation Report Addendum 05 | | | | | |
| | (930054538) Validation Report Addendum 06 | | | | | |
| | (930054538) Validation Report Addendum 07 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 01 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 02 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 03 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 04 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 05 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 06 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 07 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 08 | | | | | |

| | | | | | | |
|------------|---|---|-----------------------|----|-----|---|
| | (930054538) Statistical Report Addendum 09 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 10 | | | | | |
| | (930054538) Statistical Report Addendum 11 | | | | | |
| | (930078229) Method Report | | | | | |
| 5.3.1.4-8 | (930025188) Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Neutralizing Anti-BMS-734016 (Anti-Ipilimumab) Antibodies in Human Serum | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930025188) Method Report | | | | | |
| 5.3.1.4-9 | (930021726) MDX-010 Anti-MDX-010 Antibody Formation Assay Monkey and Human Plasma Validation Report | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930021726) Validation Protocol | | | | | |
| | (930021726) Validation Test Method | | | | | |
| 5.3.1.4-10 | (930022049) Bridge ELISA Method for the Detection of anti-MDX-010 Antibodies | - | 20■■年 | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.1.4-11 | (930021621) Validation of an Immunoassay for the Evaluation of anti-MDX-010 Antibody Responses in Human Subjects | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | (930021621) Validation Protocol | | | | | |

- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
(該当なし)
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
(該当なし)
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
(該当なし)
- 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
(該当なし)

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|----|-----------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.3.2-1 | (MDX010-15) An Open-Label Pharmacokinetic and Safety Study of MDX-010 in Subjects with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Study Report | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 5.3.3.2-2 | (CA184007) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study Comparing the Safety of Ipilimumab Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Study Report (CA184007) Study Report Addendum 02 | - | 20■■年■■～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 5.3.3.2-3 | (CA184008) A Multi-center Single Arm Phase 2 Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Study Report (CA184008) Study Report Addendum 02 | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 5.3.3.2-4 | (CA184022) A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Study Report (CA184022) Study Report Addendum 02 | - | 20■■年■■月～ 20■■年■■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
(該当なし)

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
(該当なし)

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験報告書作 成日 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|---|----|--------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.3.5-1 | (930042350) Ipilimumab Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety in Subjects with Advanced Melanoma | - | 20■■年■月 | | 社内報 | - |
| 5.3.3.5-2 | (930057648) Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses in Previously Treated or Untreated Subjects with Advanced Melanoma | - | 20■■年■月 | | 社内報 | - |
| 5.3.3.5-3 | (930082362) Ipilimumab Population Pharmacokinetic and Exposure - Response Analyses in Previously Treated or Untreated Subjects with Advanced Melanoma | - | 20■■年■月 | | 社内報 | - |
| 5.3.3.5-4 | (930083072) Population Pharmacokinetic (PPK) Analysis for Ipilimumab in Non Japanese and Japanese Subjects with Advanced Melanoma or Lung Cancer | - | 20■■年■月 | | 社内報 | - |

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
(該当なし)

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.4.2-1 | (CA184004) An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Study Report (CA184004) Study Report Addendum 02 | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |

| | | | | | | |
|-----------|--|---|---------------------|----|-----|----|
| 5.3.4.2-2 | (930042307) Ipilimumab (BMS-734016/MDX-010) Absolute Lymphocyte Count (ALC) Report Study Report | - | 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.4.2-3 | (CA184078) A Randomized, Parallel, 3-Arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab on the Pharmacokinetics of Chemotherapy and the Effect of Chemotherapy on the Pharmacokinetics of Ipilimumab in Subjects with Untreated Advanced Melanoma Study Report | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| | (CA184078) Study Report Erratum | | | | | |
| | (CA184078) Study Report Addendum 01 | | | | | |

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|---|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.5.1-1 | (MDX010-20) A Randomized, Double-blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage Study Report | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | (MDX010-20) Data and Analysis Methods for Screen Failure Reasons in MDX010-20 | | | | | |
| | (MDX010-20) Study Report Addendum 01 | | | | | |
| 5.3.5.1-2 | (MDX010-08) A Randomized Study Comparing MDX-010 Alone or in Combination with DTIC in the Treatment of Patients with Chemotherapy Naïve Metastatic Melanoma Study Report | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 評価 |
| | (MDX010-08) Study Report Addendum 01 | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------|---|---|---------------------|----|-----|----|
| 5.3.5.1-3 (5.3.3.2-4) | (CA184022) A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Study Report (CA184022) Study Report Addendum 02 | - | | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 5.3.5.1-4 (5.3.4.2-1) | (CA184004) An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Study Report (CA184004) Study Report Addendum 02 | - | | 海外 | 社内報 | 評価 |
| 5.3.5.1-5 | (CA184024) A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX010) vs. Dacarbazine with Placebo Study Report - Part 1 (CA184024) Study Report Addendum 01 (CA184024) Analytical Report (BSR) | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.5.2-1 | (CA184396) Study Report : Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (CA184396) Study Report Addendum 01 | - | 20■■年■月～ 実施中 | 国内 | 社内報 | 評価 |
| 5.3.5.2-2 | (CA184113) Phase 1 Study of Ipilimumab (Bms-734016) in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Japanese Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Study Report | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 国内 | 社内報 | 評価 |

| | | | | | | |
|-----------|---|---|-----------------------|----|-----|----|
| 5.3.5.2-3 | (CA184202) Study Report : Phase 2 Study of Ipilimumab plus Dacarbazine in Japanese Patients with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma | - | 20██年██月～ 20██年██月 | 国内 | 社内報 | 参考 |
|-----------|---|---|-----------------------|----|-----|----|

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|--------------------------|---|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.5.3-1 (5.3.4.2-2) | (930042307) Ipilimumab (BMS-734016/MDX-010) Absolute Lymphocyte Count (ALC) Report Study Report | - | - | 海外 | 社内報 | - |
| 5.3.5.3-2 | (930048923) Meta-analysis of overall survival from literature publications and study MDX010-20 Study Report | - | - | 海外 | 社内報 | - |

5.3.5.4 その他の試験報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|---|----|---------------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.5.4-1 | (CA184041) A randomized, double-blind, parallel, three-arm, multicenter, Phase 2 trial evaluating the efficacy and safety of ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol/Paraplatin (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol/Paraplatin Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer Study Report (CA184041) Study Report Analytical Report (BSR) | - | 20■■年■月～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | 参考 |

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|---|----|-----------------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.6-1 | (CA184332) Study Report : A Multisite Retrospective Observational Study of US Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma Receiving Ipilimumab (Yervoy) as First-Line Therapy in a Community Practice Setting | - | 20■■年■月～ 実施中 | 海外 | 社内報 | 参考 |
| 5.3.6-2 | (CA184338) Study Report : A Multisite Retrospective Observational Study of US Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma Receiving Ipilimumab (Yervoy) as First-Line Therapy | - | 20■■年■月～ 実施中 | 海外 | 社内報 | 参考 |

| | | | | | | |
|--|--|---|-------------------------|----|-----|---|
| 5.3.6-3 | Periodic Safety Update Report 25-Mar-2011 to 24-Sep-2011 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | Periodic Safety Update Report 25-Sep-2011 to 24-Mar-2012 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | Periodic Safety Update Report 25-Mar-2012 to 24-Sep-2012 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | Periodic Benefit Risk Evaluation Report, 25-Sep-2012 to 24-Mar-2013 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | Periodic Benefit Risk Evaluation Report, EU Regional Appendix 25-Sep-2012 to 24-Mar-2013 | | | | | |
| | Periodic Benefit Risk Evaluation Report, 25-Mar-2013 to 24-Sep-2013 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| | Periodic Benefit Risk Evaluation Report, EU Regional Appendix 25-Mar-2013 to 24-Sep-2013 | | | | | |
| | Periodic Benefit Risk Evaluation Report, 25-Sep-2013 to 24-Mar-2014 | - | 20■■年■月 ～ 20■■年■月 | 海外 | 社内報 | - |
| Periodic Benefit Risk Evaluation Report, EU Regional Appendix 25-Sep-2013 to 24-Mar-2014 | | | | | | |

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|---------|------------------|----|--------|---------------|-----|-----------|
| 5.3.7-1 | 主要な臨床試験の症例一覧表 | - | - | 国内/海外 | 社内報 | - |
| 5.3.7-2 | 有害事象発現症例一覧表 | - | - | 国内/海外 | 社内報 | - |
| 5.3.7-3 | 重篤な有害事象発現症例一覧表 | - | - | 国内/海外 | 社内報 | - |
| 5.3.7-4 | 臨床検査値異常変動発現症例一覧表 | - | - | 国内/海外 | 社内報 | - |
| 5.3.7-5 | 臨床検査値の変動図 | - | - | 国内/海外 | 社内報 | - |

5.4 参考文献

| 添付資料 番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 実施場所 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/ 参考 |
|------------|--|--|--------|---------------|---|-----------|
| | Carboplatin dosing for adult Japanese patients. | Ando Y, Shimokata T, Yasuda Y, Hasegawa Y | - | 国内 | Nagoya journal of medical science. 2014-02;76:1-9. | |
| - | An immunogenic study following combined intravenous/intramuscular administration of MAb10D1/HBsAg, respectively, to cynomolgus monkeys (Study 0992-128), Report | - | - | 国外 | Sierra Biomedical, 20-Apr-2001. BMS Document Control No. 930009968. | |
| - | High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. | Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 1999; 17:2105-2116. | |
| - | Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. | Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2004; 22(6):1118-1125. | |
| - | Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. | Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2009; 27:6199-6206. | |
| - | Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) Plus Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma: the Olimersen Melanoma Study. | Bedikian AY, Millward, M, Pehamberger H, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2006;24:4738-4745. | |
| - | BMS-663513 and BMS-734016: One-month intravenous combination toxicity study in monkeys (Study No | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; BMS Document Control No. 930021064. | |
| - | Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a Phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. | Chapman P, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2012; 30(No_15 suppl; abstr 8502). | |
| - | Mechanisms of Resistance to RAF Inhibition in Melanomas Harboring a BRAF Mutation. | Chapman P | - | 国外 | ASCO EDUCATIONAL BOOK. 2013; e80-e82 | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|----|---|--|
| - | Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients with Metastatic Melanoma. | Chapman PB, Einhorn E, Meyers ML, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 1999;17(9):2745-2751. | |
| - | Identification of a Peptide Recognized by Five Melanoma-Specific Human Cytotoxic T Cell Lines | Cox AL, Skipper J, et al | - | 国外 | Science. 1994; 264: 716-719. | |
| - | Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN-alpha results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors. | Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, et al | - | 国外 | Cancer Res. 2006 May 1;66(9):4943-51. | |
| - | Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. | Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al | - | 国外 | Ann Oncol. 2012; 23(7):vii86-91 | |
| - | Effect of Human Anti-CTLA-4 Administration on Unstaged MC38 Tumors in hCTLA-4 Transgenic Mice (Study MDX-010-005-R) | - | - | 国外 | Medarex Inc, 22-Dec-2006. BMS Document Control No. 930020107. | |
| - | Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study. | Ege H, Gertz MA, Markovic SN et al | - | 国外 | Br J Haematol. 2008;141:792-98. | |
| - | Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: What have we learned in 30 years? | Eggermont AMM, Kirkwood JM | - | 国外 | Eur J Cancer. 2004; 40:1825-1836. | |
| - | Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. | Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, et al | - | 国外 | Cancer. 2010; 116:146-154. | |
| - | Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. | Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E | - | 国外 | Eur J Cancer. 2010 Mar;46(4):765-81. | |
| - | Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. | Garbe C, McLeod GR, Buettner PG | - | 国外 | Cancer. 2000;89:1269-1278. | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|----|---|--|
| - | Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation | - | - | 国外 | US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001. | |
| - | Guidance for Industry, Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers | - | - | 国外 | U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2002. | |
| - | Guidance for Industry, E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs | - | - | 国外 | U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2005. | |
| | Pharmacokinetics of cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. | Harland SJ, Newell DR, Siddik ZH, Chadwick R, Calvert AH, Harrap KR. | - | 国外 | Cancer Res, 1984; 44: 1693-1697 | |
| - | Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. | Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2009; 27:2823-2830. | |
| - | Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. | Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al | - | 国外 | Clin Pharmacol Ther. 2010; 87(4):497-503. | |
| - | Ipilimumab Summary of Clinical Efficacy, 2010 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930028112. | |

| | | | | | | |
|---|---|-----------------------------------|---|----|---|--|
| - | Ipilimumab Summary of Clinical Efficacy, 2012 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2012. BMS Document Control No. 930073968. | |
| - | Ipilimumab Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2012 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2012. BMS Document Control No. 930073968. | |
| - | Ipilimumab Summary of Clinical Safety, 2010 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930028133. | |
| - | Ipilimumab Summary of Clinical Safety, 2012 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2012. BMS Document Control No. 930073968. | |
| - | Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. | Ishihara K, Saida T, Otsuka F | - | 国外 | Int J Clin Oncol. 2008; 13:33-41 | |
| - | An immune -active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. | Ji RR, Chasalow SD, Wang L, et al | - | 国外 | Cancer Immunol Immunother. 2012; 61:1019-1031. | |
| - | Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. | Korman AJ, Peggs KS, Allison JP | - | 国外 | Adv Immunol. 2006; 90:297-339. | |
| - | Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. | Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2008;26(4):527-534. | |
| - | Increased vaccine-specific T cell frequency after peptide-based vaccination correlates with increased susceptibility to in vitro stimulation but does not lead to tumor regression. | Lee KH, Wang E, Nielsen MB, et al | - | 国外 | J Immunol. 1999 Dec 1;163(11):6292-300. | |
| - | Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. | Lens MB, Dawes M | - | 国外 | Br J Dermatol. 2004; 150:179-185. | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|----|--|--|
| - | CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4+ICOS $^+$ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. | Liakou, et al | - | 国外 | PNAS. 2008; 105: 14987-14992. | |
| - | Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. | Lito P, Rosen N, Solit DB | - | 国外 | Nature Medicine. 2013; 19: 1401-1409 | |
| - | Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. | Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP | - | 国外 | J Pharm Sci. 2004; 93:2645-2668. | |
| - | Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, Phase 2 trial. | Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al | - | 国外 | Lancet Oncol. 2012;13(5):459-65. | |
| - | MDX-CTLA-4: A 6-month intravenous toxicity study in cynomolgus monkeys (Study 01-3460), Report | - | - | 国外 | Huntingdon Life Sciences, 25-Feb-2002. BMS Document Control No, 930009980. | |
| - | Induction of circulating tumor-reactive CD8 $^+$ T cells after vaccination of melanoma patients with the gp100 209-2M peptide. | Meijer SL, Dols A, Jensen SM, et al | - | 国外 | J Immunother. 2007 Jul-Aug;30(5):533-43. | |
| - | Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. | Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2000;18:158-166 | |
| - | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, version 3, 2014 | - | - | 国外 | National Comprehensive Cancer Network. 2014. | |
| | Paraplatin (carboplatin), US Package Insert. | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company | |
| - | Improved induction of melanoma reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gp100 modified at HLA-A*0201-binding residues. | Parkhurst MR, Salgaller ML, Southwood S, et al | - | 国外 | J Immunol. 1996; 157(6):2539-2548. | |
| - | Comparison of Child Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction: Implications for chemotherapy dosing. | Patel H, Egorin MJ, Remick SC, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2004; 22,14S Suppl, 2004: 6051. | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|----|--|--|
| - | Phase I Study of Vorinostat in Patients With Advance Solid Tumors and Hepatic Dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. | Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2010; 28:4507-4512. | |
| - | Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: A study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. | Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CH, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2008; 25:563-569. | |
| - | Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. | Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al | - | 国外 | Cancer Res. 2009; 69(13):5383-91. | |
| - | Blockage of CTLA-4 on CD4+ CD25+ Regulatory T Cells Abrogates Their Function In Vivo. | Read S, et al | - | 国外 | J Immunol. 2006; 177(7): 4376-4383. | |
| - | Phase 2 study of the g209-2M melanoma peptide vaccine and low-dose interleukin-2 in advanced melanoma: Cancer and Leukemia Group B 509901. | Roberts JD, Niedzwiecki D, Carson WE, et al | - | 国外 | J Immunother. 2006 Jan-Feb;29(1):95-101. | |
| - | Altered CD8(+) T-cell responses when immunizing with multiepitope peptide vaccines. | Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, et al | - | 国外 | J Immunother. 2006 Mar-Apr;29(2):224-31. | |
| - | Cancer immunotherapy: Moving beyond current vaccines. | Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP | - | 国外 | Nat Med. 2004; 10(9):909-915. | |
| - | Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. | Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al | - | 国外 | Nat Med. 1998; 4(3):321-327. | |
| - | Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine. | Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al | - | 国外 | J Immunol. 1999; 163:1690-1695. | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|----|--|--|
| - | Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. | Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, Rosenberg SA | - | 国外 | Cancer Res. 1996 Oct 15;56(20):4749-4757. | |
| - | Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and III trials of Ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. | Schadendorf D, et al | - | 国外 | ESMO 2013; abstract number 24LBA. | |
| - | A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. | Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2009; 27:18s (suppl; abstr CRA9011). | |
| - | Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potentials for Therapeutic Monoclonal Antibodies: Reality Check. | Seitz K, Zhou H | - | 国外 | J Clin Pharmacol. 2007; 47:1104-18. | |
| - | Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity through Reduction of Intratumoral Regulatory T Cells. | Selby, et al | - | 国外 | Cancer Immunol Res. 2013; 1: 32-42. | |
| - | Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. | Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al | - | 国外 | Br J Haematol. 2006; 134(6):596-601. | |
| - | Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. | Siegel R, et al | - | 国外 | CA Cancer J Clin. 2011 Jul-Aug; 61(4):212-36. | |
| - | Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. | Simpson, et al | - | 国外 | J Exp Med. 2013; 210: 1695. | |
| - | Phase I trial of a melanoma vaccine with gp100 280-288 peptide and tetanus helper peptide in adjuvant: immunologic and clinical outcomes | Slingluff CL, Yamshchikov G, et al | - | 国外 | Clin Cancer Res. 2001;7: 3012-3024 | |
| - | Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. | Smith FO, Downey, SG, Klapper JA, et al | - | 国外 | Clin Cancer Res. 2008; 14:5610-5618. | |
| - | Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses. | Smith II JW, Walker EB, Fox BA, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1562-1573. | |

| | | | | | | |
|--------|---|---|---|----|--|--|
| - | Three phase II cytokine working group trials of gp100 (210M) peptide plus high-dose interleukin-2 in patients with HLA-A2-positive advanced melanoma. | Sosman JA, Carrillo C, Urba WJ, et al | - | 国外 | J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2292-8. | |
| - | Long-term survival of anti-tumor lymphocytes generated by vaccination of patients with melanoma with a peptide vaccine. | Stewart JH 4th, Rosenberg SA | - | 国外 | J Immunother. 2000 Jul-Aug;23(4):401-4. | |
| - | Summary of Clinical Pharmacology Studies, 2010 | - | - | 国外 | Bristol-Myers Squibb Company; 2010. BMS Document Control No. 930027351. | |
| - | Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. | Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al | - | 国外 | J Pharm Sci. 2004; 93: 2184-2204. | |
| - | Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. | Uhara H, et al | - | 国外 | Journal of Dermatological Science. 2012;66: 240-242 | |
| - | Phenotype and functional characterization of long-term gp100-specific memory CD8+ T cells in disease-free melanoma patients before and after boosting immunization. | Walker EB, Haley D, Petrusch U, et al | - | 国外 | Clin Cancer Res. 2008 Aug 15;14(16):5270-83. | |
| - | Characterization of the class I-restricted gp100 melanoma peptide-stimulated primary immune response in tumor-free vaccine-draining lymph nodes and peripheral blood. | Walker EB, Miller W, Haley D, Floyd K, Curti B, Urba WJ | - | 国外 | Clin Cancer Res. 2009 Apr 1;15(7):2541-51. | |
| - | Ipilimumab increases activated T-cells and Enhances Humoral Immunity in Patients with Advanced Melanoma. | Weber JS, Hamid O, Chasalow SD, et al | - | 国外 | J Immunother. 2012; 35:89-97. | |
| - | Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. | Weber JS, Kahler KC, Hauschild A | - | 国外 | J Clin Oncol. 2012; 30: 2691-2697. | |
| (添付せず) | WHO GLOBOCAN 2012 | - | - | 国外 | IARC Globocan website. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx | |
| - | CTLA-4 Control over Foxp3+ Regulatory T Cell Function. | Wing K | - | 国外 | Science. 2008; 322: 271-275. | |

| | | | | | | |
|--------|---|-------------------|---|----|---|--|
| - | Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. | Wolchok JD, et al | - | 国外 | Clin Cancer Res. 2009; 15: 7412-7420 | |
| - | BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma. | Yamazaki N, et al | - | 国外 | ESMO poster presentation: Presented at the 17th ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress; Amsterdam, The Netherlands, September 27-October 1, 2013. | |
| - | Melanoma Clinical Practice Guidelines in Oncology | - | - | 国外 | Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2004; 2: 46-60 | |
| - | オブジーボ®点滴静注20 mg、同注100 mg、添付文書、2014年7月（初版） | - | - | 国内 | - | |
| - | 医薬品インタビューフォーム、ダカルバジン注用100、2013年3月改訂（第9版） | - | - | 国内 | - | |
| (添付せず) | 厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第97表総患者数、傷病基本分類別 | 厚生労働省大臣官房統計情報部 | - | 国内 | 総務省統計局 website. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075 | |
| - | 悪性黒色腫の診断・治療指針 | 斎田敏明、山本明史編集 | - | 国内 | 金原出版：p12-30 | |
| - | 発生頻度増加の要因 | 石原和之 | - | 国内 | 癌と化学療法,33(10);1380-1385, 2006 | |
| - | 皮膚悪性腫瘍の統計 過去、 | 石原和之 | - | 国内 | Skin Cancer. 2007; 22:209-16 | |
| - | 日本皮膚悪性腫瘍学会編、皮膚悪性腫瘍取扱い規約 | 日本皮膚悪性腫瘍学会 | - | 国内 | 2010年8月版、金原出版：p.31-33. (viii項) | |

| | | | | | | |
|--------|---------------------|---------------|---|----|---|--|
| - | 臨床腫瘍学、Third edition | 日本臨床腫瘍学会 編 | - | 国内 | Third edition、癌と化学療法社：p.861-873. (V項) | |
| (添付せず) | 皮膚悪性腫瘍ガイドライン 2007 | 日本皮膚科学会 | - | 国内 | 日本皮膚科学会 website. http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincaancer/index.html | |
| (添付せず) | 平成24年 人口動態調査 | - | - | 国内 | 総務省統計局 website. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do?method=ini | |